



Manejo de metástases de câncer de mama em SNC



Elisa Cançado Porto Mascarenhas

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Maria Cristina Figueroa Magalhães

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Curitiba (PR)



1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada e a mais relacionada à mortalidade devido ao câncer nas mulheres, tanto mundialmente quanto no Brasil^{1,2}. A neoplasia mamária é uma doença heterogênea. Seu estágio de evolução ao diagnóstico e suas características biológicas são fatores determinantes para o prognóstico³. O câncer de mama é a segunda causa mais comum de metástase para o sistema nervoso central (SNC), sendo que aproximadamente 15% a 30% das pacientes portadoras da neoplasia evoluirão com essa complicação em algum momento do curso da doença.

A metástase para o SNC é mais comum nos cânceres do tipo triplo-negativo (TN) (25%–27%) e HER-2 positivo (11%–20%), enquanto nos subtipos luminal A e B a incidência é menor – em torno de 8%–15% e 11%, respectivamente^{4–6}. Outros fatores que estão associados com o aumento da chance de desenvolvimento de metástases em SNC são: idade menor que 40 anos ao diagnóstico, metástases pulmonares, raça negra e estágio avançado na apresentação da doença^{7–12}.

Nos últimos anos, o aumento de sobrevida das pacientes com câncer de mama e o avanço tecnológico nos exames de imagem permitiram que o quadro de metástase no SNC se tornasse cada vez mais diagnosticado¹³. A metástase cerebral está associada a um pior prognóstico e cursa com diminuição da qualidade de vida, sendo que apenas 20% das pacientes com câncer de mama metastático para o SNC possuem sobrevida maior que um ano¹⁴. Apesar da relevância do tema, a maioria dos ensaios clínicos abordando novos tratamentos e terapias para a neoplasia mamária exclui pacientes com metástase cerebral de suas análises ou estatísticas. A cada 10 mil estudos clínicos investigando tratamentos de câncer de mama, menos de 1% inclui pacientes com metástases em SNC¹⁵.

Em séries históricas, a sobrevida média para pacientes com metástases cerebrais tratadas com radioterapia de cérebro total (WBRT) foi de menos de seis meses^{16,17}. Por outro lado, alguns estudos relatam que o prognóstico das pacientes com câncer de mama e metástases em SNC vêm melhorando, em especial quando se considera o subtipo da neoplasia. Em contraste aos dados expostos, um estudo retrospectivo mais recente de 112 pacientes com câncer de mama com diagnóstico de metástases cerebrais entre 1997 e 2007 mostrou uma sobrevida mediana de 14,4 meses (para toda a coorte). Entre as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo, foi de 23,1 meses. Infelizmente, o prognóstico de pacientes com metástases cerebrais com câncer de mama triplo-negativo permanece ruim, variando de 2,9 a 4,9 meses, conforme dados da literatura^{18–21}.

As abordagens terapêuticas para o tratamento da metástase cerebral em pacientes portadoras de câncer de mama se limitam a ações locais e com intuito

paliativo²². Embora haja a possibilidade de se realizar ressecção cirúrgica, terapia térmica intersticial a laser (LITT), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), radiocirurgia estereotóxica (SRS) e/ou radioterapia cerebral total (WBRT), não há evidências suficientes para recomendá-las de forma rotineira para o manejo da metástase em SNC^{23,24}. Neste capítulo, será abordado o manejo das lesões em SNC em cada subtipo de câncer de mama.

2. Controle local das lesões intracranianas

As abordagens terapêuticas com intuito de controle local e/ou paliativo para o manejo de lesões cerebrais metastáticas incluem ressecção neurocirúrgica, SRS, radioterapia estereotóxica (SRT) e WBRT. Tais modalidades continuam a ser a pedra angular da terapia para metástases cerebrais do câncer de mama²⁵. Na verdade, para a maioria dos pacientes com metástases cerebrais, o objetivo do tratamento local é retardar a deterioração neurológica, prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida, enquanto apenas uma pequena minoria de pacientes, geralmente com lesões únicas ou poucas lesões, pode alcançar a sobrevida em longo prazo ou até mesmo se curar.

Durante vários anos, a WBRT tem sido o padrão-ouro para o tratamento das metástases cerebrais do câncer de mama. No entanto, essa técnica é sobre-carregada por um risco significativo de comprometimento cognitivo²⁶. Mais recentemente, novas técnicas de radioterapia (a saber, SRS e SRT) abriram a possibilidade para intervenções altamente selecionadas e mais personalizadas para o paciente, visando à metástase cerebral e evitando danos ao parênquima circundante. Isso se traduz em melhor controle local e uma redução notável do comprometimento neurocognitivo inevitavelmente associado à WBRT^{27,28}.

As decisões quanto ao tipo e à sequência do tratamento local para as metástases cerebrais devem ser tomadas por uma equipe multidisciplinar, levando em consideração: o prognóstico do paciente; o número, o tamanho e a localização das lesões; o grau de efeito de massa e do edema; a presença ou a ausência de sintomas, o estado funcional e a extensão da doença sistêmica; bem como as preferências do paciente em relação à terapia invasiva.

