

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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 2021.1D

- **Versionen 2003–2020:**

**Bauerfeind / Bischoff / Diel / Ditsch / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober
/ Loibl / Lück / Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann /
Rody / Schütz / Solbach / Stickeler / Witzel**

- **Version 2021:**

Huober / Rody

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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%

- **Es gibt keine Evidenz für die Suche nach cerebralen Metastasen bei asymptomatischen Patientinnen**

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 2021.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

| 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 |

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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%).

Janssen S et al, Radiol Oncol, 2019

Singuläre / solitäre Hirnmetastase

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 | B | +/- |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ SRS/FSRT o. Resektion + WBRT verbessert lokale und Symptomkontrolle, nicht das Überleben. WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung | | | |

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 | + |
| 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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

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 2021.1D

| 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 2021.1D

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

Oxford

- **WBRT (supportiv Steroide*)**
- **Hippocampusschonung**
- **Corticosteroide allein***
- **Chemotherapie allein**
- **Radiochemotherapie**
- **Erneute WBRT bei Rezidiv****

| 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

SRS = stereotactic radiosurgery

FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy

WBRT = whole brain radiotherapy



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Symptomatische Therapie von Hirnmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik**
- **Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz)**
- **Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und/ oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option**

| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |
| 3a | C | + |
| 3a | C | ++ |
| 5 | D | + |

Therapie bei Vorliegen von Hirnmetastasen

Oxford

LoE GR AGO

| | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| <ul style="list-style-type: none"> Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung | 3a | D | - |
| <ul style="list-style-type: none"> HER2 pos. <ul style="list-style-type: none"> Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien) T-DM1 Lapatinib + Capecitabin Neratinib + Capecitabin Neratinib + Paclitaxel | 2b | B | + |
| | 2b | B | +/- |
| | 2b | B | +/- |
| | 2b | B | +/- |
| | 2b | B | +/- |
| <ul style="list-style-type: none"> Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation | 2c | C | + |

CNS-efficacy of systemic anti-HER2 therapy



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

| Study | | Study type | Therapy | Efficacy endpoint |
|--|---|--|--|--|
| HER2Climb ^{1,2} Lin ¹ et al. Murthy ² et al | N=612 With brain met n=291 | <ul style="list-style-type: none"> Prospective, randomized (2:1) Baseline brain MRI BM (n=291) classified as active or stable | Tuca + T + Cap (n=198)vs. Plac + T + Cap (n=93) Inclusion: prior therapy with T-DM1, Per, T | Tucatinib vs Placeco: <ul style="list-style-type: none"> Median CNS-PFS: 9.9 vs 4.2 mo (HR=0.32, 95% CI 0.22-0.48, p<0.001) Median OS: 18.1 vs 12.0 mo (HR=0.58, 95 % CI 0.40-0.85, p=0.005) ORR-IC: 47.3 % (95 % CI 33.7-61.2 %) vs 20.0 % (95% CI 5.7-43.7 %), p=0.03 |
| EMILIA ³ Krop et al | N=991 with brain met n=95 | <ul style="list-style-type: none"> Retrospective, exploratory, not prespecified Pre study screening (MRI, CT) study enrollment possible if CNS-mets were asymptomatic | T-DM1 versus L + Cap Inclusion: PD after T , Pac No prior T-DM1, L, Cap | T-DM1 vs L + Cap: <ul style="list-style-type: none"> Median PFS: 5.9 vs. 5.7 mo (HR=1.00; 95% CI 0.54-1.84, p=1.000) Median time-to symptom-progression: 7.2 vs. 5.5 mo (HR=0.70, 95% CI 0.33-1.48, p=0.338) Median OS: 26.8 vs. 12.9 mo (HR=0.38, 95% CI 0.18-0.80, p=0.008) |
| KAMILLA ⁴ Montemurro et al. | N=2002 N=398 with baseline brain met | <ul style="list-style-type: none"> Phase IIIb, single arm Exploratory analysis | T-DM1 Inclusion: Locally advanced/mbc In pts with BM: Prior Anti-HER2-therapy (L,60% T 99%, Per 6%), and cht 99%; prior RT BM 57%) 1line up to > 5line | T-DM1 <ul style="list-style-type: none"> N=126 with measurable BM at baseline CNS-ORR 21.4 % (95% CI 14.6-29.6) CBR 42.9 % (95% CI 34.1-52.0) Median PFS w or w/o BM: 5.5 (95% CI 5.3-5.6)vs. 7.7 mo (95% CI 6.8-8.1) Median OS w or w/o BM: 18.9 (95% CI 17.1-21.3 vs. 30.0 mo (95% CI 27.6-31.2) |
| NALA ⁵ Saura et al | N=621, With brain met N=101 | <ul style="list-style-type: none"> Prospective, randomized (1:1) enrollment if CNS-mets were stable and asymptomatic Sec. Endpoint: incidence of CNS intervention | N +Cap vs L + Cap Inclusion: ≥ 2 anti-HER2 therapies, 33% had prior Tra,Per, T-DM1 | N+Cap vs L+Cap: Cumulative incidence of CNS intervention : 22.8 % (95% CI 15.5-30.9 %). 29.2 % (95% CI 22.5+36.1 %), p=0.043 |
| NEFERT-T ⁶ Awada et al. | N= 479 | <ul style="list-style-type: none"> Exploratory not preplanned subgroup analysis of randomized controlled trial | N+Pac (n=242) vs T + Pac (n=237) Inclusion: untreated metastatic or recurrent HER2+ BC, L/T as adjuvant/neoadjuvant therapy allowed | N+Pac vs T + Pac <ul style="list-style-type: none"> Incidence of CNS recurrences: RR 0.48, 95% CI 0.29-0.79, p=0.002 Time to CNS metastases: HR 0.45, 95% CI 0.26-0.78, p=0.004 2 years cumulative CNS incidence: N-Pac 10.1%; T-Pac 20.2% |
| DESTINY-Breast01 ⁷ Modi et al. | N= 184 With brain met n=24 | <ul style="list-style-type: none"> Prospective, single arm, open label study enrollment possible if CNS-mets were stable and asymptomatic (n=24) | Trastuzumab-Deruxtecan Inclusion: prior therapy with T-DM1, 66% had Per, 100% Tra, 54% other anti-HER2 | <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab-Deruxtecan: Median CNS-PFS: 18.1 mo (95% CI 6.7-18.1) (all patients 16.4 mo, 95% CI 12.7-n.r.) |
| Landscape ⁸ Bachelot et al. | N=45 Untreated brain metastases | Single-arm, phase II | L + Cap | L+Cap Objective CNS response: 65.9 % (95% CI 50.1-79.5) |

(T=Trastuzumab, Tuca=Tucatinib, Plac = Placebo, Cap = Capecitabine, L= Lapatinib, N=Neratinib, Pac =Paclitaxel, Per =Pertuzumab, BM =brain metastases, cht =chemotherapy)

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

Oxford
LoE GR AGO

Intrathekale oder intraventriculäre Therapie

- MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)
- Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w*
- Thiothepa
- Steroide
- Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | + |
| 3b | C | + |
| 3b | C | +/- |
| 4 | D | +/- |
| 4 | C | +/- |

Systemtherapie

| | | |
|----|---|---|
| 3b | B | + |
|----|---|---|

Radiotherapie

- Fokal (bei größerem Tumolvolumen)
- WBRT
- Neuroachse (disseminierte spinale Herde)

| | | |
|---|---|-----|
| 4 | D | + |
| 4 | D | + |
| 4 | D | +/- |

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

* Bis auf Weiteres nicht erhältlich