

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Versionen 2003–2016:**
**Bischoff / Diel / Friedrich / Gerber /
Huober / Loibl / Lück / Maass / Müller /
Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann /
Rody / Schütz**

- **Version 2017:**
Fehm / 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

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

➤ 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)

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

| | 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.

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

| | Überleben nach 6 Monaten (%) | Score |
|--|------------------------------|-------|
| Prognostic Factor | | |
| 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

Oxford/AGO

LoE / GR

| | | |
|--|-----------|--------------|
| Alleinige Lokalthherapie: SRS ($\leq 4\text{cm}$) o. FSRT o. Resektion | 2b | B ++ |
| WBRT + Boost (SRS, FSRT) o. Resektion + WBRT | 2a | B ++ |
| Resektion + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT) | 2b | 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 s. Dia 11

* Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig)

FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy

WBRT = whole brain radiotherapy

2-3 (2-4) Hirnmetastasen (Oligo-)

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

**Oxford/AGO
LoE / GR**

**Alleinige Lokaltherapie: SRS (≤ 4 cm) oder FSRT
WBRT + Boost (SRS, FSRT)**

2b B ++

2a B ++

Alleinige WBRT*

2b B +

Hippocampusschonung

2b C +/-

- **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 Patientinnen mit ungünstiger Prognose und / oder schlechtem Allgemeinzustand**

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 2017.1D

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.

Adjuvant Whole-brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952- 26001 Study

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.

Mögliche Entscheidungsfaktoren Neurochirurgie vs. stereotaktische Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Pro Neurochirurgie:

- Histologische Sicherung nach z.B. langem rezidivfreiem Intervall
- Sofortige Dekompression notwendig, lebensbedrohliche Symptome
- Stereotaktische RT aufgrund der Tumorgröße nicht möglich

Pro primäre Radiotherapie:

- Tumorlokalisierung nicht geeignet für chirurgische Resektion
- Mehr als 4 Läsionen

Multiple Hirnmetastasen > 3 (4) Läsionen

**Oxford / AGO
LoE / GR**

| | | | |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ WBRT (supportiv Steroide*) | 1a | A | ++ |
| ➤ SRS/FSRT | 4 | C | +/- |
| ➤ Hippocampusschonung | 2b | C | +/- |
| ➤ Radiochemotherapie zur Kontrolle intrazerebral | 3b | C | - |
| ➤ Chemotherapie allein | 3a | D | +/- |
| ➤ Corticosteroide allein* | 3a | B | +/- |
| ➤ Re-Bestrahlung bei Rezidiv** | 4 | C | +/- |

SRS = stereotactic radiosurgery

FSRT = fractionated stereotactic RT

WBRT = whole brain radiotherapy

*** Symptomadaptiert**

**** Möglich abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation**

Systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen*

Oxford / AGO
LoE / GR

| | | | |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation | 2c | C | + |
| ➤ Lapatinib + Capecitabin als initiale Behandlung (HER2 pos. Fälle) | 1b | B | +/- |
| ➤ Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung | 3 | D | - |
| ➤ Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik | 3 | C | + |
| ➤ Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt | 3 | C | ++ |

* zusätzlich zu lokalen Maßnahmen

Leptomeningeosis carcinomatosa

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Intrathekale oder intraventriculäre Therapie

- **MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)**
- **Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w**
- **Thiothepa**
- **Steroide**
- **Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)**

Oxford / AGO
LoE / GR

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | ++ |
| 3b | C | ++ |
| 3b | C | + |
| 4 | D | +/- |
| 4 | C | +/- |

Radiotherapie

- **Fokal (bei größerem Tumolvolumen)**
- **WBRT**
- **Neuroaxe (disseminierte spinale Herde)**

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

Aufgrund der schlechten Prognose einer Leptomeningeosis carcinomatosa sollte auch eine rein symptomatische Therapie erwogen werden, insbesondere bei Patientinnen mit schlechtem Allgemeinzustand