A ressecção neurocirúrgica oferece benefício de sobrevida quando associada à radioterapia adjuvante, ainda mais em pacientes com bom *performance status*, doença sistêmica controlada e uma lesão cerebral solitária²⁹⁻³¹. Embora a SRS seja preferida em casos com um número limitado de lesões cerebrais, o limite superior do número de lesões permanece controverso³². Por fim, para pacientes com metástases múltiplas difusas, a WBRT é a modalidade de tratamento



recomendada, mas caiu em desuso nos últimos anos devido aos impactos negativos observados na neurocognição de longo prazo.

É importante destacar que a maioria dos estudos prospectivos avaliando o tratamento local de metástases cerebrais incluiu, principalmente, pacientes com câncer de pulmão, com apenas uma pequena proporção (10% a 15%) incorporando pacientes com câncer de mama³³⁻³⁵. No geral, esses estudos demonstraram que adicionar WBRT após cirurgia ou SRS diminuiu a recorrência da doença intracraniana sem afetar sobrevida global (SG), com uma mediana de 7 a 10 meses. Por outro lado, relatou-se que WBRT piora a qualidade de vida e a função neurocognitiva, principalmente em pacientes com sobrevida prolongada³⁶⁻³⁸. Nesses casos, o declínio neurocognitivo é progressivo e intratável. Estratégias preventivas, como o uso da memantina ou evitar radioterapia na região do hipocampo, mostraram redução no declínio neurocognitivo^{39,40}.

A análise retrospectiva de pacientes com câncer de mama tratadas com terapia local para lesões em SNC mostrou que o subtipo afeta os padrões de falha no cérebro após o tratamento com SRS. Os pacientes HER-2 positivos luminais (HER-2 positivo, RH positivo) tiveram uma taxa de 36% a 38% de novas lesões cerebrais distantes em um ano, com uma SG mediana de 18 a 22 meses, enquanto os casos de HER-2 positivos puros (HER-2 positivo, RH negativo) tiveram uma taxa de recorrência local de 47% a 53% e SG mediana de 11 a 15,4 meses^{41,42}. Isso pode ajudar a orientar as discussões clínicas, assim como o desenvolvimento contínuo de pesquisa por agentes de terapia sistêmica no cenário de prevenção secundária (proteção da recorrência cerebral após radioterapia focada em pacientes com tumores HER-2 positivos com acometimento em SNC).

Em resumo, para a maioria dos pacientes com prognóstico favorável (Karnofsky Performance Score – KPS de 70 ou superior, idade abaixo de 65 anos, tumor primário controlado e metástases extracranianas controladas ou ausentes), o tratamento local agressivo com cirurgia, SRT, WBRT e/ou SRS deve ser indicado. Em contrapartida, nas pacientes com prognóstico ruim (por exemplo, KPS < 70), a WBRT ou o melhor tratamento de suporte podem ser as abordagens de eleição.

3. Tumores HER-2 positivos

Durante sua evolução, até metade das pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo desenvolverão metástases cerebrais⁹. O cérebro é frequentemente relatado como o primeiro local de recidiva em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe, seja administrado no cenário adjuvante^{43,44} ou metastático⁴⁵⁻⁴⁹.

Para a terapia inicial de metástases cerebrais recém-diagnosticadas, a RT continua sendo o tratamento padrão. No entanto, o papel da terapia sistêmica em pacientes com metástases cerebrais está evoluindo para aqueles com câncer de mama HER-2 positivo. É importante ressaltar que não há ensaios comparando diretamente se a melhor estratégia terapêutica inicial seria com RT ou com terapia sistêmica.

Alguns especialistas consideram a terapia sistêmica como uma alternativa apropriada à RT para pacientes selecionados, assumindo um acompanhamento rigoroso e aconselhamento apropriado do paciente⁵⁰. Os candidatos apropriados para essa abordagem incluem aqueles com lesões limitadas, assintomáticos (metástases cerebrais geralmente foram detectadas incidentalmente em exames de estadiamento), preferência por adiar a radiação e que tiveram poucas terapias anteriores suficientes para que haja uma alta probabilidade de resposta ao tratamento.

Quanto à terapia sistêmica, as opções disponíveis incluem: tucatinibe (medicação não disponível no Brasil), capecitabina + trastuzumabe, fam-trastuzumabe-deruxtecano (TDXd) ou trastuzumabe-entansina (T-DM1), dependendo da exposição prévia à terapia no momento do diagnóstico ou progressão de metástase cerebral. Cada regime demonstrou atividade entre pacientes com metástases cerebrais tratadas, bem como metástases cerebrais ativas e não tratadas. Devido ao benefício significativo na SG observado com a adição de tucatinibe à capecitabina + trastuzumabe no ensaio HER2CLIMB, a preferência em alguns centros nos Estados Unidos, por exemplo, é por esse regime terapêutico, particularmente entre aqueles com metástases cerebrais ativas⁵¹.

