



## GBG 79 - BrainMet

Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC)  
Meeting a clinical need for the improvement of patient outcome

# Conflict of Interest

- **Speaker honoraria from Amgen, Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics and consultancy honoraria from Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro and Gilead.**
- **Institutional research support from Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech**
- **Travel grants: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo**

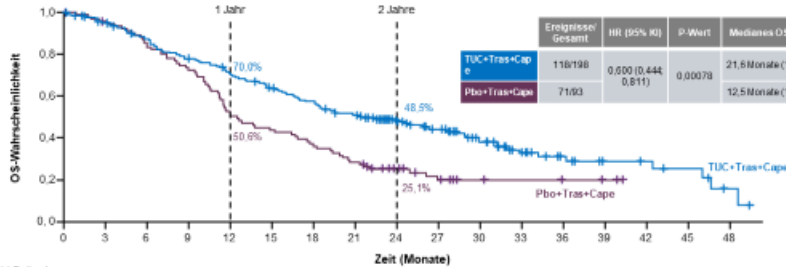


- **Großer Fortschritt in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**
- **Steigende Inzidenz zerebraler Metastasierung (>30%)**
- **Mangel an klinischen Daten und Tumorgewebe im Kontext moderner Therapieansätze**
- **Biologie der ZNS-Metastasierung und optimale Behandlungsstrategien unklar**

# Es tut sich etwas...

## HER2CLIMB

Gesamtüberleben aller Patientinnen mit Hirnmetastasen



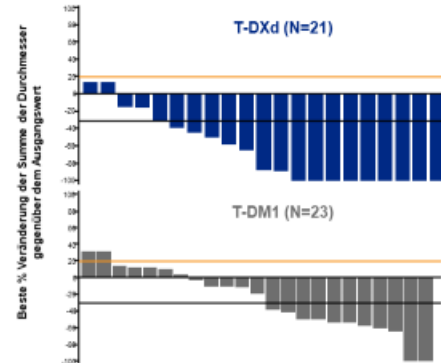
Anzahl Patientinnen	198	183	166	147	131	118	105	92	68	54	36	22	14	9	6	2
TUC+Cap+Tras																
Pbo+Cap+Tras	83	87	76	66	46	40	34	26	17	11	6	5	4	3	0	0

Der OS-Vorteil durch Trastuzumab verstärkte sich mit der weiteren Nachbeobachtung. Das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo betrug 21,6 Monate (95% KI 18,1 bis 28,5) gegenüber 12,5 Monaten (95% KI 11,2 bis 18,9) für die Placebo-Gruppe (HR 0,600; 95% KI 0,444 bis 0,811; p=0,00078).

**Verbesserung des OS von 9,6 Monaten bei Patientinnen mit aktiven Gehirnmastasen**

## DESTINY-Breast03

Ergebnisse: intrakraniales Ansprechen je BCIR mittels RECIST 1.1



	T-DXd (N=21)	T-DM1 (N=26)
<b>Bestes Gesamtansprechen, N (%)</b>		
CR	10 (27.8)	1 (2.8)
PR	13 (36.1)	11 (30.6)
Kein CR/Keine PR	6 (16.7)	7 (19.4)
SD	4 (11.1)	7 (19.4)
PD	1 (2.8)	8 (22.2)
Nicht auswertbar	0	1 (2.8)
Fehlend	2 (5.6)	1 (2.8)
Teilnehmer mit objektiven Ansprechen von CR oder PR, n	23	12

Die Tabelle enthält Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen. Nur Patienten mit Bewertungen der Ziel-Läsionen sind geeignet für die Aufnahme in den Wasserfall-Plot. Die orange Linie bei 20% zeigt eine fortschreitende Erkrankung an. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt den Zeitpunkt der randomisierten Zuteilung. Die Angabe der Prozentsätze entspricht der Anzahl der Patienten mit objektiven Ansprechen (CR oder PR) im Vergleich zur Gesamtzahl der Patienten mit Bewertungen der Ziel-Läsionen.

