

Zerebrale Metastasierung beim Mammakarzinom

Cerebral metastasis in breast cancer



Autoren

Volkmar Müller, Elena Laakmann, Astrid Grottke, Kerstin Riecke, Isabell Witzel



Institut

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Hirnmetastasen, Strahlentherapie, systemische Therapie

Key words

breast cancer, brain metastasis, radiotherapy, systemic therapy

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0753-3504>

Senologie 2018; 16: 213–218

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Volkmar Müller

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Tel.: ++ 49/40/7 41 05 25 10

Fax: ++ 49/40/7 41 04 00 70

v.mueller@uke.de



Deutsche Version unter:

<https://doi.org/10.1055/a-0753-3504>

ZUSAMMENFASSUNG

Die Inzidenz von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Hirnmetastasen stellen oft den limitierenden Faktor der Erkrankung dar, da das Überleben nach Auftreten einer Hirnmetastasierung meist nur wenige Monate beträgt. Neben der schlechten Prognose kommt es aufgrund kognitiver und neurologischer Defizite zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität. HER2-positive oder triple-

negative Karzinome entwickeln häufiger Hirnmetastasen. Untersuchungen zum Thema Hirnmetastasen wurden meist an Kohorten mit unterschiedlichen Primärtumoren durchgeführt. Um die Datenlage bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu verbessern, wurde das Register „Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC)“ zur Erfassung der deutschen Versorgungsrealität initiiert. Aufgrund der fehlenden spezifischen systemischen Therapieoptionen steht die lokale Therapie der Hirnmetastasen (Operation, stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung) zunächst im Vordergrund. Die lokale Therapie wird durch eine systemische Therapie ergänzt. Die Wahl der systemischen Therapie richtet sich v. a. nach der extrakraniellen Erkrankungssituation, da es derzeit praktisch keine Studiendaten speziell zur systemischen Therapie von Hirnmetastasen gibt. Erst in letzter Zeit werden Substanzen in Studien explizit bei Frauen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms untersucht.

ABSTRACT

The incidence of breast cancer brain metastases has risen steadily in recent years. Brain metastases are often the limiting factor of the disease, as survival is usually only a few months after brain metastasis occurs. Apart from the poor prognosis, cognitive and neurological deficits lead to a massive impairment of quality of life. HER2-positive or triple-negative cancers develop brain metastases more often. Studies on the subject of brain metastases were conducted mainly in cohorts with different primary tumours. To improve the available data on patients with breast cancer, the “Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC)” registry was initiated to record the German care reality. Because of the lack of specific systemic treatment options, the main primary therapy of brain metastases is local (surgery, stereotactic radiation, whole-brain radiation). Local therapy is supplemented by systemic therapy. The choice of systemic therapy is guided especially by the extracranial disease situation, as there are practically no study data currently on the subject of systemic therapy of brain metastases specifically. Only very recently have drugs been investigated explicitly in women with breast cancer brain metastases.

Einleitung

Die Verbesserung der Behandlungsoptionen von metastasierten Mammakarzinompatientinnen hat zu einem verlängerten Überle-

ben vieler Patientinnen geführt. Bei verbesserter Kontrolle der extrakraniellen Metastasierung entwickeln nunmehr rund 30 % aller metastasierten Patientinnen im Lauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen. Hirnmetastasen verschlechtern für die betroffenen Patien-

tinnen nicht nur die Prognose, sondern sorgen durch die damit verbundenen Symptome wie Krampfanfälle oder sensomotorische Ausfälle auch für eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Leider gibt es derzeit wenige Erkenntnisse über die einer zerebralen Metastasierung zugrunde liegenden biologischen Prozesse oder über spezifische Behandlungsansätze. Vor diesem Hintergrund sollen im Folgenden die aktuellen Erkenntnisse zu Epidemiologie, Biologie und Therapie zerebraler Metastasierung beim Mammakarzinom zusammengefasst und neue Entwicklungen in der klinischen Forschung diskutiert werden.

