

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2024.1D

- **Versionen 2003-2023:**

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 2024:**

Maass / Witzel

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 %)
- 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 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2024.1D

- **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 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 2024.1D

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 = 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

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 2024.1D

	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			
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 2024.1D

- **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

Radiation necrosis (RN) after stereotactic radiotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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)

- 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 2024.1D

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



Oxford

- **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**

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Symptomatische Therapie von Hirnmetastasen

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	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	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 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	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

Clinical trials including HER2 positive patients with brain metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Trial	Phase	N**	Brain metastases	Combination	IC-ORR
HER2Climb ^{1,2*}	II	291	Stable + active	Tucatinib+Trastuzumab+ Capecitabine	47%
HER2Climb02 ³	III	204	Stable + active	Tucatinib + T-DM1	42%
DESTINY-B03 ⁴	III	36	Stable	Trastuzumab-Deruxtecan	64%
TUXEDO-1 ⁵	II	15	Active	Trastuzumab-Deruxtecan	73%
DEBBRAH ⁶	II	21	Stable + active	Trastuzumab-Deruxtecan	46.2% (active) 66.7% (all patients)
KAMILLA ⁷	III	398	Stable	T-DM1	21%
LANDSCAPE ⁸	II	45	Active	Lapatinib + Capecitabin	66%
NALA ⁹	III	161	Stable	Neratinib + Capecitabine	23%
TBCRC-022 ¹⁰	II	49	Active	Neratinib + Capecitabine	49% (Lapatinib-naive) 33% (prior Lapatinib)
PATRICIA ¹¹	II	39	Active	Pertuzumab + high dose Trastuzumab	11%
NEFERT-T ¹²	II	29	Asymptomatic	Paclitaxel + Neratinib	Not reported; CNS incidence ↓

*reference list

Adapted from O'Brian B et al. SABCS 2022

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie

- MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue)
- Steroide
- Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)

2b	B	+/-
----	---	-----

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

3a	C	+/-
----	---	-----

Systemtherapie

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

Radiotherapie

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

4	D	+
---	---	---

4	D	+
---	---	---

2b	B	+/-
----	---	-----

Intrathecal administration of Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	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