**Intracranial responses seen in 64% vs 33.4%**

# ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer

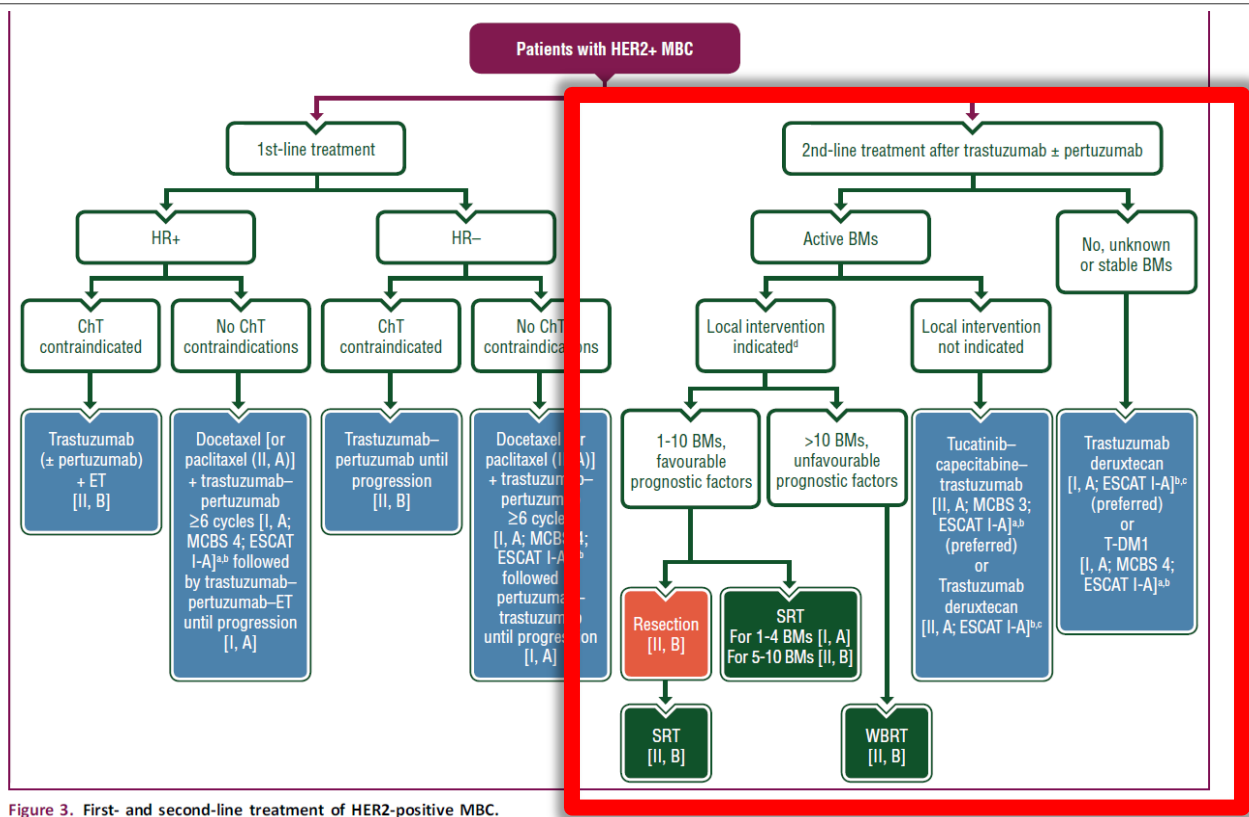


Figure 3. First- and second-line treatment of HER2-positive MBC.

