

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **Versionen 2003-2022:**

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

- **Version 2023:**

Fehm / Krug

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).**

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



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

| 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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Tumorbiologie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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)**
 - **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **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 einen Überlebensvorteil durch die Suche nach cerebralen Metastasen bei asymptomatischen Patientinnen**

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

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

www.ago-online.de

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

Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen*

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

| | Oxford | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| | LoE | GR | AGO |
| Alleinige Lokalthherapie: SRS (≤ 4 cm) oder SRT | 1b | B | ++ |
| Singuläre Metastase | 1b | B | ++ |
| OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT) | | | |
| Oligometastasen | 1b | B | ++ |
| OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts und SRS oder SRT der nicht-resezierten Metastasen (ohne WBRT) | | | |
| WBRT + Boost (SRS, SRT) oder Resektion + WBRT | 2a | B | + |
| Alleinige WBRT | 2b | B | + |
| Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand | | | |
| Hippocampuschonung** (bei günstiger Prognose) | 1b | 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); SRT = stereotactic radiotherapy (fraktioniert), WBRT = whole brain radiotherapy]

Single / Solitary Brain Metastasis and Oligo-Brain Metastases*

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Local therapy (surgery, SRS, SRT) depends on localization, size, number of metastases, previous therapy, Karnofsky-Performance-Scale, prognosis.**
- **WBRT in addition to SRS/SRT improves intracranial control, but does not improve duration of functional independence and overall survival.**
- **WBRT impairs neurocognitive function.**
- **In case of limited* number of brain metastases, SRS / SRT are preferred.**
- **Postoperative radiotherapy:**

Single/solitary brain metastasis (resection cavity < 5 cm): SRS v. WBRT no difference in overall survival.

Oligo-brain metastases: SRS of surgical cavity and SRS of unresected metastases v. WBRT no difference in overall survival.

*** Oligometastases or limited tumour volume refers to ≤ 4 brain metastases or cumulative tumour volume < 15 ml in 5-10 brain metastases**

****Metastases in Hippocampus excluded**

SRS = stereotactic radiosurgery (single session), SRT = stereotactic RT (fractionated); 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 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.

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Possible Factors for Decision Making Neurosurgery versus Stereotactic Radiosurgery

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Factors in favor of neurosurgery:

- **Histological verification e.g. after a long recurrence-free interval**
- **Need for immediate decompression, life-threatening symptoms**
- **Tumor size not allowing stereotactic radiotherapy**

Factors in favor of primary radiotherapy*:

- **Tumor location poorly amenable to surgery**
- **More than four lesions**
- **Comparable local control for SRS/SRT vs. surgery + postoperative RT**

* stereotactic radiotherapy should be preferred if possible

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 2023.1D

- **WBRT (supportiv Steroide¹)**
- **Hippocampusschonung² (bei günstiger Prognose)**
- **Glukokortikoide allein¹**
- **Systemtherapie als alleinige Primärbehandlung**
 - bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)³
- **Radiochemotherapie**
- **Erneute WBRT bei Rezidiv⁴**

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

¹ Symptomadaptiert; ²Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region; ³vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen; ⁴ Falls lokale Therapien (OP, SRS, SRT) im Rezidivfall nicht sinnvoll, möglich in Einzelfällen abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation

SRS = stereotactic radiosurgery; SRT = stereotactic radiotherapy (fractionated); 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 2023.1D

Oxford

| | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ■ Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik | 3a | C | + |
| ■ Glukokortikoide nur, wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz) | 3a | C | ++ |
| ■ Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und / oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option | 5 | D | + |

Klinische Einordnung von Hirnmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

| | Oxford | | |
|--|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ▪ Interdisziplinäre Behandlungsplanung (Tumorboard) | 5 | D | ++ |
| ▪ <u>Systemtherapie</u> als alleinige Primärbehandlung | 3a | D | +/- |
| ▪ bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)* | 2b | C | + |
| ▪ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankung** | 2c | C | + |

*vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen

** vorausgesetzt: Adäquate lokale Therapie der Hirnmetastasen

Systemische Therapie bei Hirnmetastasen: HER2 positiv



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

| | Oxford | | |
|--|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin* | 2b | B | + |
| ▪ Trastuzumab-Deruxtecan** | 2b | B | + |
| ▪ Trastuzumab-Deruxtecan* | 2b | C | +/- |
| ▪ T-DM1** | 2b | B | +/- |
| ▪ Lapatinib + Capecitabin* | 2b | B | +/- |
| ▪ Neratinib + Capecitabin* | 2b | B | +/- |
| ▪ Neratinib + Paclitaxel** | 2b | B | +/- |
| ▪ High-dose Trastuzumab + Pertuzumab* | 2b | C | - |

*Wirksamkeit bei aktiven und stabilen Hirnmetastasen basierend auf Studieneinschlußkriterien vorhanden

**Wirksamkeit bei stabilen Hirnmetastasen basierend auf Studieneinschlußkriterien vorhanden

Pertuzumab Plus High-Dose Trastuzumab in Patients With Progressive Brain Metastases and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

- PATRICIA trial (Phase II) NCT02536339 -

N=39 patients with HER2 positive MBC

- with CNS metastases and CNS progression despite prior RT
- stable extracranial disease

Treatment:

Pertuzumab (840 mg loading dose, 420 mg every 3 weeks thereafter)

Trastuzumab (6mg/kg weekly)

Treatment until CNS or systemic progression or unacceptable toxicities

Results:

CNS ORR: 11% with 4 partial remissions

CBR at 4 mths: 68%; CBR at 6 mths: 51%

2 pts with stable disease > 2 years

Conclusion:

High-dose trastuzumab for HER2-positive CNS metastases may warrant further study.



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Clinical trials including HER2 positive patients with brain metastases

| Trial | Phase | N** | Brain metastases | Combination | IC-ORR |
|-------------------------|-------|-----|------------------|------------------------------------|--|
| HER2Climb ^{1*} | II | 291 | Stable + active | Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabine | 47% |
| DESTINY 03 ² | III | 36 | Stable | Trastuzumab-Deruxtecan | 64% |
| TUXEDO-1 ³ | II | 15 | Active | Trastuzumab-Deruxtecan | 73% |
| KAMILLA ⁴ | III | 398 | Stable | T-DM1 | 21% |
| LANDSCAPE ⁵ | II | 45 | Active | Lapatinib + Capecitabin | 66% |
| NALA ⁶ | III | 161 | Stable | Neratinib + Capecitabine | 23% |
| TBCRC-022 ⁷ | II | 49 | Active | Neratinib + Capecitabine | 49% (Lapatinib-naive) 33% (prior Lapatinib) |
| PATRICIA ⁸ | II | 39 | Active | Pertuzumab + high dose Trastuzumab | 11% |
| NEFERT-T ⁹ | II | 29 | Asymptomatic | Paclitaxel + Neratinib | Not reported; CNS incidence ↓ |

*reference list

Adapted from O'Brian B et al. SABCS 2022

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

Oxford
LoE GR AGO

Intrathekale oder intraventriculäre Therapie

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ▪ MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue) | 2b | B | +/- |
| ▪ Steroide | 4 | D | +/- |
| ▪ Trastuzumab (HER2-pos. Fälle) | 3a | C | +/- |

Systemtherapie

3b B +

Radiotherapie

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ▪ Fokal (bei größerem Tumolvolumen) | 4 | D | + |
| ▪ WBRT | 4 | D | + |
| ▪ Neuroachse (disseminierte spinale Herde) | 2b | B | +/- |

Intrathecal administration of Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

| | Kumthekar PU et al.¹ | Oberkamp F et al.² |
|----------------------|--|--------------------------------------|
| Type of study | Multicenter, Phase Ib/II | Multicenter, Phase Ib/II |
| N | 34 | 19 |
| Trastuzumab delivery | 80 mg intrathecally twice weekly | 150 mg intrathecally weekly |
| CBR | 69.2% (PR: 19.2%, SD 50%) | |
| Median PFS | - | 5.9 months |
| Median OS | 8.3 months | 7.9 months |