Nesse ensaio, 291 pacientes tinham metástases cerebrais no início do estudo, 174 das quais tinham metástases cerebrais ativas (incluindo metástases cerebrais em progressão tratadas e não tratadas). O estudo HER2CLIMB foi único a avaliar pacientes com metástases cerebrais ativas e apresentou resultados surpreendentes com benefício em SG (18 meses *versus* 12 meses; HR: 0,58) e de sobrevida livre de progressão (SLP) em SNC (9,9 meses *versus* 4,2 meses; HR: 0,32)⁵². Os resultados desse estudo levaram à aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para o uso de tucatinibe em combinação com trastuzumabe e capecitabina para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático ou irressecável avançado, incluindo aqueles com metástases cerebrais, que receberam um ou mais regimes anteriores baseados em anti-HER-2 no cenário metastático.

No entanto, o TDXd pode ser preferido em alguns casos, particularmente entre pacientes com metástases cerebrais estáveis ou tratadas, se a progressão extracraniana for o problema clínico mais significativo. Dois estudos publicados



(DESTINY-Breast01 e DESTINY-Breast03) avaliaram a eficácia do TDxd nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático HER-2 positivo. O DESTINY-Breast01, um estudo de fase II, aberto e multicêntrico, incluiu 184 pacientes HER-2 positivas metastáticas, politratadas (média de seis regimes de quimioterapia prévia), sendo que 24 delas possuíam metástases cerebrais controladas no momento de entrada no estudo. Mesmo sendo consideradas de pior prognóstico, essas pacientes com metástase cerebral apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 58,3% (a população como um todo atingiu 60,9%), duração de resposta de 16,9 meses e SG mediana de 18,1 meses⁵³.

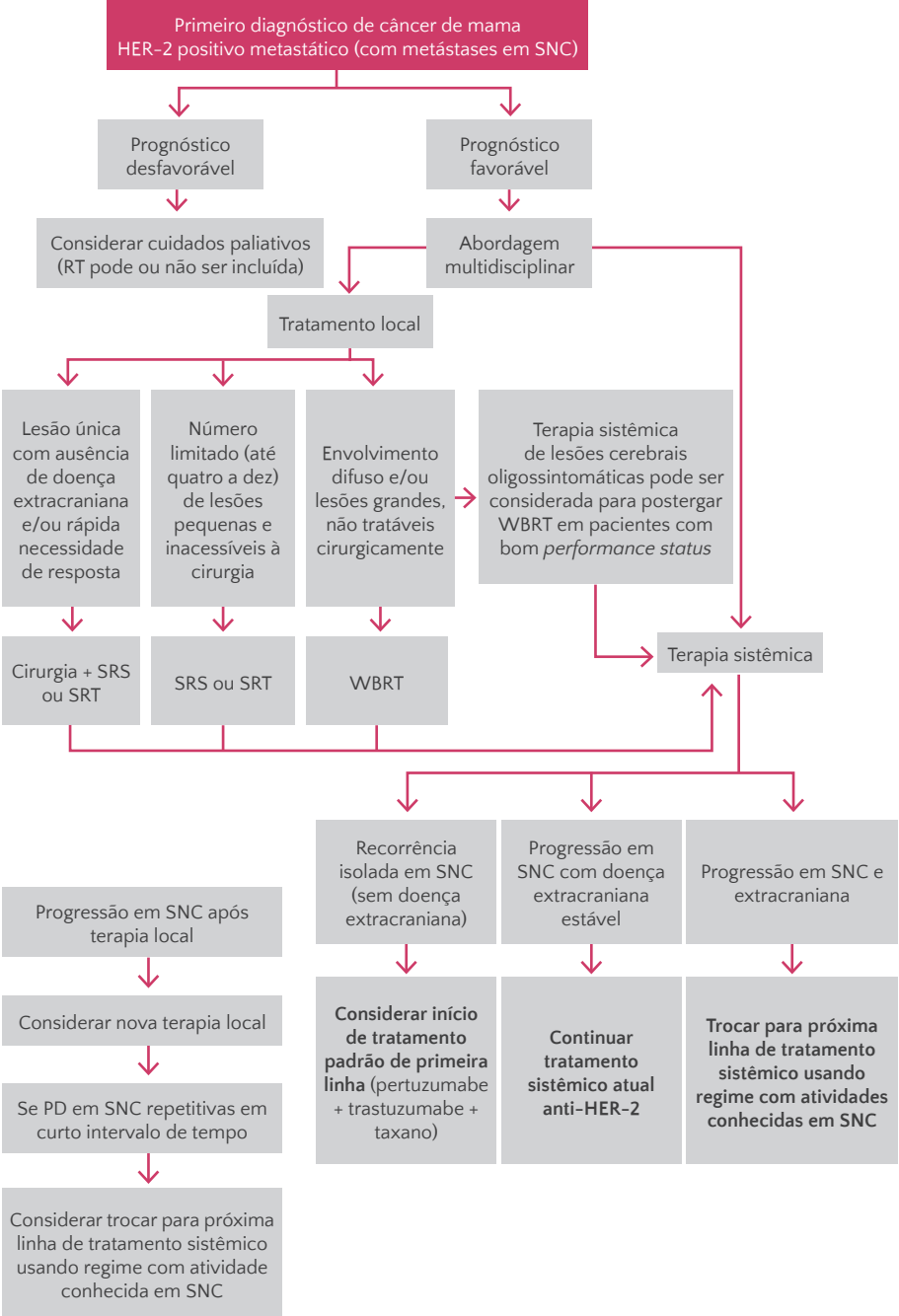
O estudo Destiny-Breast03, um estudo de fase III com esse mesmo medicamento, avaliou pacientes com câncer de mama HER-2 positivas metastáticas, porém com uma linha prévia de tratamento baseado em trastuzumabe e taxanos. Houve uma taxa de resposta objetiva de 79,7% em comparação a 34,2% no braço que recebeu T-DM1⁵⁴. Das 524 pacientes incluídas, 114 (21,8%) tinham metástase cerebral controlada no momento da inclusão. Após uma mediana de seguimento de 16 meses, 50% das pacientes com metástase cerebral no grupo do trastuzumabe-deruxtecano não tinham apresentado progressão da doença, com uma diminuição do risco de progressão de 75% quando comparado ao T-DM1. A taxa de resposta objetiva nesse subgrupo de pacientes foi de 67,4%⁵⁵.