# Forschung zu Hirnmetastasen

## Unsere Aufgaben:

- Besseres Verständnis der Biologie der zerebralen Metastasierung
- Verbesserung des klinischen Managements
- Zusammenarbeit Forschung und Implementierung klinischer Studien

# Ziele der Registerstudie

- Erfassung von Auftreten, Diagnose und Therapie von Hirnmetastasen
- Basis Verbesserung des klinischen Managements und für klinische Studien
- Zusammenarbeit mit Neuropathologien und Pathologien mit dem Ziel eine Gewebebank zu etablieren

# Ziele der Registerstudie

- Etablierung einer klinischen multizentrischen retrospektiven und prospektiven Datenbank von Patientinnen mit Hirnmetastasen bei Mammakarzinom
- Zusätzlich Etablierung einer Gewebekbank Primärtumor - Metastase
- Basis für klinische Studien
- Daten von mehr als 3000 Patienten und 400 Gewebeproben von Gehirnmetastasen sollen gesammelt werden



# Einschlusskriterien

- **Patienten mit histologisch gesichertem Mammakarzinom und Hirnmetastasen, die nach dem Jahr 2000 diagnostiziert sind**
- **Patienten im prospektiven Teil der Studie benötigen eine Einverständniserklärung**

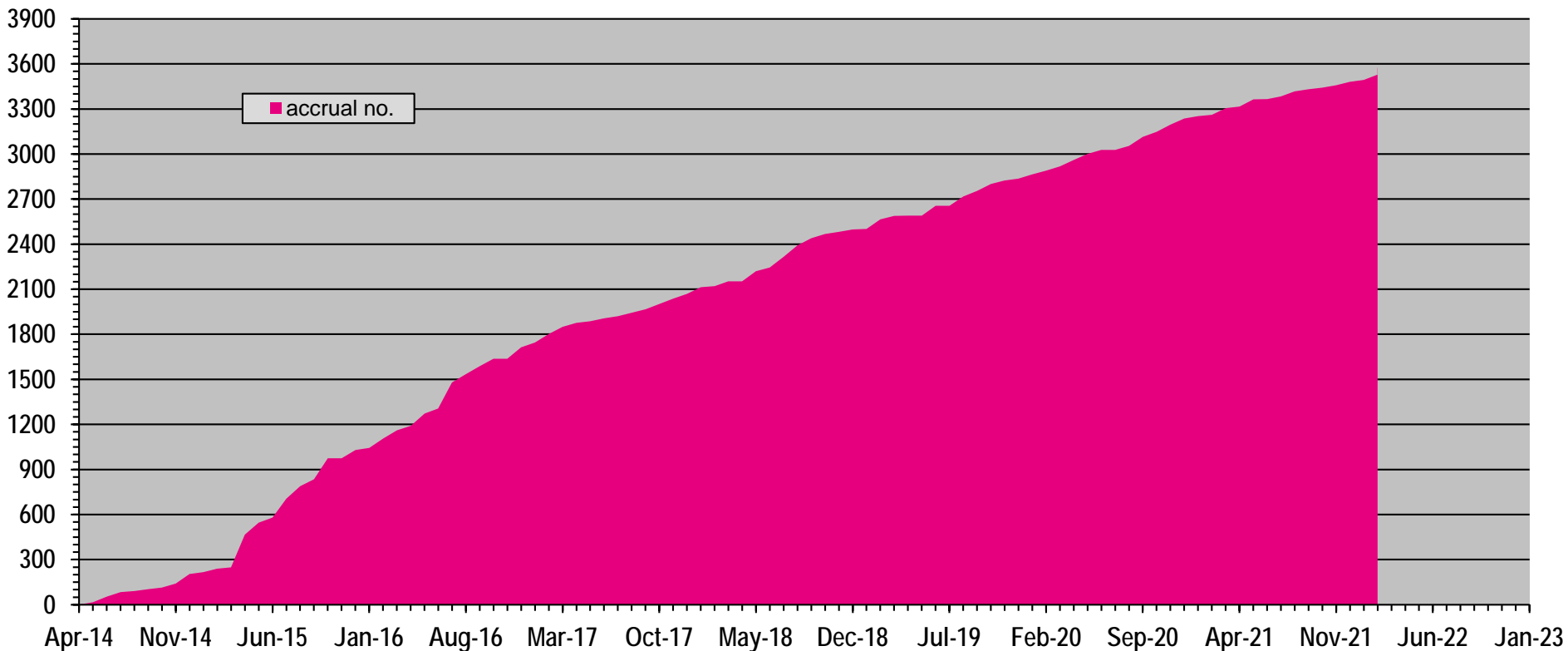
# Ausschlusskriterien

- **Keine Vorgeschichte von Lungenkrebs oder anderen malignen Erkrankungen**
- **Patienten ohne histologische Bestätigung der Brustkrebsdiagnose**

