

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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 2020.1D

- **Versionen 2003–2019:**
**Bischoff / Diel / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober / Loibl / Lück /
Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann / Rody /
Schütz / Solbach / Stickeler / Witzel**
- **Version 2020:**
Bauerfeind / Ditsch

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen**
- **In Autopsie-Kollektiven:**
 - **Parenchymale ZNS-Metastasen: ~30–40 %**
 - **Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5–16 %**
- **Stetig steigende Inzidenz (10 % ⇒ 40 %)**
- **Anstieg der Inzidenz verursacht durch:**
 - **Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen**
 - **Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik**
- **Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen**
- **Datenlage für Behandlung von ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms ist unbefriedigend, da Studien meist nicht Mammakarzinom-spezifisch. Teilnahme an der deutschen Registerstudie zu ZNS-Metastasen Mammakarzinom empfohlen (www.gbg.de)**

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Tumorbilogie

- **Primärtumor:**
 - **Negativer Hormonrezeptor-Status (Basalzell-Typ / triple-negativ)**
 - **Hohes Grading, hohes Ki-67**
 - **HER2 und / oder EGFR (HER1) Überexpression**
 - **Molekularer Subtyp (HER2 positiv, triple-negativ, Luminal B)**

- **ZNS-Metastasen:**
häufiger Östrogenrezeptor-neg. und HER2 und / oder EGFR positiv

- **Primärtumor und ZNS-Metastasen: Diskordanz des molekularen Subtyp**
 - für ER = 16,7% und für PR = 25,2%
 - für HER2 = 10,4%



Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) Worksheet to Estimate Survival from Brain Metastases (BM) by Diagnosis

	0	0.5	1	1.5	2	Score
Prognostic Factor						
KPS	< 50	60	70–80	90–100	n/a	_____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
Age, years	> 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
Sum total						_____

Median survival by DS-GPA:

DS-GPA 0–1.0 = 3.4 months

DS-GPA 1.5–2.0 = 7.7 months

DS-GPA 2.5–3.0 = 15.1 months

DS-GPA 3.5–4.0 = 25.3 months

DS-GPA confirmed as prognostic factor

Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER/PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER/PR negative, HER2 positive.

Sperduto PW et al, JCO 2012; Nagtegaal SHJ et al, Radiother Oncol 2019

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

WBRT-30-BC – zur Abschätzung des Risikos von Hirnmetastasen

Characteristic	6-month OS rate (%)	Scoring points
Karnofsky performance score		
<70%	8	1
70%	32	3
>70%	72	7
Time between 1.diagnosis of breast cancer and WBRT		
≤33 months	29	3
≥34 months	38	4
Extra-cerebral metastatic disease		
No	53	5
Yes	28	3

- Based on 170 patients
- WBRT: whole brain radiotherapy alone
- (30 Gy in 30 sessions)

Prognostic group	OS at 6 months (%)
6-9 points	8
10-12 points	41
13-15 points	68
16 points	100

Regarding the PPV to identify patients who will live 6 months or longer after WBRT, the WBRT-30-BC (100%) was superior to both DS-GPA (74%) and Rades-Score (68%).

Singuläre / solitäre Hirnmetastase

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokaltherapie: SRS ($\leq 4\text{cm}$) oder FSRT oder Resektion	2b	B	++
Resektion + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT)	1b	B	++
WBRT + Boost (SRS, FSRT) oder Resektion + WBRT	2a	B	+
Alleinige WBRT	2b	B	+
Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand			
Hippocampusschonung	2b	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> SRS/FSRT o. Resektion + WBRT verbessert lokale und Symptomkontrolle, nicht das Überleben. WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung 			

[SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig); FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy, WBRT = whole brain radiotherapy]

Oligo-Hirnmetastasen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokaltherapie: SRS (≤ 4 cm) oder FSRT	2b	B	++
WBRT + Boost (SRS, FSRT)	2a	B	++
Alleinige WBRT	2b	B	+
Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand			
Hippocampusschonung	2b	C	+/-

Alleinige Lokaltherapie: SRS (≤ 4 cm) oder FSRT

WBRT + Boost (SRS, FSRT)

Alleinige WBRT

Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

Hippocampusschonung

- Die Zahl der stereotaktisch sinnvoll zu bestrahlenden Metastasen ist von Lokalisation, Größe und anderen Faktoren, z.B. Anzahl, Vorbehandlung und Karnovsky Score abhängig
- WBRT zusätzlich zu SRS/FSRT verbessert die lokale und Symptomkontrolle, nicht aber das Überleben. Gleichzeitig scheint bei zusätzlicher WBRT eine größere neurokognitive Beeinträchtigung aufzutreten
- Bei einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen Präferenz zur stereotaktischen Bestrahlung

[SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig); FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy, WBRT = whole brain radiotherapy]

NCCTG N0574 (Alliance): A Phase III Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) in Addition to Radiosurgery (SRS) in Patients with 1 to 3 Brain Metastases

Study design:

Patients with 1-3 brain metastases, each < 3 cm by contrast MRI, were randomized to SRS alone or SRS + WBRT and underwent cognitive testing before and after treatment. The primary endpoint was cognitive progression (CP) defined as decline > 1 SD from baseline in any of the 6 cognitive tests at 3 months. Time to CP was estimated using cumulative incidence adjusting for survival as a competing risk.*

Conclusion:

Decline in cognitive function, specifically immediate recall, memory and verbal fluency, was more frequent with the addition of WBRT to SRS. Adjuvant WBRT did not improve OS despite better brain control. Initial treatment with SRS and close monitoring is recommended to better preserve cognitive function in patients with newly diagnosed brain metastases that are amenable to SRS.

* Remark: No hippocampus-sparing was applied

Brown A, Asher AL, Ballman K, Farace E, Cerhan J, Anderson K, et al. JAMA. 2016 Jul 26;316(4):401-9. doi: 10.1001/jama.2016.9839



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Adjuvant Whole-brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952- 26001 Study



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

 Guidelines Breast
 Version 2020.1D

2-year relapse rate after whole-brain radiotherapy (WBRT) versus observation after surgical resection or radiosurgery				
	after surgical resection (n=160)		after radiosurgery (n=199)	
	WBRT	observation	WBRT	observation
Local recurrence	27%	59% (p<0.001)	19%	31% (p=0.040)
New lesions	23%	42% (p=0.008)	33%	48% (p=0.023)

- Only 12% of the patients had brain metastases from breast cancer.
- Overall survival was similar in the WBRT and observation arms (median, 10.9 vs. 10.7 months, respectively; P = .89).
- Intracranial progression caused death in 44% patients in the OBS arm and in 28% patients in the WBRT arm.

Kocher M. J Clin Oncol 2011, 29:134-141

Mögliche Entscheidungsfaktoren Neurochirurgie vs. Stereotaktische Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Pro Neurochirurgie:

- **Histologische Sicherung nach z.B. langem rezidivfreiem Intervall**
- **Sofortige Dekompression notwendig, lebensbedrohliche Symptome**
- **Stereotaktische Radiotherapie (SRS oder FSRT) bei singulärer Metastase aufgrund der Größe nicht möglich**

Pro primäre Radiotherapie*:

- **Tumorlokalisierung nicht geeignet für chirurgische Resektion**
- **Mehr als eine Läsionen ohne die oben genannten Kriterien**

* Falls möglich stereotaktische Strahlentherapie bevorzugt

Multiple Hirnmetastasen falls stereotaktische Strahlentherapie nicht sinnvoll möglich ist



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **WBRT (supportiv Steroide)**
- **Hippocampuschonung**

- **Corticosteroide allein***
- **Chemotherapie allein**
- **Radiochemotherapie**

- **Erneute WBRT bei Rezidiv****

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	C	+/-
3a	B	+/-
3a	D	+/-
3b	C	-
4	C	+/-

* Symptomadaptiert

** Falls lokale Therapien (OP, SRS, FSRT) im Rezidivfall nicht sinnvoll, möglich in Einzelfällen abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation

[WBRT = whole brain radiotherapy]

Systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen



	Oxford		
	LoE	GR	AGO

<ul style="list-style-type: none"> ■ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation 	2c	C	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Lapatinib + Capecitabin als initiale Behandlung (HER2 pos. Fälle) 	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung 	3a	D	-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik 	3a	C	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz) 	3a	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und/oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option 	5	D	+

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Intrathekale oder intraventriculäre Therapie			
▪ MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)	2b	B	+
▪ Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w*	3b	C	+
▪ Thiohepa	3b	C	+/-
▪ Steroide	4	D	+/-
▪ Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)	4	C	+/-
Systemtherapie	3b	B	+
Radiotherapie			
▪ Fokal (bei größerem Tumolvolumen)	4	D	+
▪ WBRT	4	D	+
▪ Neuroachse (disseminierte spinale Herde)	4	D	+/-

Aufgrund der schlechten Prognose einer Leptomeningeosis carcinomatosa sollte auch eine rein symptomatische Therapie erwogen werden

* Bis auf Weiteres nicht erhältlich