Dados preliminares do estudo TUXEDO de fase II de braço único, incluindo 15 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e metástases cerebrais não tratadas recém-diagnosticadas ou metástases cerebrais progredindo após terapia local, com exposição prévia a trastuzumabe e a pertuzumabe e sem indicação para terapia local imediata. O TDxd foi associado a uma taxa de resposta intracraniana de 73% (11 de 15 pacientes)⁵⁶. A mediana de SLP foi de 4 meses.

Ensaio prospectivos de T-DM1, que levaram ao seu desenvolvimento e eventual aprovação regulatória, excluíram especificamente os pacientes com metástases cerebrais ativas. Após a aprovação, surgiram várias séries de casos, relatando taxa de resposta em SNC entre 20% e 44% em câncer de mama HER-2 positivo⁵⁷⁻⁶⁰. É importante ressaltar que relatos de casos sugerem que o T-DM1 pode ocasionalmente resultar em aumentos clinicamente significativos no edema cerebral após o tratamento com SRS⁶¹.

Devido ao benefício substancial de SLP observado em pacientes com metástases cerebrais estáveis comparando TDxd *versus* T-DM1 e à evidência preliminar da atividade de TDxd no SNC em pacientes com metástases cerebrais ativas, geralmente sequenciaríamos TDxd antes do T-DM1, a menos que haja contraindicação ao seu uso. Se essas opções não estiverem disponíveis, neratinibe e capecitabina ou lapatinibe + capecitabina são alternativas apropriadas, sendo que ambos os esquemas têm dados de apoio de estudos de fase II de braço único^{62,63}.

Figura 1. Fluxograma de manejo da doença HER-2 positivo com metástase em SNC (sugerido pelos autores)





4. Tumores triplo-negativos

É estimado que aproximadamente um terço dos pacientes com câncer de mama triplo negativo desenvolverá metástase em SNC⁶⁴. Portanto, assim como no câncer de mama HER-2 positivo, o risco de metástase cerebral é de duas a cinco vezes maior nos tumores triplo-negativos^{65,66}. Sua ocorrência afeta significativamente a qualidade de vida, podendo atingir uma taxa de mortalidade de até 80% em um ano^{67,68}.

O prognóstico de pacientes com metástase cerebral por câncer de mama melhorou nos últimos 20 anos⁶⁹. No entanto, a atual taxa de SG do subtipo triplo-negativo permanece baixa, de 4,4 a 4,9 meses, enquanto a SG em pacientes com câncer de mama luminal ou HER-2 positivo é de 7,1 a 18,9 meses e de 13,1 a 16,5 meses, respectivamente⁷⁰⁻⁷³.

É interessante destacar que pacientes com câncer de mama metastático no contexto de uma mutação do gene BRCA-1 ou BRCA-2 podem ter um risco maior do que o esperado de metástases em SNC^{74,75}. Em um estudo, 53% das portadoras de BRCA-1 e 50% das portadoras de BRCA-2 desenvolveram metástases no SNC⁷⁵. Em portadoras de BRCA-1, esse risco parece amplamente relacionado ao aumento da probabilidade do subtipo triplo-negativo.

Diversos fatores prognósticos têm sido associados a piora de desfechos para pacientes com câncer de mama triplo-negativo e metástases em SNC, entre eles, KPS, idade, número de lesões em SNC e número de metástases extracranianas⁷⁶. De forma geral, é importante identificar esses fatores prognósticos, pois eles se correlacionam com baixa sobrevida e, portanto, precisam ser considerados no planejamento de opções terapêuticas.