# Status Februar 2022

- 162 Zentren registriert, 131 aktiv
- 3995 Patientinnen angelegt
- 3576 mit komplettem Datensatz (davon 14 männlich)
- Projekt offen für Kooperationen

# Rekrutierung (Stand 01.03.2022) n = 3576

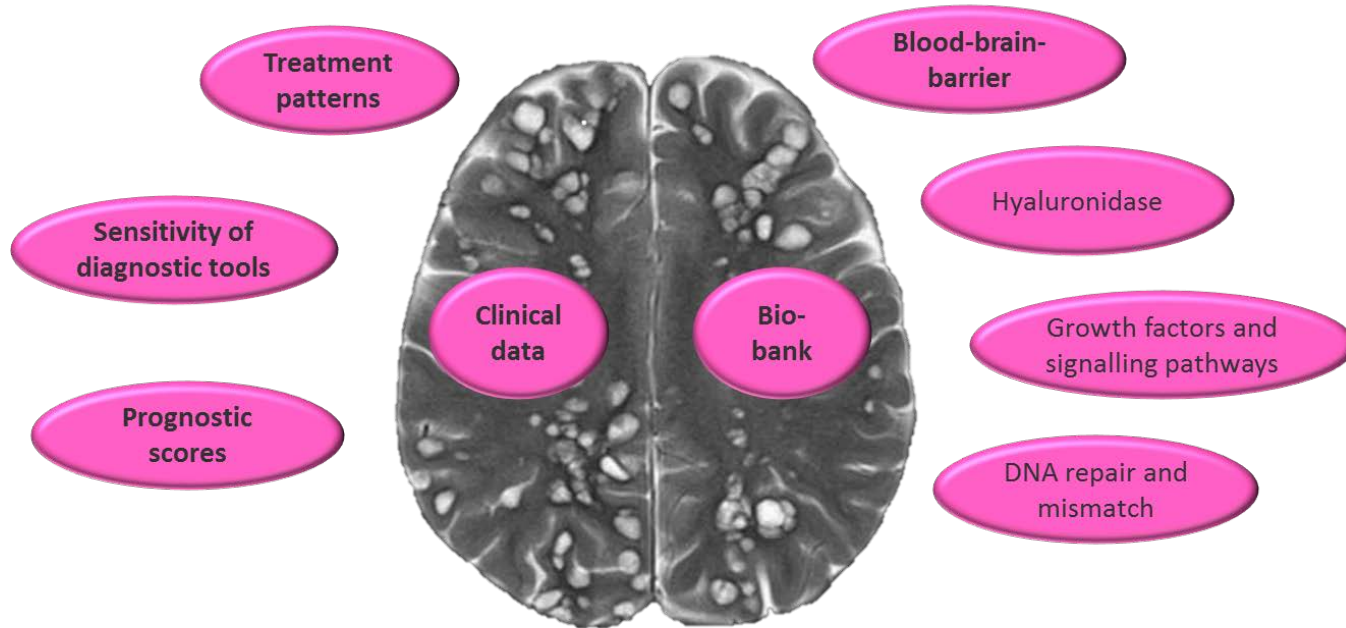


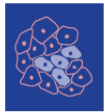


# Top-10 Rekrutierer





Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Herr Prof. V Müller	334
HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden	Herr Prof. M Eichbaum	158
Medizinische Hochschule Hannover	Frau Prof. TW Park-Simon	150
Institut für Versorgungsforschung Koblenz	Herr Prof. R Weide	145
Universitätsklinikum Ulm	Herr Dr. A Polasik	129
Universitätsmedizin Mainz	Herr Prof. M Schmidt	126
Diakoniekrankenhaus Rotenburg gGmbH	Herr Dr. T Hesse	125
Universitätsfrauenklinik Köln	Herr Dr. J Puppe	122
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Frau Dr. S Mohrmann	86
SRH Wald-Klinikum Gera GmbH	Herr Dr. DM Zahm	82