Biologische Grundlagen der zerebralen Metastasierung

Die Entstehung von Fernmetastasen ist ein hoch komplexer Prozess, bei dem die Interaktion zwischen Tumorzellen und Umgebung, wie dem Hirngewebe, eine entscheidende Rolle spielt [1]. Neben einer genetischen Prädisposition von Tumorzellen sind Anpassungsprozesse der Zellen in der neuen Umgebung für die Entstehung von Metastasen entscheidend [2, 3]. Das Verständnis dieser Mechanismen ist von großer Relevanz für die Verbesserung therapeutischer und präventiver Strategien. Ein anderer wichtiger Faktor für die Entstehung und die begrenzte Wirksamkeit von therapeutischen Ansätzen bei zerebralen Metastasen ist die Blut-Hirn-Schranke. Dabei handelt es sich um eine hoch selektive physiologische Barriere zwischen Blutsystem und dem zentralen Nervensystem, die eine Diffusionsbarriere für viele Medikamente darstellt und dadurch die systemische Therapie von Hirnmetastasen erschwert [4–6].

Epidemiologie und Risikofaktoren

Neben dem Bronchialkarzinom stellt das Mammakarzinom die häufigste Ursache für zerebrale Metastasen dar. Hirnmetastasen dieser beiden Tumorentitäten werden häufiger diagnostiziert als primäre Hirntumoren. In den letzten Jahren ist eine steigende Inzidenz zerebraler Metastasen beobachtet worden, vermutlich aufgrund einer Verbesserung der systemischen Behandlung extrakranieller Metastasen. Mehr Patientinnen erleben nun eine zerebrale Metastasierung, bevor sie an ihren viszeralen Metastasen versterben. Diese klinische Beobachtung reflektiert eine unzureichende Effektivität aktueller Behandlungsansätze in der Kontrolle einer zerebralen Dissemination und Wachstumskontrolle. Darüber hinaus gibt es infolge der Verbesserungen in der Bildgebung mittels MRT als aktuelle Standardmethode vermutlich eine höhere Zahl an diagnostizierten subklinischen Hirnmetastasen.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Hirnmetastasen gelten ein junges Ersterkrankungsalter, HER2-positive oder triple-negative Tumoren, ein entdifferenziertes Grading und/oder ein positiver Nodalstatus [7]. Bei primären Mammakarzinomen ist die kumulative Inzidenz für Hirnmetastasen über 5 Jahre eher niedrig mit insgesamt 1,7 % und stark abhängig vom Subtyp mit nur rund 0,1 % bei luminal A, 3,3 % bei luminal B, 3,2 % bei luminal-HER2, 3,7 % für HER2 positive und 7,4 % für triple-negative Patientinnen [8]. Nach neoadjuvanter Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom zeigte sich eine Inzidenzrate von Hirnmetasta-

sen als erstem Metastasierungsort von 3 % (mediane Nachbeobachtungszeit 61 Monate) [9]. Auch dann hatten Patientinnen mit einem HER2-positiven oder triple-negativen Primärtumor ein erhöhtes Risiko für Hirnmetastasen trotz der modernen neoadjuvanten Therapiekonzepte. 4 % der HER2-positiven (34/809) und 6 % der triple-negativen Patientinnen (56/1008) entwickelten Hirnmetastasen als ersten Metastasierungsort. Als weitere wesentliche Risikofaktoren für diese Patientengruppe konnten initial große Tumoren (cT3–4 vs. cT1–2), ein positiver Nodalstatus sowie eine fehlende pathologische Komplettremission nach Chemotherapie identifiziert werden.

Im metastasierten Erkrankungsstadium werden beim HER2-positiven und triple-negativen metastasierten Mammakarzinom Inzidenzen einer zerebralen Metastasierung von bis zu 40 % angegeben [10, 11]. Der Subtyp des Primärtumors hat darüber hinaus Einfluss auf das Verteilungsmuster der Hirnmetastasierung. HER2-positive Tumoren scheinen häufiger in die hintere Schädelgrube (Cerebellum) zu metastasieren [12], wohingegen hormonrezeptorpositive/HER2-negative Tumoren beim leptomeningealen Befall überrepräsentiert sind [13].

