

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

- **Versionen 2003–2018:**
**Bischoff / Diel / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober /
Loibl / Lück / Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat /
Junkermann / Rody / Schütz / Stickeler / Witzel**
 - **Version 2019:**
Solbach/ Witzel
- unter Mitarbeit von:**
Petra Feyer und Dirk Rades (DEGRO)

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Inzidenz

- 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
- 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 – Risikofaktoren

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

ZNS-Metastasen sind häufiger Östrogenrezeptor-neg. und überexprimieren häufiger HER2 und / oder EGFR

Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen



Graded Prognostic Assessment (GPA)

Arbeitsblatt zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Hirnmetastasen (BM)

	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 GPA:

GPA 0–1.0 = 3.4 months

GPA 1.5–2.0 = 7.7 months

GPA 2.5–3.0 = 15.1 months

GPA 3.5–4.0 = 25.3 months

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

ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; LumA, luminal A; LumB, luminal B; PR, progesterone receptor.

Sperduto PW, J Clin Oncol 2012, 30:419-425

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Rades Score* – zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Hirnmetastasen (BM)

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Prognostic Factor	Überleben nach 6 Monaten (%)	Score
Alter		
≤ 60 Jahre	43	4
≥ 61 Jahre	25	3
Karnofsky-Index		
< 70	8	1
≥ 70	53	5
Extrakranielle Metastasen		
Nein	51	5
Ja	24	2
Intervall von Erstdiagnose bis WBRT		
≤ 8 Monate	32	3
> 8 Monate	36	4

Median survival by Rades-Score:

Rades-Score 9–10 = 2 months

Rades-Score 11–13 = 3 months

Rades-Score 14–16 = 5 months

Rades-Score 17–18 = 12 months

* Based on a multivariate analysis of 1,085 patients treated with WBRT alone for brain metastases, a scoring system was developed, validated in 350 new patients

Rades et al., STO 2008
Dziggel et al., STO 2013

Singuläre / solitäre Hirnmetastase

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokalthherapie: 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	+
Hippocampusschonung	2b	C	+/-

- SRS/FSRT o. Resektion + WBRT verbessert lokale Kontrolle und Symptomkontrolle, nicht das Überleben. WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung
- Bei neurochirurgischer Resektion Nachbestrahlung des Tumorbetts (alleinige lokale RT oder Boost bei WBRT) empfohlen. Resektion ohne Vorteil gegenüber einer Strahlentherapie. Entscheidungsfindung siehe Dia 11

SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig)
FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy
WBRT = whole brain radiotherapy

* Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

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*

Hippocampusschonung

- Die Zahl der stereotaktisch sinnvoll zu bestrahlenden Metastasen ist von Lokalisation, Größe und anderen Faktoren abhängig
- WBRT zusätzlich zu SRS/FSRT verbessert die lokale Kontrolle 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

* Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

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 2019.1D

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 2019.1D

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 2019.1D

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 2019.1D

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

- **Corticosteroide allein***
- **Chemotherapie allein**
- **Radiochemotherapie zur Kontrolle intrazerebral**

- **Erneute WBRT bei Rezidiv****

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

SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig)
FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy
WBRT = whole brain radiotherapy

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

Systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen*

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	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 	3	D	-
<ul style="list-style-type: none"> Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik 	3	C	+
<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt 	3	C	++

* zusätzlich zu lokalen Maßnahmen

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>Intrathekale oder intraventriculäre Therapie</u>			
▪ MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)	2b	B	+
▪ Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w*	3b	C	+
▪ Thiothepa	3b	C	+/-
▪ Steroide	4	D	+/-
▪ Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)	4	C	+/-
<u>Systemtherapie</u>	3b	B	+
<u>Radiotherapie</u>			
▪ 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