# Bereits laufende Projekte



*cancers**Article*

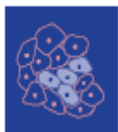
# Characteristics and Clinical Outcome of Breast Cancer Patients with Asymptomatic Brain Metastases

Elena Laakmann <sup>1</sup>, Isabell Witzel <sup>1</sup>, Tanja Neunhöffer <sup>2</sup>, Rudolf Weide <sup>3</sup>, Marcus Schmidt <sup>4</sup> ,  
Tjong-Won Park-Simon <sup>5</sup> , Volker Möbus <sup>6</sup>, Christoph Mundhenke <sup>7,8</sup>, Arkadius Polasik <sup>9</sup>,  
Kristina Lübbe <sup>10</sup>, Tobias Hesse <sup>11</sup>, Kerstin Riecke <sup>1</sup>, Marc Thill <sup>12</sup>, Peter A. Fasching <sup>13</sup> ,  
Carsten Denkert <sup>14</sup>, Tanja Fehm <sup>15</sup>, Valentina Nekljudova <sup>16</sup>, Julia Rey <sup>16</sup>, Sibylle Loibl <sup>16</sup>  
and Volkmar Müller <sup>1,\*</sup> 

# Patientinnen mit asymptomatischen Hirnmetastasen: Charakterisierung der Kohorte in Hinsicht auf Screening-Option

- **Auswertung der BMBC Kohorte mit n= 2589 Patientinnen**
  - n=580 davon mit asymptomatischen Hirnmetastasen
- **Asymptomatischen Patientinnen zeigten:**
  - besseren Allgemeinzustand (Karnofsky Index 80-100%: 68,4% vs. 57%,  $p<0,001$ )
  - geringere Anzahl Hirnmetastasen (>1 BM: 56% vs. 70%,  $p=0,027$ )
  - kleinere Hirnmetastasen (Median: 1,5 vs. 2,2 cm,  $p<0,001$ )
  - seltener Meningeosis carcinomatosa (6,3% vs. 10,9%,  $p<0,001$ )
  - längeres Überleben (Gesamtüberleben 10,4 vs. 6,9 Monate ,  $p<0,001$ , statistisch signifikant für Kohorte der HER2-positive Patientinnen)

# Predicting prognosis of breast cancer patients with brain metastases in the BMBC registry










*cancers*



*Article*

## Predicting Prognosis of Breast Cancer Patients with Brain Metastases in the BMBC Registry—Comparison of Three Different GPA Prognostic Scores

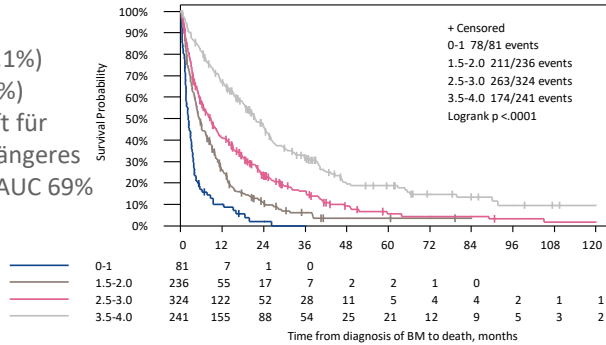
Kerstin Riecke<sup>1</sup>, Volkmar Müller<sup>1</sup> , Rudolf Weide<sup>2</sup>, Marcus Schmidt<sup>3</sup> , Tjoung-Won Park-Simon<sup>4</sup> , Volker Möbus<sup>5</sup>, Christoph Mundhenke<sup>6,7</sup> , Arkadius Polasik<sup>8</sup>, Kristina Lübke<sup>9</sup> , Tobias Hesse<sup>10</sup>, Elena Laakmann<sup>1</sup>, Marc Thill<sup>11</sup>, Peter A. Fasching<sup>12</sup> , Carsten Denkert<sup>13</sup>, Tanja Fehm<sup>14</sup>, Valentina Nekljudova<sup>15</sup>, Julia Rey<sup>15</sup>, Sibylle Loibl<sup>15</sup> and Isabell Witzel<sup>1,\*</sup> 

# Predicting prognosis of breast cancer patients with brain metastases in the BMBC registry

- Retrospektive Analyse zur Validierung der Testgüte des **Original GPA, Breast GPA, updated Breast GPA Scores** in einer großen Kohorte aus dem BMBC Register (882 von 2589 Pat.)