Prognose

Die Überlebenszeiten nach dem Auftreten von Hirnmetastasen liegen in der bislang publizierten internationalen Literatur im Median unter einem Jahr; doch gibt es in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Subtyp des Primärtumors Unterschiede. Der Befall der Meningen hat die schlechteste Prognose mit einem medianen Überleben von nur 3 Monaten und einem 1-Jahres-Überleben von 20 % [13]. In der Analyse einer japanischen Kohorte haben Patientinnen mit triple-negativem Primärtumor eine schlechtere Prognose als HER2-positive Patientinnen oder Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Primärtumor (medianes Überleben 5 Monate vs. 18 Monate vs. 9 Monate) [14]. Trotz der insgesamt schlechten Prognose gibt es Frauen, die nach Behandlung einer Hirnmetastasierung über Jahre beschwerdefrei bleiben. Patientinnen mit einer asymptomatischen Hirnmetastasierung (z. B. Diagnose als Zufallsbefund im Rahmen eines Studieneinschlusses) haben eine bessere Prognose. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass ein Screening auf Hirnmetastasen bzw. sogar eine prophylaktische Bestrahlung des Gehirns in Hochrisikokollektiven diskutiert wurde. Studien zur Beantwortung dieser Fragen fehlen bzw. mussten wegen mangelnder Rekrutierung geschlossen werden. Nationale und internationale Leitlinien raten von einem Screening ab, da der Nutzen einer frühen Erkennung und Behandlung eher fraglich ist [15, 16].

Klinische Ergebnisse aus Deutschland: das BMBC-Register

Die meisten Studien zu Hirnmetastasen wurden an Kohorten mit unterschiedlichen Primärtumoren (Lunge, Brust, Malignes Melanom) durchgeführt. Deren Ergebnisse sind deshalb nicht zwangsläufig auf die Situation von Frauen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms übertragbar. Um Daten für die deutsche Ver-

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokalthherapie: SRS (≤ 4 cm) oder FSRT	2b	B	++
WBRT + Boost (SRS, FSRT)	2a	B	++
Alleinige WBRT*	2b	B	+
Hippocampusschonung	2b	C	+/-

- 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

► **Abb. 1** Empfehlung der AGO Mamma zur Lokalthherapie bei Oligo-Hirnmetastasen. Je nach Größe, Zahl und Lokalisation Bevorzugung der stereotaktischen Bestrahlung gegenüber der Ganzhirnbestrahlung, die lediglich das progressionsfreie, nicht aber das Gesamtüberleben verlängert. Quelle: Folien aus den Empfehlungen der AGO Mammakarzinom zum Thema ZNS-Metastasen.

sorgungsrealität zu gewinnen, wurde das Register „Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC)“ als Kooperation mit der German Breast Group (GBG), der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma (AGO-Mamma) sowie der Kommission Translationale Forschung (AGO-Trafo) ins Leben gerufen. Bis zum Sommer 2018 haben sich 149 deutsche Zentren für diese Studie registriert, und es liegen 2315 Datensätze von Patientinnen vor. Das Register stellt derzeit die größte Kohorte weltweit zu diesem Thema dar. Zusätzlich zur klinischen Datensammlung werden Gewebeproben für translationale Forschungsprojekte gesammelt. Eine erste Auswertung des Registers wurde auf der Basis von 1712 Patientendaten durchgeführt und publiziert [17]. Das mediane Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen betrug in der Gesamtkohorte 7,4 Monate und unterschied sich ebenfalls in Abhängigkeit vom Subtyp des Primärtumors. Das längste Überleben zeigten Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom (Median 11,6 Monate), gefolgt von HR+/HER2-negativem Mammakarzinom (Median 5,9 Monate); das kürzeste Überleben konnte für triple-negative Patientinnen beobachtet werden (Median 4,6 Monate). Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 37,7%. Ein junges Erkrankungsalter der Patientinnen bei Diagnose der Hirnmetastasen, triple-negativer Primärtumor, die Zahl der Hirnmetastasen (≥ 4) und schlechter Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2) waren in der multivariaten Analyse mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die insgesamt schlechten Überlebensraten bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms unterstreichen die Notwendigkeit für die Weiterentwicklung effektiver Behandlungsstrategien für Patientinnen mit dieser Tumorentität.

