

# Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Langversion 3.0, Aktualisierung 2012

AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL

Leitlinie (Langversion)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie</b> .....	<b>9</b>
1.1. Herausgeber .....	9
1.1.1. Federführende Fachgesellschaften.....	9
1.1.2. Kontakt.....	9
1.1.3. Rechte zur Vervielfältigung .....	9
1.2. Besonderer Hinweis .....	10
1.3. Autoren dieser Leitlinie .....	11
1.4. Gruppenleiter, Arbeitsgruppen und Reviewer .....	14
1.5. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	16
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>17</b>
2.1. Ziele und Aufgaben der S3-Leitlinie.....	17
2.2. Vorbemerkungen .....	19
2.3. Grundlagen der Methodik.....	20
2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.....	20
2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung .....	25
2.4. Verwendete Abkürzungen .....	26
<b>3. Allgemeines</b> .....	<b>28</b>
3.1. Patientinneninformation und -aufklärung .....	28
3.1.1. Diagnosemitteilung.....	29
3.1.2. Aufklärung über die Behandlung .....	30
3.2. Früherkennung, Mammographie-Screening .....	34
3.2.1. Früherkennung .....	34
3.2.2. Mammographie-Screening .....	40
3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs .....	44
3.3.1. Familiäres Mammakarzinom.....	44
3.3.1.1. Beratung und Gentest.....	44
3.3.1.2. Pathologie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms.....	45
3.3.1.3. Intensivierte Früherkennung .....	46
3.3.1.4. Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms .....	47
3.3.1.5. Primäre Prävention .....	48

<b>4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung .....</b>	<b>53</b>
4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte .....	53
4.2. Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma.....	56
4.2.1. Basisdiagnostik .....	56
4.2.2. Bildgebende Verfahren.....	57
4.2.2.1. Mammographie .....	57
4.2.2.2. Sonographie .....	57
4.2.2.3. Kontrastmittel-MRT.....	58
4.2.3. Diagnostische Sicherung .....	59
4.2.3.1. Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie .....	59
4.2.3.2. Offene Exzisionsbiopsie.....	60
4.2.4. Staging .....	61
4.3. Präinvasive Neoplasien .....	65
4.3.1. Vorbemerkung.....	65
4.3.2. Risiko zur Entwicklung eines Mammakarzinoms .....	65
4.3.3. Pathomorphologische Untersuchung .....	66
4.3.4. Prävention .....	68
4.3.5. Therapieentscheidung und Optionen.....	68
4.3.6. Therapieverfahren.....	70
4.3.6.1. Operation präinvasiver Läsionen .....	70
4.3.6.2. Strahlentherapie präinvasiver Läsionen .....	73
4.3.6.3. Medikamentöse Therapie präinvasiver Läsionen .....	74
4.3.7. Behandlung, Betreuung und Begleitung .....	75
4.3.8. Präinvasives Rezidiv bzw. invasives Mammakarzinom .....	75
4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms.....	80
4.4.1. Generelle Empfehlung .....	80
4.4.2. Brusterhaltende Therapie .....	82
4.4.3. Mastektomie .....	85
4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe.....	86
4.4.5. Operative Therapie der Axilla .....	88
4.5. Pathomorphologische Untersuchung.....	94
4.5.1. Vorbemerkungen .....	94
4.5.2. Allgemeine Grundsätze .....	94
4.5.2.1. Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben.....	95
4.5.2.2. Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung.....	95
4.5.2.3. Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung.....	96
4.5.2.4. Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk.....	109