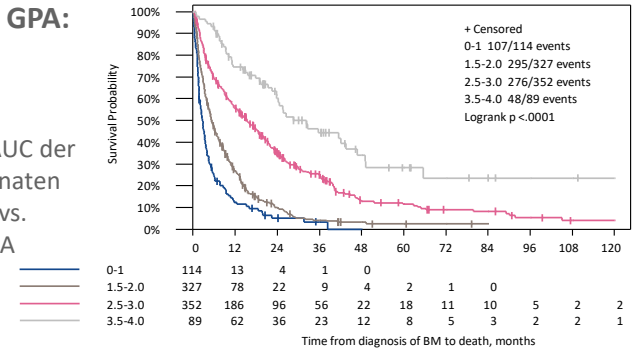
## Breast GPA:

Sensitivität (68,1%)  
Spezifität (68,7%)  
Vorhersagekraft für  
kürzeres bzw. längeres  
Überleben bei AUC 69%  
und 73%.



## Updated Breast GPA:

Sensitivität (84,8%)  
Spezifität (48,1%)  
Keine signifikanten  
Unterschiede der AUC der  
Scores nach 12 Monaten  
(Breast-GPA (73%) vs.  
Updated breast-GPA  
(74,2%))



- Alle Scores **signifikant** mit OS assoziiert, Hinzunahme von **diagnose-spezifischen Parametern** resultieren in **höherer Testgüte**. **Breast GPA/Updated Breast GPA** dem Original GPA überlegen. → **Unterstützung bei Therapieentscheidungen (Maximaltherapie/Best supportive Care)**
- Alle Scores zeigen **Limitationen** in Bezug auf die Vorhersagekraft eines **kurzen Überlebens (< 3 Monate)** und teilweise auch für ein **längeres Überleben (> 12 Monate)** auf.

## Weitere Projekte (Auswahl)

- **Langzeitüberlebende Patientinnen mit Hirnmetastasen**
- **Prospektive Analyse der Lebensqualität der Patienten mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms**
- **Charakteristika der Patientinnen mit HER2-positiven Hirnmetastasen**
- **Biomarker in Primärtumoren und Hirnmetastasen**
- **Die Rolle der CD44-Hyaluronan-Interaktion für die Hirnmetastasierung bei Mammakarzinom: ein potential therapeutischer Ansatz**

# Prognose HER2-positiv

## **Characteristics of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer: subanalysis of Brain Metastases in Breast Cancer Registry (BMBC)**

Elena Laakmann, Isabell Witzel, Tanja Neunhöffer, Tjong-Won Park-Simon, Rudolf Weide, Kerstin Riecke, Arkadius Polasik, Marcus Schmidt, Julian Puppe, Christoph Mundhenke, Kristina Lübbe, Tobias Hesse, Marc Thill, Dirk-Michael Zahm, Carsten Denkert, Tanja Fehm, Valentina Nekljudova, Julia Rey, Sibylle Loibl, Volkmar Müller

# Long-term survival - Subanalysis of the BMBC Registry

Abstract submission details	
Abstract short title:	Long-term survival - Subanalysis of the BMBC Registry
Congress info:	ESMO Breast 03.-05.05.2022
Submission deadline:	15.02.2022
Preferred presentation type:	oral or poster presentation
Abstract topic:	Metastatic breast cancer

Laakmann et al. *Breast Cancer Research* (2019) 21:60  
<https://doi.org/10.1186/s13058-019-1144-x>

Breast Cancer Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Development of central nervous system metastases as a first site of metastatic disease in breast cancer patients treated in the neoadjuvant trials GeparQuinto and GeparSixto