Geralmente, a terapia local é o tratamento de escolha no momento do diagnóstico inicial da metástase cerebral. Caso esta não seja uma opção, devido à condição clínica do paciente, história prévia de tratamento, ou preferência, então a terapia sistêmica pode ser considerada. Embora poucos dos agentes comumente usados para o câncer de mama penetrem na barreira hematoencefálica intacta em um grau significativo, muitos desses agentes (fluorouracil e derivados, como capecitabina, platina e doxorrubicina) foram descritos como tendo atividade contra metástases em SNC, provavelmente como resultado do aumento da permeabilidade dos vasos associada à vasculatura do tumor⁷⁷⁻⁸⁰.

Em uma série mais antiga de casos de 100 pacientes consecutivos com câncer de mama com metástases cerebrais sintomáticas tratadas com uma variedade de regimes de quimioterapia, uma taxa de resposta objetiva de 50% nas

metástases cerebrais foi observada, com uma duração média de resposta de sete meses⁸¹. No entanto, nesse estudo, as pacientes não foram tratadas com as melhores tecnologias da era moderna: menos de 10% das pacientes receberam quimioterapia adjuvante e aproximadamente metade não recebeu quimioterapia para doença metastática.

Embora as terapias sistêmicas não tenham suplantado os tratamentos locais de metástases cerebrais no câncer de mama triplo-negativo, uma série de agentes, incluindo imunoterapia, inibidores de PARP e anticorpo conjugado a droga (ADC), está sendo avaliada em ensaios clínicos para potencial eficácia intracraniana⁸²⁻⁸⁵.

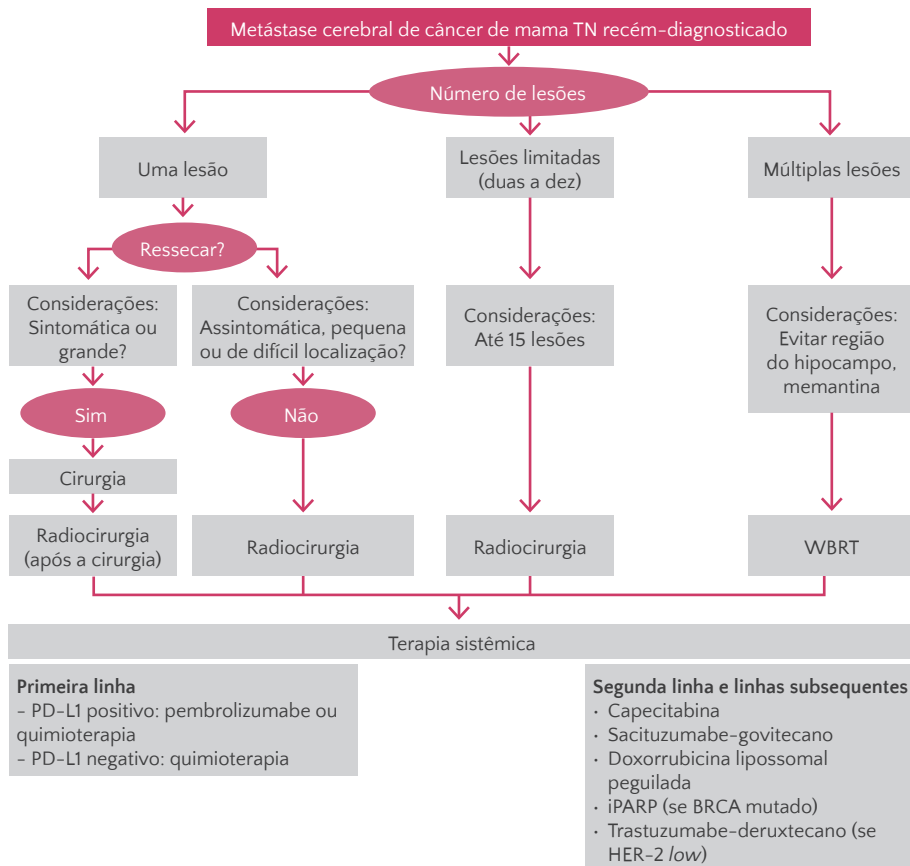
Uma análise de subgrupo do estudo de fase III ASCENT, de pacientes com metástases cerebrais estáveis, mostrou que a taxa de resposta e a SLP foram numericamente melhores para o braço que recebeu sacituzumabe-govitecano em relação ao tratamento de escolha do médico, mas não para SG⁸⁶.

Um estudo prospectivo de janela de oportunidade investigou as concentrações de sacituzumabe-govitecano em 20 pacientes com câncer de mama e lesões no SNC que foram submetidos à craniotomia. Os pacientes receberam uma única dose intravenosa de sacituzumabe-govitecano na dose de 10mg/kg no dia anterior à craniotomia. A análise das concentrações da droga nas lesões ressecadas revelou a presença de concentrações expressivas de sacituzumabe-govitecano intratumoral⁸⁷. Esses dados, embora preliminares, sugerem atividade de SG na população com câncer de mama triplo-negativo com envolvimento de SNC.

Outros ADCs, como o trastuzumabe-deruxtecano, precisam de mais estudos para avaliar a eficácia nesse cenário. A escolha da terapia após o tratamento local de metástases cerebrais deve ser baseada no tratamento anterior, no status de mutação do BRCA e na expressão do PD-L1.