Lokale Therapie

Da spezifische systemische Therapieoptionen fehlen, steht bei Hirnmetastasen die lokale Therapie im Vordergrund. Dabei spielt die Operation eine wichtige Rolle. Sie dient beispielsweise der akuten Dekompression bei Hirnmetastasen mit raumfordernder Wirkung sowie ggf. der histologischen Sicherung. Zurzeit wird nach Operation in den meisten Fällen nur eine Bestrahlung des Tumorbetts angeraten. Eine nachfolgende Ganzhirnbestrahlung reduziert zwar die Rezidivrate, ohne jedoch die Überlebenszeiten zu verlängern. Außerdem hat die Ganzhirnbestrahlung den Nachteil, mehr neurokognitive Defizite als eine stereotaktische Bestrahlung zu verursachen. Als Alternative zur Operation bei singulären Hirnmetastasen bzw. bei niedriger Zahl an Hirnmetastasen gewinnt die stereotaktische Bestrahlung zunehmend an Bedeutung. Sie kann ebenfalls mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden, die auch dann lediglich die lokale Kontrolle erhöht ohne Einfluss auf das Überleben [18, 19]. Die früher genannte Grenze von maximal 3 Metastasen für eine stereotaktische Bestrahlung gilt heute nicht mehr. Angesichts von Fortschritten in der Bestrahlungstechnik und der Erkenntnis, dass man mit einer Ganzhirnbestrahlung bei einer begrenzten Zahl von Metastasen lediglich das progressionsfreie, nicht aber das Gesamtüberleben verlängern kann [20], wird die Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung immer weiter gestellt. Bei stereotaktisch nicht sinnvoll bestrahlbaren Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung Methode der Wahl. Um die neurokognitiven Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, wird die Hippocampus sparende Bestrahlung zunehmend als Option bei einer Ganzhirnbestrahlung diskutiert. Bei Rezidiven nach Ganzhirnbestrahlung kann eine erneute stereotaktische Bestrahlung erwogen werden, bei Rezi-

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ WBRT (supportiv Steroide)	1a	A	++
▪ Hippocampusschonung	2b	C	+/-
▪ Corticosteroide allein*	3a	B	+/-
▪ Chemotherapie allein	3a	D	+/-
▪ Radiochemotherapie zur Kontrolle intrazerebral	3b	C	-
▪ Erneute WBRT bei Rezidiv**	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

► **Abb. 2** Empfehlung der AGO Mamma zur Lokalthherapie bei multiplen Hirnmetastasen und fehlender Möglichkeit einer stereotaktischen Bestrahlung. Ganzhirnbestrahlung weiterhin Methode der Wahl. Quelle: Folien aus den Empfehlungen der AGO Mammakarzinom zum Thema ZNS-Metastasen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ 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

► **Abb. 3** Empfehlung der AGO Mamma zur systemischen und symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen. Aktuelle systemische Therapie-schemata abhängig von extrakranieller Metastasierung, Allgemeinzustand und Vortherapien anpassen, ggf. beibehalten. Symptomatische Therapien mit Glukokortikoiden und Antikonvulsiva erwägen. Quelle: Folien aus den Empfehlungen der AGO Mammakarzinom zum Thema ZNS-Metastasen