4.5.2.5.	Schnellschnittuntersuchung .....	109
4.5.3.	Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik.....	110
4.5.3.1.	Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie).....	110
4.5.3.1.1.	Makroskopische Bearbeitung .....	110
4.5.3.1.2.	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	110
4.5.3.2.	Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie .....	112
4.5.4.	Exzisionsbiopsien .....	112
4.5.4.1.	Makroskopische Bearbeitung .....	113
4.5.4.2.	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	115
4.5.5.	Mastektomiepräparate .....	117
4.5.5.1.	Makroskopische Bearbeitung .....	117
4.5.5.2.	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	118
4.5.6.	Lymphknoten.....	119
4.5.6.1.	Makroskopische Bearbeitung .....	120
4.5.6.2.	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung .....	120
4.6.	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms .....	129
4.6.1.	Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie .....	129
4.6.2.	Teilbrustbestrahlung.....	139
4.6.3.	Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie .....	142
4.6.4.	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.....	147
4.6.5.	Radiotherapie des fortgeschrittenen bzw. inoperablen Tumors .....	154
4.6.6.	Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- sowie endokriner systemischer und Radiotherapie .....	157
4.7.	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie).....	163
4.7.1.	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung .....	165
4.7.2.	Endokrine Therapie.....	169
4.7.3.	Chemotherapie .....	174
4.7.4.	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST) .....	181
4.7.5.	Antikörpertherapie.....	185
4.7.6.	Bisphosphonate .....	189
4.8.	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren.....	191
4.8.1.	Primäre systemische Therapie .....	191
4.8.2.	Inflammatorisches Mammakarzinom .....	191
4.8.3.	Inoperable Patientinnen .....	191
<b>5.</b>	<b>Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom.....</b>	<b>193</b>
5.1.	Definition und Prognose.....	193
5.1.1.	Definition .....	193

5.1.2.	Häufigkeit und Prognose.....	193
5.2.	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs .....	196
5.3.	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs .....	198
5.3.1.	Lokales (intramammäres) Rezidiv .....	198
5.3.2.	Lokalrezidiv nach Mastektomie.....	199
5.3.3.	Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive.....	200
5.3.4.	Medikamentöse Therapie .....	200
5.3.5.	Strahlentherapie .....	201
5.4.	Fernmetastasen.....	205
5.4.1.	Allgemeine Prinzipien .....	205
5.4.2.	Diagnostik bei Fernmetastasierung .....	206
5.4.2.1.	Skelettmetastasen .....	206
5.4.2.2.	Lebermetastasierung .....	206
5.4.2.3.	Lungenmetastasen .....	207
5.4.3.	Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	207
5.4.3.1.	Systemische endokrine Therapie.....	207
5.4.3.2.	Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin .....	208
5.4.3.3.	Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin.....	209
5.4.4.	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	210
5.4.5.	Gezielte Therapien (targeted therapies).....	212
5.4.5.1.	HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib).....	212
5.4.5.2.	Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab).....	214
5.4.6.	Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen .....	215
5.4.6.1.	Indikationen zur Strahlentherapie .....	215
5.4.6.2.	Operative Therapie .....	216
5.4.6.3.	Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie .....	217
5.4.6.4.	Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen.....	217
5.4.7.	Spezielle Behandlungen viszeraler Metastasen.....	219
5.4.7.1.	Lebermetastasen .....	219
5.4.7.2.	Lungenmetastasen .....	219
5.4.7.3.	Maligner Pleuraerguss .....	220
5.4.7.4.	Haut- und Weichteilmetastasen .....	220
<b>6.</b>	<b>Behandlung, Betreuung, Begleitung .....</b>	<b>226</b>
6.1.	Generelles Konzept .....	226
6.2.	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie .....	228
6.2.1.	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung .....	228
6.2.2.	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen.....	229

