

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## 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 2025.1D

- **Versionen 2003-2024:**

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

- **Version 2025:**

**Budach / Würstlein**

# ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen.**
- **In Kollektiven von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom:**
  - **Parenchymale ZNS-Metastasen: ~ 30-40 %**
  - **Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5-16 %**
- **Steigende Inzidenz (bis zu 40 %); Biopsie zur Differentialdiagnose empfohlen**
- **Anstieg der Inzidenz verursacht durch:**
  - **Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen**
  - **Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik**
- **Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen (laufende Studien).**
- **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

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

Subtype	No patients	Incidence per patient-year	Pooled cumulative incidence	Median follow-up (months)
<b>HER2 positive (all)</b>	5971	13% 95% CI: 0.22–0.38	31%	31
<b>HR- / HER2 positive</b>	2092	13% 95% CI: 0.08–0.20	-	-
<b>HR+ / HER2 positive</b>	3480	8% 95% CI: 0.05–0.13	-	-
<b>HR- / HER2 negative</b>	4102	13% 95% CI: 0.09–0.20	32% 95% CI: 0.19–0.49	33
<b>HR+ / HER2 negative</b>	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 – Tumorbiologie und Risikofaktoren

- **Primärtumor / Risikofaktoren**
  - **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**
  - ***gBRCA* Mutation**
  - **Alter < 40**
  - **Lungenmetastasierung**
  - **Ethnizität**
- **ZNS-Metastasen:**  
**häufiger Östrogenrezeptor-neg. und HER2 und / oder EGFR positiv**
- **Primärtumor und ZNS-Metastasen: Diskordanz des molekularen Subtyps**
  - 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 2025.1D

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 = 13 months**

**Breast-GPA 2.5-3.0 = 24 months**

**Breast-GPA 3.5-4.0 = 36 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, KPS: Karnofsky Performance Status

Sperduto PW et al, JCO 2020

# Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen\*

Oxford

LoE GR AGO

**Alleinige Lokalthherapie: SRS (< 2-3 cm) oder SRT (> 2-4 cm)**

**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**

**Hippocampusschonung\*\***

**1b B +**

\* Oligohirnmetastasierung bis zu 4 Hirnmetastasen

\*\* 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 2025.1D

- **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  $\leq 4$  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**

# Radiation necrosis (RN) after stereotactic radiotherapy

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## Incidence and imaging characteristics

- RN should be considered in case of suspected progression of previously irradiated brain metastases as differential diagnosis
- Increase in contrast enhancement on MRI/CT, edema present, typically appearing 6-18 months after RT, progressive course without adequate treatment, correlation with radiotherapy plan is essential
- Additional imaging (i.e. FET-PET,CT/MRI perfusion) may be considered.
- Incidence 5-10% after SRS/SRT, approx. half of the patients are symptomatic

## Risk factors

- Increasing diameter of treated metastases, previous irradiation (whole-brain radiotherapy or previous stereotactic radiotherapy to the same lesion), SRS for metastases > 3 cm (prefer SRT), association with concurrent systemic treatment equivocal

## Management (in close coordination with treating radiation oncologist, neuro-radiology, and neurosurgery)

- Follow-up with MRI is warranted in asymptomatic cases with uncritical size and location
- In symptomatic patients and/or critical size/location, interdisciplinary management is essential. Options include dexamethasone, bevacizumab (off label), and surgery.

Adapted from Bernhardt et al. Strahlenther Onkol 2022. 198: 971-883.

# 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 2025.1D

## 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

# Management bei 5-10 Hirnmetastasen

## Oxford

	LoE	Gr	AGO
▪ <b>WBRT</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Hippocampusschonung<sup>2</sup> (bei günstiger Prognose)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>SRS oder SRT sofern Gesamtvolumen &lt; 15 ml (ohne WBRT)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>OP (großer Herde) + Bestrahlung des Tumorbetts und SRS oder SRT der nicht-resezierten Metastasen (ohne WBRT)</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
▪ <b>Glukokortikoide allein<sup>1</sup></b>	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Systemtherapie als alleinige Primärbehandlung</b>	<b>3a</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
• bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv) <sup>3</sup>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
▪ <b>Radiochemotherapie</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>-</b>

<sup>1</sup> Symptomadaptiert; <sup>2</sup>Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region; <sup>3</sup>vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen.

SRS = stereotactic radiosurgery; SRT = stereotactic radiotherapy (fractionated); WBRT= whole brain radiotherapy

# Multiple Hirnmetastasen falls stereotaktische Strahlentherapie nicht sinnvoll möglich ist



## Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ <b>WBRT</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Hippocampusschonung<sup>2</sup> (bei günstiger Prognose)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Glukokortikoide allein<sup>1</sup></b>	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Systemtherapie als alleinige Primärbehandlung</b>	<b>3a</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
• bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv) <sup>3</sup>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
▪ <b>Radiochemotherapie</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>-</b>
▪ <b>Erneute WBRT bei Rezidiv<sup>4</sup></b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>

<sup>1</sup>Symptomadaptiert; <sup>2</sup>Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region; <sup>3</sup>vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen; <sup>4</sup>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

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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 2025.1D

## 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

**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

Oxford

LoE GR AGO

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interdisziplinäre Behandlungsplanung (Tumorboard)</b></li> </ul>	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b><u>Systemtherapie</u> als alleinige Primärbehandlung</b></li> </ul>	3a	D	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)*</li> </ul> </li> </ul>	2b	C	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankung**</b></li> </ul>	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 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin*	1b	B	+
▪ Trastuzumab-Deruxtecan <sup>1</sup> *	1b	B	+
▪ T-DM1 <sup>1</sup> **	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

<sup>1</sup> Hinweis auf erhöhtes Risiko für Radionekrosen im Falle einer Radiochirurgie / stereotaktischen RT in Kombination mit ADCs

# Leptomeningeosis carcinomatosa

## Therapie



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie</b>			
▪ MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue)	2b	B	+/-
▪ Steroide	4	D	+/-
▪ Trastuzumab (HER2-pos.)	3a	C	+/-
<b>Systemtherapie (wie bei cerebraler Metastasierung)</b>	2b	B	+
<b>Best supportive care</b>			
<b>Radiotherapie</b>			
▪ Fokal (bei größerem Tumolvolumen)	4	D	+
▪ WBRT	4	D	+
▪ Neuroachse (disseminierte spinale Herde)	2b	B	+/-