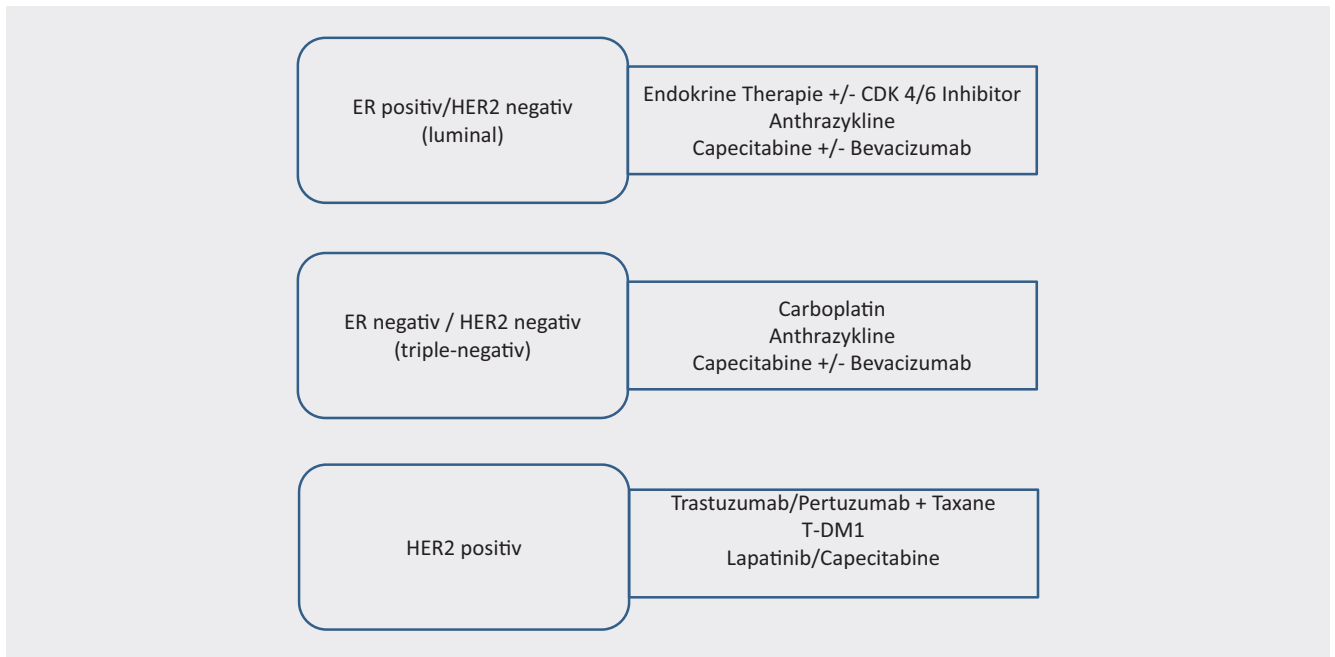
diven nach stereotaktischer Bestrahlung bzw. Operation kann ebenfalls eine erneute stereotaktische Bestrahlung bzw. Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden. Die aktuellen Empfehlungen der AGO sind in den ► **Abb. 1, 2** dargestellt.

Zur symptomatischen Therapie werden Glukokortikoide sowie Antikonvulsiva eingesetzt. Es ist wichtig, darauf zu achten, bei Patientinnen nach erfolgter Bestrahlung und/oder Operation die Glukokortikoide auszuschleichen, da diese nur kurzfristig für die Dauer eines raumfordernden Ödems mit Symptomen eingesetzt werden sollen. In der Praxis sehen wir viele Frauen, die infolge der langen Gabe von Cortison zusätzlich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind (M. Cushing). Die aktuellen Empfehlungen für die systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen finden sich in ► **Abb. 3**.

Beim Befall der Meningen kann bei lokalisiertem Befall ebenfalls eine Bestrahlung diskutiert werden, ansonsten kommt die intrathekale Applikation von Methotrexat infrage. Einzelne Berichte und Fallserien haben bei HER2-positiver Grunderkrankung die intrathekale Trastuzumabgabe beschrieben [21]. Wegen der insgesamt schlechten Prognose der Erkrankung muss die Behandlung individuell mit der Patientin diskutiert werden, und es sollte die Option einer rein symptomatischen Therapie angeboten werden.