Figura 2. Fluxograma de manejo da doença triplo-negativa com metástase em SNC (sugerido pelos autores)



5. Tumores com RH positivo e HER-2 negativo

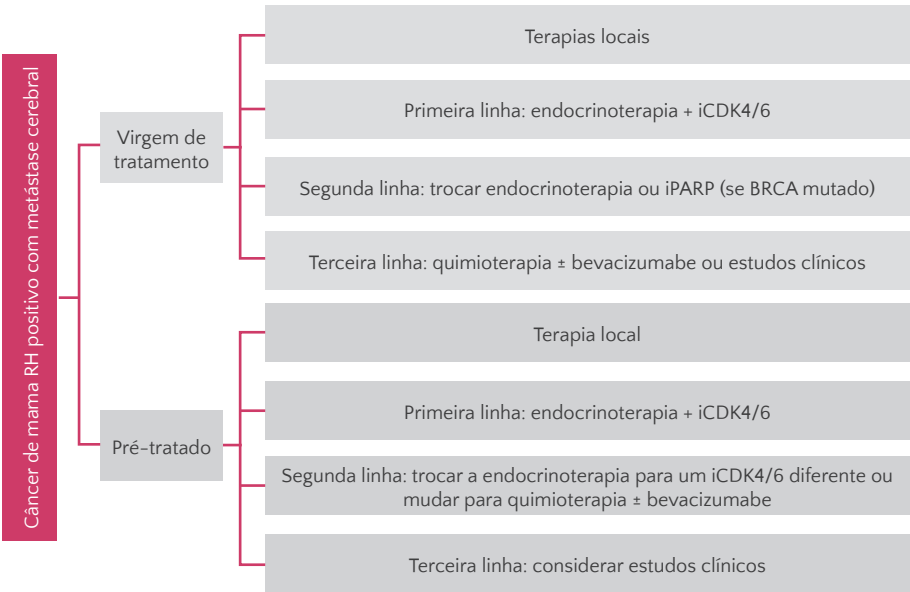
A terapia sistêmica para o câncer de mama com RH positivo evoluiu nos últimos dez anos, mas seu papel quando ocorrem metástases cerebrais é incerto⁸⁸⁻⁹². Respostas de metástases parenquimatosas e leptomeníngeas foram documentadas em relatos de casos de múltiplas terapias hormonais, incluindo tamoxifeno, acetato de megestrol e inibidores de aromatase⁹³⁻⁹⁵.

Em geral, a terapia endócrina por si só não é o manejo primário apropriado de metástases cerebrais de câncer de mama com RH positivo e terapias locais são necessárias. Embora a qualidade da evidência seja baixa, após terapias locais, recomendamos a combinação de terapias-alvo e endocrinoterapia para o

manejo tanto das lesões em SNC quanto sistêmicas. Após a exaustão das terapias-alvo e endócrinas, séries de casos sugerem que certos agentes quimioterápicos são ativos nesse cenário⁹⁶⁻¹⁰⁰.

O abemaciclibe demonstrou maior capacidade do que outros inibidores de CDK4/6 para atingir níveis eficazes no tecido metastático cerebral¹⁰¹. Um recente estudo clínico envolvendo mulheres na pós-menopausa mostrou que o antagonista do receptor de estrogênio elastranto poderia penetrar na barreira hematoencefálica¹⁰². Claramente, há necessidade de ensaios prospectivos randomizados para orientar o manejo e melhorar os resultados desses pacientes com câncer de mama e metástase cerebral.

Figura 3. Fluxograma de manejo da doença RH positivo eHER-2 negativo com metástase em SNC



6. Manejo da doença leptomeníngea (LMD)

A terapia sistêmica e a RT são cada vez mais utilizadas no manejo da doença leptomeníngea e raramente indica-se o tratamento intratecal devido às dificuldades históricas e à eficácia limitada dessa abordagem. Pacientes com LMD de câncer de mama são considerados de forma semelhante àqueles com metástases cerebrais parenquimatosas em termos de opções de terapia sistêmica, nos quais a escolha da terapia sistêmica é guiada pela resposta a



terapias anteriores, pelo status do receptor hormonal, pelo status do HER-2, pela expressão de PD-L1 e por outras mutações genéticas de suscetibilidade encontradas no tumor.

Para a doença HER-2 positiva, vários agentes ou combinações têm penetração suficiente no SNC para serem considerados para uso em pacientes com LMD após RT em locais sintomáticos da doença e controle da hidrocefalia, se presente. Frequentemente, as metástases cerebrais são positivas para HER-2, mesmo no contexto de doença extracraniana negativa para HER-2¹⁰³. No estudo prospectivo DEBRAH, as respostas intracranianas às terapias dirigidas para HER-2 ocorreram mais tarde do que as respostas sistêmicas (o tempo médio de resposta para doenças intracranianas e extracranianas foi de 3,4 meses *versus* 1,3 meses, respectivamente)¹⁰⁴.

