

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

- **Version 2006:**
Maass / Junkermann
- **Version 2007–2009:**
Bischoff / Diel / Lück
- **Version 2010:**
Nitz / Jonat

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom - Inzidenz

© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

- **Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen**
- **Stetig steigende Inzidenz (10 => 40 %)**
- **In Autopsie-Kollektiven**
 - **Parenchymale ZNS Metastasen ~30-40 %**
 - **Leptomeningeale ZNS-Metastasen 5-16 %**
- **Anstieg der Inzidenz verursacht durch**
 - **Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen (kombinierte Therapiemodalitäten - Trastuzumab)**
 - **Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik**

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Risikofaktoren

- **Junges Alter (<50 J. vs \geq 50 J.)**
- **Negativer Östrogenrezeptor-Status**
- **G3**
- **HER1- and HER2-Überexpression**
- **Basal-like (basaloider) Zelltyp /triple negativ**
- **Vorangegangene Trastuzumab-Therapie**

Mammakarzinome mit ZNS-Metastasen sind eher ER neg., exprimieren eher basales Zytokeratin CK5/6 und überexprimieren eher HER2 oder EGFR

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

Prognosefaktoren

Hirnmetastasen = ungünstiger Prognosefaktor

(1. Jahr ~12 %, 2. Jahr: ~4-8 %, 5. Jahr: ~2 % Überlebende)

LoE 2a

Günstige prognostische Faktoren nach Auftreten einer Hirnmetastasierung:

- Ausdehnung der ZNS-Metastasierung (solitär (1-2) vs. mehrere (≥ 3): HR^o: 1,33) LoE 2a
- Ausdehnung der extrazerebralen Metastasierung (keine vs. gering vs. extensive HR^o: 1 vs. 1,35 vs. 1,60) LoE 2a
- Alter (<60 vs. 60-69 vs. >70 J. – HR^o: 1 vs. 1,06 vs. 1,40; ns) LoE 2a
- Allgemeinzustand (ECOG) (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3 – HR: 1 vs. 1,06 vs. 1,40) LoE 2a
- Intervall zwischen Erstdiagnose und ZNS-Metastasierung (<2 vs. ≥ 2 J. HR^o 1 vs. 0,65) LoE 2a
- Ansprechen (RT vs. Op +/- RT: HR^o 0,38 vs. 0,21) LoE 2a
- Positiver Hormonrezeptorstatus (selten)
- LDH (hoch vs. niedrig) LoE 2b

^oHR = Hazard ratio

Klassifikation von Hirnmetastasen - Recursive Partitioning Analysis (RPA)

Med. Überleben (mo)

RPA I: KPS >70 < 65 y keine extrakraniellen Metastasen kontrollierte Primärerkrankung	11,6
RPA II: alle anderen Patienten	6,0
RPA III: KPS <70	3,0

Unabhängige Prognosefaktoren bei Hirnmetastasen

Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben (Cox-Regression)

VARIABLE	P-Wert	Rel.Risiko	95% K.I.
Chirurgische Resektion	<0,0001	4,34	2,50 - 7,14
Einzelherd (solitäre Met.)	0,14	1,08	0,97 - 1,21
<i>KPS \geq 70</i>	<i>0,55</i>	<i>1,31</i>	<i>0,55 - 3,23</i>
BS-BM (Hirnmet.-Score)	0,58	0,63	0,12 - 3,29
RPA	<0,0001	1,64	1,32 - 2,04
Kontralat. Primärtumor	0,66	0,92	0,63 - 1,34
Keine extrakraniellen M.	<0,0001	2,38	1,63 - 3,44

Solitäre Hirnmetastasen

Multimodales Vorgehen

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ Neurochirurgie + Ganzhirnbestrahlung (WBRT):
Verbesserte lokale Kontrolle und
verbessertes Überleben | 2b | B | ++ |
| ➤ Neurochirurgie (NCh) | 2a | B | + |
| ➤ SRS (Läsionen < 3 cm ø) +/- WBRT *
advantage: single shot technique | 2b | B | ++ |
| ➤ Stereotaktische Radiotherapie (SRS) <3 cm ø | 2a | B | + |

* Schlechte Gesamt-Prognose: keine WBRT empfehlenswert

Solitäre Hirnmetastasen (1 – 4 Läsionen) – Strahlentherapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ WBRT + SRS boost (vs. WBRT) Verbessert lokale Kontrolle und verbessertes Überleben	2a	A	++
➤ Ganzhirnbestrahlung (WBRT)	2b	B	+
➤ SRS (Läsionen <3 cm Ø) Vorteil: Einmalbestrahlung (single shot technique)	2a	B	++
➤ <u>S</u>tereotaktische <u>f</u>raktionierte <u>R</u>T (SFRT)	3b	B	+/-

Multiple Hirnmetastasen

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **WBRT (supportiv Steroide*)**

➤ **prolongierte RT**

➤ **10 x 3 Gy**

➤ **Radiochemotherapie**

➤ **Chemotherapie allein**

➤ **Steroide allein**

Bei Radioresistenz:

➤ **Chemotherapie allein**

➤ **Lapatinib +/- Capecitabin (HER2-pos. Fälle)**

1a A ++

3b B ++

2b B +

3b C +/-

3a D -

3a B -

3a D +/-

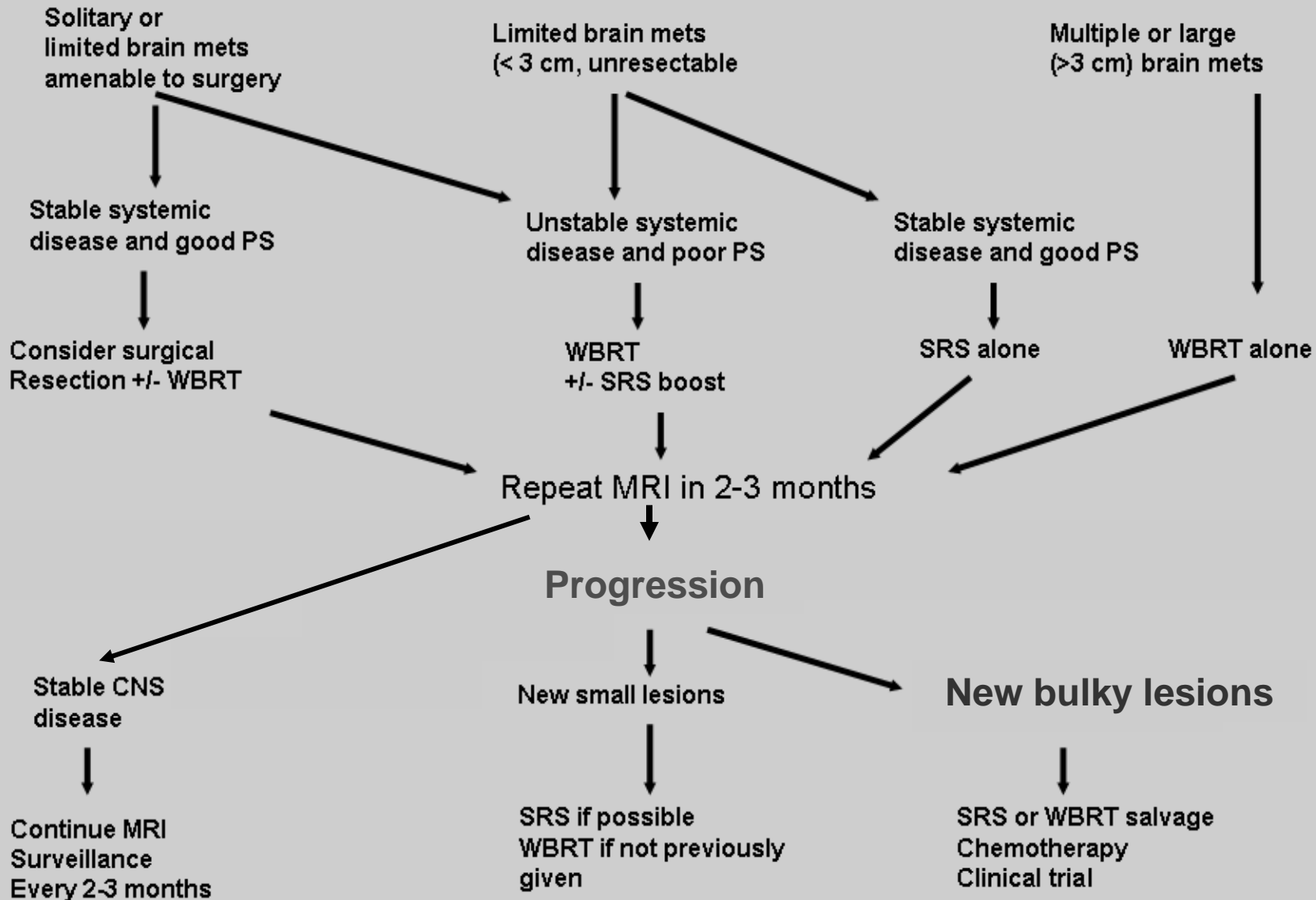
2b B +/-

***symptomadaptiert**

Behandlungsmöglichkeiten bei Hirnmetastasen

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D



Leptomeningeale Karzinomatose

Lokale Therapie

Oxford / AGO
LoE / GR

Intrathekale oder – intraventrikuläre Therapie

➤ MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)	2b	B	++
➤ Liposomales Cytarabin 50mg, q 2w	3b	C	++
➤ Thiothepa	3b	C	+
➤ Steroide	4	D	+/-
➤ Trastuzumab	4	C	-

Radiotherapie

➤ Fokal (bei grösserem Tumolvolumen)	4	D	+
➤ WBRT	4	D	+
➤ Neuroaxis (disseminierte spinale Herde)	4	D	-

Randomisierte Studie: DepoCyt[®] vs. MTX i.t. – bei Patienten mit Meningiosis carcinomatosa

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

Untersuchte Substanz:

- Dauerabgabe-Formulierung von Cytarabin (DepoCyt[®])
- Wirkspiegel-Erhalt im Liquor (lumbal, zerebral – Ventrikel -) für > 14 Tage (unabhängig vom Ort der Applikation)

Therapieschema:

- DepoCyt[®] – 50 mg, q 2w
- MTX – 10 mg zweiwöchentlich

(Induktionsphase 1 Monat, Konsolidierungstherapie 3 Monate).

Randomisierte Studie Depocyt[®] vs MTX i.t. – bei Patienten mit Meningiosis carcinomatosa: Intent-to-treat-Analyse

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1 D

Endpunkt	DepoCyt [®] (n=31) Mammakarz.: 11	MTX (n=30) Mammakarz. : 11	p-Wert
ORR	26%	20%	0,76
OS (Tage)	105	78	0,164
Überleben (6 Monate)	41%	17%	0,15
Überleben (12 Monate)	16%	7%	0,43