Systemische Therapie

Bislang sind keine Substanzen speziell für die Behandlung von Hirnmetastasen solider Tumoren einschließlich eines Mammakarzinoms zugelassen worden. Trotzdem gibt es eine Reihe an kleine-



► **Abb. 4** Verfügbare und in der Entwicklung befindliche Substanzen mit potenziellem Effekt auch auf zerebrale Metastasen.

ren prospektiven, meist nicht randomisierten Studien sowie Fallberichten, die eine Aktivität von unterschiedlichen Substanzen im Gehirn zeigen konnten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Gabe einer systemischen Therapie nach Diagnose der Hirnmetastasierung mit einer besseren Prognose assoziiert ist (medianes Überleben mit systemischer Therapie 13 vs. 3 Monate ohne systemische Therapie) [22]. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, von einer extrakraniellen Metastasierung und Vortherapien können je nach Subtyp des Primärtumors verschiedene Substanzen ausgewählt werden. In ► **Abb. 4** findet sich eine beispielhafte Auflistung, die keine Vollständigkeit beansprucht. Nachdem über Jahre hinweg Patientinnen mit Hirnmetastasen aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden, gibt es zunehmend Studien, die explizit Frauen mit Hirnmetastasen zulassen bzw. das Auftreten von Hirnmetastasen auswerten. Beim HER2-positiven Mammakarzinom konnte für die duale Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in der Zulassungsstudie „Cleopatra“ ein verlängertes progressionsfreies Überleben auch für Frauen mit Hirnmetastasen gezeigt werden [23]. In der Zulassungsstudie für T-DM1 „Emilia“ hatten 10 % der Patientinnen stabile und asymptomatische Hirnmetastasen beim Studieneinschluss. Deren Überleben war im T-DM1-Arm deutlich länger als im Capecitabine/Lapatinib-Arm [24]. Darüber hinaus gibt es kleine Fallserien von Patientinnen, bei denen ein Regress von bestehenden Hirnmetastasen durch den Antikörper T-DM1 beschrieben wurde [25]. Der Tyrosinkinasehemmer ONT-380 zeigte in einer Phase-I-Studie mit der Kombination von T-DM1 und ONT-380 bei 57 Patientinnen mit Hirnmetastasen ein gutes Ansprechen [26] und wird derzeit in einer Phase-II-Studie („HER2Climb“) in der Kombination mit Capecitabine und Trastuzumab mit/ohne ONT-380 auch bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms untersucht. Bei Patientinnen, die nicht Kandidatin-

nen für eine HER2-gerichtete Therapie waren, wurde in der „BEACON“-Studie mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Epirubicin Pegol in der Untergruppe der Patientinnen mit Hirnmetastasen (n = 67) ein Überlebensvorteil durch Epirubicin Pegol im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Prüfarztes gezeigt [27]. In der laufenden Phase-III-Studie „ATTAIN“ werden Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms mit Epirubicin Pegol behandelt. Für die Wirksamkeit des VEGF-Antikörpers Bevacizumab gibt es eine Reihe von Hinweisen aus klinischen Fallserien bei Patientinnen mit Mammakarzinom [28 – 30]. Auch CDK-4/6-Inhibitoren zeigen eine Effektivität im Gehirn. In einer Phase-II-Studie konnte eine klinische Benefitrate von 17 % bei Patientinnen mit Hirnmetastasen und HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom durch Abemaciclib beobachtet werden [31]. Auf dem ASCO 2018 wurde in der „OlympiaD“-Studie auch eine Gruppe von Frauen mit BRCA1/2-Mutation und zerebral metastasiertem Mammakarzinom gezeigt, die unter der Therapie mit PARP-Inhibitoren im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes ein verlängertes progressionsfreies Überleben hatten.

Schlussfolgerung

Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom stellen derzeit häufig aufgrund schlechter Prognose und Einschränkung der Lebensqualität einen limitierenden Faktor der Behandlung und Erkrankung dar. Fortschritte in Forschung und Therapie werden dringend benötigt. Verschiedene Substanzen als Ansätze einer systemischen Therapie werden derzeit in Studien untersucht.

