

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

## 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 2022.1D

- **Versionen 2003-2021:**

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

- **Version 2022:**

**Lüftner / Park-Simon**

# 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](http://www.gbg.de)).**

# Incidence of Brain Metastases among Patients with Metastatic Breast Cancer – Meta-Analysis of 25 Trials between 2010-2020

Subtype	No patients	Incidence per patient-year	Pooled cumulative incidence	Median follow-up (months)
HER2 positive (all)	5971	13% 95% CI: 0.22–0.38	31%	31
HR- / HER2 positive	2092	13% 95% CI: 0.08–0.20	-	-
HR+ / HER2 positive	3480	8% 95% CI: 0.05–0.13	-	-
HR- / HER2 negative	4102	13% 95% CI: 0.09–0.20	32% 95% CI: 0.19–0.49	33
HR+ / HER2 negative	14656	5% 95% CI: 0.03–0.08	15% 95% CI: 0.078–0.27	33

Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. Neuro Oncol. 2021 Jun 1;23(6):894-904

# ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Tumorbilogie

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

- **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**

# Updated Breast-GPA (Graded Prognostic Assessment) Worksheet to Estimate Survival from Brain Metastases (BM)

Prognostic Factor	0	0.5	1	1.5	Score
<b>KPS</b>	≤ 60	70-80	90–100	n/a	
<b>Subtype</b>	Basal	LumA	n/a	HER2 or LumB	
<b>Age, years</b>	≥ 60	< 60	n/a	n/a	
<b>ECM</b>	present	absent	n/a	n/a	
<b>No of BM</b>	≥ 2	1	n/a	n/a	
					<b>Sum total</b>

## Median survival by Breast-GPA:

**Breast-GPA 0–1.0 = 6 months**

**Breast-GPA 1.5–2.0 = 10 months**

**Breast-GPA 2.5–3.0 = 13 months**

Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER / PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER / PR negative, HER2 positive. ECM: extracranial metastases BM: brain metastases

**Sperduto PW et al, JCO 2020**

# Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen\*

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>Alleinige Lokaltherapie: SRS (<math>\leq 4</math> cm) oder FSRT</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>Singuläre Metastase</b> OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT)	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>Oligometastasen</b> OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts und SRS oder FSRT der nicht-resezierten Metastasen (ohne WBRT)	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>WBRT + Boost (SRS, FSRT) oder Resektion + WBRT</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>Alleinige WBRT</b> Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>Hippocampusschonung** (bei günstiger Prognose)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

\* Oligohirnmetastasierung oder limitierte Metastasierung bezieht sich vor allem auf bis zu 4 Hirnmetastasen, unter bestimmten Voraussetzungen bis zu 10 (Gesamtvolumen  $< 15$  ml)

\*\* Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region

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

# Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen\*

- Lokale Therapieansätze (OP; SRS; FSRT) indiziert in Abhängigkeit von der Lokalisation, Größe, Anzahl, Vorbehandlung, Karnofsky-Performance-Scale, Gesamtprognose.
- Die WBRT zusätzlich zur SRS verbessert die intrakranielle Kontrolle. Sie verlängert nicht die Zeit der funktionellen Unabhängigkeit und verbessert nicht das Gesamtüberleben.
- Die WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung.
- Bei einer limitierten Anzahl\* von Hirnmetastasen Präferenz zur stereotaktischen Bestrahlung.
- Postoperative Bestrahlung des Tumorbetts:
  - Singuläre Hirnmetastase (Resektionshöhle < 5 cm): SRS v. WBRT kein Unterschied im OS.
  - Oligometastasen: SRS des Tumorbetts und der nicht-resezierten Metastasen v. WBRT kein Unterschied im OS

\* Oligohirnmetastasierung oder limitierte Metastasierung bezieht sich vor allem auf bis zu 4 Hirnmetastasen, unter bestimmten Voraussetzungen bis zu 10 (Gesamtvolumen < 15 ml)

[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 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## 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 PD, Jaeckle K, Ballman KV et al.: Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases JAMA 2016 Jul 26;316(4): 401-409.

# 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 2022.1D

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 DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

### 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 2022.1D

- **WBRT (supportiv Steroide\*)**
- **Hippocampuschonung\*\* (bei günstiger Prognose)**
- **Glukokortikoide allein\***
- **Chemotherapie +/- zielgerichtete Therapie allein**
- **Radiochemotherapie**
- **Erneute WBRT bei Rezidiv\*\*\***

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

\* Symptomadaptiert

\*\* Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region

\*\*\* 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

# Symptomatische Therapie von Hirnmetastasen

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

- Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik
- Glukokortikoide 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	+

# Klinische Einordnung von Hirnmetastasen

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

**Stabile Hirnmetastase (Definition: RECIST / RANO):** Stabilisierung nach vorangehender Behandlung der Hirnmetastase(n)

**Stabile Hirnmetastase (Definition analog DESTINY-Breast03-Studie):** stabile Hirnmetastasen 2 Wochen nach Ganzhirnbestrahlung, keine Symptome, keine Medikation mit Kortikosteroiden, Antikonvulsiva

**Aktive Hirnmetastase (Definition analog HER2Climb-Studie):**

lokal vorbehandelt: progrediente oder neue Hirnmetastase(n), bei denen keine sofortige erneute lokale Behandlung indiziert ist

oder

lokal unbehandelte Hirnmetastase(n), für die keine sofortige lokale Behandlung indiziert ist.

# Systemische Therapie von Hirnmetastasen: Allgemeine Grundsätze

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

- **Interdisziplinäre Behandlungsplanung**
- **Chemotherapie +/- zielgerichtete Therapie als alleinige Primärbehandlung**
- **Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
3a	D	+/-
2c	C	+

# Systemische Therapie von Hirnmetastasen: HER2 positiv

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

- **Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin\***
- **Trastuzumab-Deruxtecan\*\***
- **T-DM1**
- **Lapatinib + Capecitabin**
- **Neratinib + Capecitabin**
- **Neratinib + Paclitaxel**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin*	2b	B	+
Trastuzumab-Deruxtecan**	2b	B	+
T-DM1	2b	B	+/-
Lapatinib + Capecitabin	2b	B	+/-
Neratinib + Capecitabin	2b	B	+/-
Neratinib + Paclitaxel	2b	B	+/-

\* **Wirksamkeit belegt bei aktiven und stabilen Hirnmetastasen**

\*\* **Wirksamkeit bei stabilen Hirnmetastasen ohne Symptome, keine Medikation mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva**



# Leptomeningeosis carcinomatosa

## Therapie

Oxford

LoE GR AGO

### Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie

- |  |    |   |     |
|--|----|---|-----|
| ▪ MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue) (Red. S3-Leitlinie, Satz unten) | 2b | B | +/- |
| ▪ 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.