Permanece uma escassez de dados sobre as opções quimioterápicas para pacientes com LMD, apesar das investigações em andamento, mas a justificativa para o seu uso pode ser extrapolada do tratamento de pacientes com metástases cerebrais ativas. Exemplos de regimes comprovadamente ativos no SNC incluem: T-DM1; TDxd; capecitabina isoladamente; tucatinibe em combinação com capecitabina e trastuzumabe; e capecitabina com lapatinibe ou neratinibe. O estudo ROSET-BM, em andamento, demonstrou SLP em um ano de 61% e SG em um ano de 87% entre 19 pacientes com LMD tratados com TDxd, dos quais 17 tiveram metástases cerebrais concomitantes¹⁰⁵.

Apesar das melhorias no prognóstico de alguns pacientes com metástases cerebrais parenquimatosas de câncer de mama, o prognóstico de pacientes com metástases leptomenígeas não mudou significativamente na última década. Por exemplo: em uma série retrospectiva de 68 mulheres com câncer de mama metastático que apresentavam evidência de LMD, a SG mediana foi de quatro meses e a taxa de sobrevida em um ano foi de 13%¹⁰⁶. Na análise multivariada, os fatores independentes associados à sobrevida foram: conversão para citologia negativa, ausência de metástases sistêmicas e tratamento de modalidade combinada. A doença leptomenígea é relativamente mais comum em pacientes com câncer de mama lobular positivo para receptor de estrogênio.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estatísticas de câncer. 18 jul 2023. [Internet] Acesso em: 9 ago 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.
2. World Health Organization (WHO). Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. 3 fev 2021. [Internet] Acesso em: 9 ago 2024. Disponível em: <www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>.
3. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol*. 2015;4:33.
4. Pedrosa R, Mustafa DA, Soffietti R et al. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro Oncol*. 2018;20(11):1439–49.

5. Bastos DCA, Maldaun MVC, Sawaya R et al. Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases in the targeted therapy era. *Neurooncol Pract.* 2018;5(3):161-9.
6. Lee JY, Park K, Lee E et al. Gene expression profiling of breast cancer brain metastasis. *Sci Rep.* 2016;6:28623.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72.
8. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma: autopsy study. *Cancer.* 1983;52(12):2349-54.
9. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):753-9.
10. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006;17(6):935-44.
11. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16(5):345-9.
12. Slimane K, Andre F, Delaloge S et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1640-4.
13. Rostami R, Mittal S, Rostami P et al. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol.* 2016;127(3):407-14.
14. Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):132-47.
15. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(3):30.
16. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer.* 1979;44(5):1913-8.
17. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):810-7.
18. Lin NU, Claus E, Sohl J et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638-45.
19. Eichler AF, Kuter I, Ryan P et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer.* 2008;112(11):2359-67.
20. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2009;20(4):621-7.
21. Nam BH, Kim SY, Han HS et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20.
22. Suh JH, Kotecha R, Chao ST et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(5):279-99.
23. Witzel I, Laakmann E, Weide R et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer.* 2018;102:1-9.
24. Elder JB NB, Linskey ME, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of emerging and investigational therapies for the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E201-E203.
25. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(3):210-25.
26. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;146(3):477-86.
27. Halasz LM, Uno H, Hughes M et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2016;122(13):2091-100.
28. Frisk C, Tinge B, Ekberg S et al. Survival and level of care among breast cancer patients with brain metastases treated with whole brain radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):887-96.



29. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494–500.
30. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Ecancermedscience*. 2013;7:308.
31. Salvati M, Tropeano MP, Maiola V et al. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci*. 2018;39(4):671–7.
32. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387–95.
33. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665–72.
34. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483–91.
35. Kocher M, Soffietti 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(2):134–41.
36. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65–72.
37. Brown PD, Asher AL, Ballman KV et al. 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. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl.18):LBA4.
38. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037–44.
39. Brown PD, Pugh S, Laack NN et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429–33.
40. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3810–6.
41. Vern-Gross TZ, Lawrence JA, Case LD et al. Breast cancer subtype affects patterns of failure of brain metastases after treatment with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2012;110(3):381–8.
42. Miller JA, Rupesh K, Ahluwalia MS et al. Overall survival and the response to radiotherapy among molecular subtypes of breast cancer brain metastases treated with targeted therapies. *Cancers*. 2017;123(12):2283–93.
43. Yin W, Jiang Y, Shen Z et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21030.
44. Pestalozzi BC, Holmes E, Azambuja E et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol*. 2013;14(3):244–8.
45. Park YH, Park MJ, Ji SH et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2009;100(6):894–900.
46. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972–7.
47. Gori S, Rimondini S, De Angelis V et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist*. 2007;12(7):766–73.
48. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2114–6.

49. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(4):312-8.
50. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2612-35.
51. Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-9.
52. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
53. Modi S, Saura C, Yamashita T et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
54. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
55. Jacobson A. Trastuzumab deruxtecan improves progression-free survival and intracranial response in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases. *Oncologist.* 2022;27(suppl.1):S3-S4.
56. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J et al. Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients (pts) with active brain metastases: primary outcome analysis from the TUXEDO-1 trial. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.3):S194-S223.
57. Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol.* 2014;116(1):205-6.
58. Jacot W, Pons E, Frenel JS et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):307-18.
59. Fabi A, Alesini D, Valle E et al. T-DM1 and brain metastases: clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast.* 2018;41:137-43.
60. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1350-8.
61. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C et al. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):1006-9.
62. Bachelot T, Romieu G, Campone M et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
63. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK et al. TBCRC 022: a phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1081-9.
64. Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2021;23(6):894-904.
65. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
66. Achrol AS, Rennert RC, Anders C et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):5.
67. Laimito KR, Gámez-Pozo A, Sepúlveda J et al. Characterisation of the triple negative breast cancer phenotype associated with the development of central nervous system metastases. *Ecantermedicalscience.* 2016;10:632.
68. Kadamkulam Syriac A, Nandu NS, Leone JP. Central nervous system metastases from triple-negative breast cancer: current treatments and future prospective. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2022;14:1-13.
69. Lv Y, Ma X, Du Y et al. Understanding patterns of brain metastasis in triple-negative breast cancer and exploring potential therapeutic targets. *Onco Targets Ther.* 2021;14:589-607.
70. Kim JS, Kim IA. Evolving treatment strategies of brain metastases from breast cancer: current status and future direction. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920936117.
71. Darlix A, Louvel G, Fraise J et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991-1000.



72. 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(1):103-12.
73. Watase C, Shiino S, Shimoi T et al. Breast cancer brain metastasis: overview of disease state, treatment options and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(5):1078.
74. Albiges L, André F, Balleyguier C et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1846-7.
75. Song Y, Barry WT, Seah DS et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer.* 2020;126(2):271-80.
76. Sperduto PW, Mesko S, Li J et al. Beyond an updated graded prognostic assessment (breast GPA): a prognostic index and trends in treatment and survival in breast cancer brains metastases from 1985 to today. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107:334-43.
77. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608-17.
78. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM et al. Response of BRAIN metastases from breast-cancer to systemic chemotherapy. *Cancers.* 1992;69(4):972-80.
79. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2006;107(6):1348-54.
80. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer.* 1999;85(7):1599-605.
81. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of BRAIN metastases in breast-carcinoma. *Cancers.* 1986;58(4):832-9.
82. Brozos-Vázquez EM, Rodríguez-López C, Cortegoso-Mosquera A et al. Immunotherapy in patients with brain metastasis: advances and challenges for the treatment and the application of circulating biomarkers. *Front Immunol.* 2023;14:1221113.
83. Schlamm I, Gatti-Mays ME. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of breast cancer brain metastases. *Oncologist.* 2022;27(7):538-47.
84. Pascual T, Gonzalez-Farre B, Teixidó C et al. Significant clinical activity of olaparib in a somatic BRCA1-mutated triple-negative breast cancer with brain metastasis. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-6.
85. Exman P, Mallery RM, Lin NU et al. Response to olaparib in a patient with germline BRCA2 mutation and breast cancer leptomeningeal carcinomatosis. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:46.
86. Diéras V, Weaver R, Tolaney SM et al. Dubgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81(suppl.4):PD13-07.
87. Brenner AJ, Pandey R, Chiou J et al. Delivery and activity of SN-38 by sacituzumab govitecan in breast cancer brain metastases. *Cancer Res.* 2021;81(suppl.4):PD13-5.
88. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer: a case report. *Breast.* 2006;15(3):440-2.
89. Goyal S, Puri T, Julka PK et al. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(6):613-4.
90. Ito K, Ito T, Okada T et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. *Breast J.* 2009;15(4):435-7.
91. Almajed MM, Esfahani K, Pelmus M et al. Complete response and long-term survival of leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with maintenance endocrine therapy. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215525.
92. Saha P, Amico AL, Olopade OI. Long-term disease-free survival in a young patient with hormone receptor-positive breast cancer and oligometastatic disease in the brain. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(3):e61-e63.
93. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol.* 1995;24(3):299-301.
94. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G et al. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen: report of three cases. *Tumori.* 1993;79(5):359-62.

95. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer: a case report. *Breast*. 2006;15(3):440-2.
96. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 1986;58(4):832-9.
97. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2006;107(6):1348-54.
98. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(4):421-4.
99. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol*. 2006;78(3):255-60.
100. Viñolas N, Graus F, Mellado B et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide in brain metastases of solid tumors. *J Neurooncol*. 1997;35(2):145-8.
101. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5310-9.
102. Conlan MC, de Vries EFJ, Claudemans A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of elacestrant, a novel oral selective estrogen receptor degrader, in healthy post-menopausal women. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(5):675-89.
103. Moss NS, Singh JM, Reiner AS et al. Incidence of HER2-expressing brain metastases in patients with HER2-null breast cancer: a matched case analysis. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):86.
104. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):157-66.
105. Niikura N, Yamanaka T, Nomura H et al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM). *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):82.
106. Lee S, Ahn HK, Park YH et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):809-17.