Interessenkonflikt

VM: Honorare für Forschung, Vorträge und Beratertätigkeit: Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Novartis, Nektar, Roche, Teva, Janssen-Cilag, Genomic Health.
 IW: Zuwendung für Forschung, Beratertätigkeit, Vortragshonorar: Daiichi-Sankyo, MSD, Pierre Fabre Pharma, Roche, Novartis
 EL: keine, KR: keine, AG: keine

Literatur

- [1] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423–1437. doi:10.1038/nm.3394
- [2] Soni A, Ren Z, Hameed O et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 471–478. doi:10.1309/ajcpsy05fsv3upexs
- [3] Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell* 2013; 23: 573–581. doi:10.1016/j.ccr.2013.04.017
- [4] Pedrosa R, Mustafa DA, Soffiatti R et al. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro Oncol* 2018. doi:10.1093/neuonc/ny044
- [5] Zhang C, Yu D. Microenvironment determinants of brain metastasis. *Cell Biosci* 2011; 1: 8. doi:10.1186/2045-3701-1-8
- [6] Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34: 207–217
- [7] Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 8. doi:10.1186/s13058-015-0665-1
- [8] Arvold ND, Oh KS, Niemierko A et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 153–160. doi:10.1007/s10549-012-2243-x
- [9] Laakmann E, Witzel I, Fasching PA et al. Hirnmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2018; 15 (2): e30. doi: 10.1055/s-0038-1651754
- [10] Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K et al. Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer. *Onkologie* 2011; 34: 304–308. doi:10.1159/000328679
- [11] Yau T, Swanton C, Chua S et al. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 2006; 45: 196–201. doi:10.1080/02841860500486630
- [12] Laakmann E, Witzel I, Scriba V et al. Radiological Patterns of Brain Metastases in Breast Cancer Patients: A Subproject of the German Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry. *Int J Mol Sci* 2016; 17 doi:10.3390/ijms17101615
- [13] Morikawa A, Jordan L, Rozner R et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 23–28. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.002
- [14] Niikura N, Hayashi N, Masuda N et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 103–112. doi:10.1007/s10549-014-3090-8
- [15] Thill M, Liedtke C, Müller V et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care* 2018; 13: 209–215. doi: 10.1159/000489331
- [16] Harbeck N, Luftner D, Marschner N et al. ABC4 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 48–58. doi:10.1159/000486722
- [17] Witzel I. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *European Journal of Cancer* 2018; 102: 1–9
- [18] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049–1060. doi:10.1016/s1470-2045(17)30441-2
- [19] Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 134–141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
- [20] 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: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 316: 401–409. doi:10.1001/jama.2016.9839
- [21] Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M et al. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 832–836
- [22] Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol* 2010; 21: 942–948. doi:10.1093/annonc/mdp407
- [23] Swain SM, Baselga J, Miles D et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014; 25: 1116–1121. doi:10.1093/annonc/mdu133
- [24] Krop IE, Lin NU, Blackwell K et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26: 113–119. doi:10.1093/annonc/mdu486
- [25] Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis* 2015; 32: 729–737. doi:10.1007/s10585-015-9740-3
- [26] Borges VF, Ferrario C, Aucoin N et al. Tucatinib Combined With Ado-Trastuzumab Emtansine in Advanced ERBB2 / HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1812
- [27] Cortes J, Rugo HS, Awada A et al. Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 329–341. doi:10.1007/s10549-017-4304-7
- [28] Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y et al. Bevacizumab in the treatment of five patients with breast cancer and brain metastases: Japan Breast Cancer Research Network-07 trial. *Oncotargets and therapy* 2012; 5: 185–189. doi:10.2147/jott.s36515
- [29] Lu YS, Chen TW, Lin CH et al. Bevacizumab Preconditioning Followed by Etoposide and Cisplatin Is Highly Effective in Treating Brain Metastases of Breast Cancer Progressing from Whole-Brain Radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2015. doi:10.1158/1078-0432.ccr-14-2075
- [30] Chen BB, Lu YS, Lin CH et al. A pilot study to determine the timing and effect of bevacizumab on vascular normalization of metastatic brain tumors in breast cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 466. doi:10.1186/s12885-016-2494-8
- [31] Sara MTolane NUL, Donald Thornton, Suzanne Klise et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. *ASCO* 2017. (abs 1019)