Elena Laakmann<sup>1</sup>, Isabell Witzel<sup>1</sup>, Peter A. Fasching<sup>2</sup>, Mahdi Rezaei<sup>3</sup>, Christian Schem<sup>4,5</sup>, Christine Solbach<sup>6</sup>, Hans Tesch<sup>7</sup>, Peter Klare<sup>8</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>9</sup>, Christoph Salat<sup>10</sup>, Dirk-Michael Zahm<sup>11</sup>, Jens-Uwe Blohmer<sup>12</sup>, Barbara Ingold-Heppner<sup>13</sup>, Jens Huober<sup>14</sup>, Claus Hanusch<sup>15</sup>, Christian Jackisch<sup>16</sup>, Mattea Reinisch<sup>17</sup>, Michael Untch<sup>18</sup>, Gunter von Minckwitz<sup>19</sup>, Valentina Nekljudova<sup>19</sup>, Volkmar Müller<sup>1\*†</sup> and Sibylle Loibl<sup>19†</sup>

# Hirnmetastasen nach neoadjuvanter Therapie

- After a median follow-up of 61 months, 108 (3%) of a total of 3160 patients developed CNS metastases as the first site of recurrence
- Regarding subtypes of the primary tumor, 1% of luminal A-like (11/954), 2% of luminal B-like (7/381), 4% of HER2-positive (34/809), and 6% of triple-negative patients (56/1008) developed CNS metastases as the first site of metastatic disease.

**Conclusions:** especially patients with HER2-positive and triple-negative tumors are at risk of developing CNS metastases despite effective systemic treatment. A better understanding of the underlying mechanisms is required in order to develop potential preventive strategies.

# Kann man die Biologie der ZNS-Metastasierung besser verstehen?








International Journal of  
*Molecular Sciences*



Article

## Insights into the Steps of Breast Cancer–Brain Metastases Development: Tumor Cell Interactions with the Blood–Brain Barrier

Fabienne Hamester <sup>1,\*</sup>, Christine Stürken <sup>2,3</sup> , Ceren Saygi <sup>4</sup>, Minyue Qi <sup>4</sup>, Karen Legler <sup>1</sup>, Christian Gorzelanny <sup>5</sup> , José R. Robador <sup>5</sup> , Barbara Schmalfeldt <sup>1</sup>, Elena Laakmann <sup>1</sup>, Volkmar Müller <sup>1</sup> , Isabell Witzel <sup>1</sup>  and Leticia Oliveira-Ferrer <sup>1</sup>

# Kann man die Biologie der ZNS-Metastasierung besser verstehen?

GBG

GERMAN  
BREAST  
GROUP**Formular (GxP)**

GBG Forschungs GmbH  
 Translational Research  
 Cooperation Proposal Form  
**CONFIDENTIAL**

## TRAFO COOPERATION PROPOSAL

### 1 RESEARCHER DETAILS

---

#### 1.1 PROPOSAL TITLE:

Factors in the primary breast cancer tissue associated with the development of brain metastases

#### 1.2 PROPOSAL SUBMISSION DATE:

28.11.21

# Internationale Vernetzung: A Global Survey of the Management of Carcinomatous Meningitis (CM) in breast cancer patients

E Razis, MJ Escudero, C Palmieri, V Mueller, R Bartsch, D Fumagalli, G Rossi, A Thulin, I Witzel, N Kotecki, M Gil Gil, B Linderholm on behalf of the Breast International Group (BIG) Brain Metastasis Task Force (BMTF)

- This is the first study to map out the common practice in CM from breast cancer globally
- Impressively, and despite the lack of guidelines with strong level of evidence, there is significant homogeneity to the approach of CM internationally
- There is considerable interest in conducting-studies in this field



2021 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING



AGO-B  
BREAST STUDY GROUP



- **GBG:**  
**Udo Pfeil / Birgit Raasch**  
**BrainMet@GBG.de**
  
- **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:**  
**Prof. Dr. I. Witzel, Dr. E. Laakmann, Dr. Kerstin Riecke,**  
**Prof. Dr. V. Müller**

HERZLICHEN  
DANK!