6.3.	Supportivtherapie.....	236
6.3.1.	Definition .....	236
6.3.2.	Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen.....	236
6.3.3.	Grundsätze der Supportivtherapie .....	236
6.3.4.	Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen .....	237
6.3.4.1.	Prophylaktische medikamentöse Therapie.....	237
6.3.4.2.	Nicht medikamentöse Therapieoptionen .....	240
6.3.5.	Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen.....	241
6.3.6.	Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen .....	241
6.3.6.1.	Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) .....	242
6.3.6.2.	Relative Dosisintensität der Chemotherapie .....	243
6.3.6.3.	Wann ist bei Chemotherapie eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF indiziert? .....	244
6.3.6.4.	G-CSF: Dosierungen und Therapiedauer .....	245
6.3.6.5.	Infektionen bei Neutropenie .....	245
6.3.6.6.	Klinische Diagnostik bei Therapiebeginn.....	245
6.3.6.7.	Therapiestrategien .....	246
6.3.6.7.1.	Empirische Therapie und Management .....	246
6.3.7.	Anämie in der Onkologie.....	250
6.3.7.1.	Diagnostik der Anämie .....	251
6.3.7.1.1.	Laborbefunde der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD).....	251
6.3.7.2.	Therapie der Anämie .....	252
6.3.7.2.1.	Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	252
6.3.7.2.2.	Spezifische Therapie der Anämie.....	252
6.4.	Rehabilitation.....	258
6.5.	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung.....	261
6.5.1.	Ziele .....	261
6.5.2.	Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom .....	262
6.5.3.	Untersuchung auf Metastasen .....	264
6.5.4.	Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien .....	264
6.5.4.1.	Lymphödem .....	265
6.5.4.2.	Kardiotoxizität .....	266
6.5.4.3.	Leukämie .....	266
6.5.4.4.	Klimakterisches Syndrom.....	266
6.5.4.5.	Thromboembolische Ereignisse .....	267
6.5.4.6.	Osteoporose.....	267
6.5.4.7.	Fatigue.....	268

6.5.4.8. Reproduktion .....	268
6.5.5. Häufigkeit der Nachuntersuchungen.....	268
6.6. Palliativmedizin .....	276
6.6.1. Allgemeines .....	276
6.6.2. Palliativmedizin im Kontext der Brustkrebserkrankung .....	277
6.6.3. Spezielle palliativmedizinische Probleme im Kontext der Brustkrebserkrankung.....	277
6.6.4. Leitlinien zu speziellen Aspekten von Palliativmedizin/Palliative care (PC).....	278
6.7. Komplementäre Therapie .....	282
6.7.1. Diagnostik .....	282
6.7.2. Misteltherapie .....	284
6.7.3. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) .....	284
6.7.3.1. Therapie mit pflanzlichen Präparaten .....	284
6.7.3.2. Akupunktur .....	285
6.7.4. Cimicifuga (Traubensilberkerze).....	285
6.7.5. Homöopathie .....	285
6.7.6. Meditation und Mindfulness-based stress reduction .....	285
6.7.7. Alternative Methoden .....	286
6.8. Dokumentation .....	291
<b>7. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement .....</b>	<b>293</b>
<b>8. Anhänge.....</b>	<b>294</b>
8.1. Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung .....	294
8.2. Brustrekonstruktion: Möglichkeiten, Indikationen .....	296
8.2.1. Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion .....	296
8.2.2. Klassifikation der Eingriffe .....	297
8.3. Pathomorphologische Untersuchung.....	298
8.3.1. Histologische Klassifikation.....	298
8.3.1.1. Normalbefund und benigne Läsionen (varia) .....	298
8.3.1.2. Benigne epitheliale Proliferationen .....	299
8.3.1.3. Papillome .....	300
8.3.1.4. Myoepitheliale Läsionen.....	301
8.3.1.5. Fibroepitheliale Tumoren.....	301
8.3.1.6. Intraduktale proliferative Läsionen .....	301
8.3.1.7. Lobuläre Neoplasie (LN).....	304
8.3.1.8. Duktales Carcinoma in situ (DCIS).....	305
8.3.1.9. Invasive Mammakarzinome.....	308

8.3.2. Spezielle Zusatzuntersuchungen .....	314
8.3.2.1. Hormonrezeptorstatus: Allred-Score und Immunreaktiver Score.....	314
8.3.2.2. Weitere Spezialuntersuchungen .....	315
8.3.3. Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie .....	315
8.4. Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms .....	325
8.5. Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	331
8.6. Dosierungsempfehlungen zur systemischen Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	334
8.7. TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung.....	336
8.8. Bewertung potenzieller Qualitätsindikatoren.....	340
8.9. ADT-Basisdatensatz .....	353
<b>9. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>362</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>363</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

### 1.1.1. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

### 1.1.2. Kontakt

Leitlinienprogramm Onkologie Office  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

### 1.1.3. Rechte zur Vervielfältigung

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden.

## 1.2. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.3. Autoren dieser Leitlinie

### Steuergruppe

Name	Stadt
Prof. Dr. Rolf Kreienberg	Ulm
Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Marburg
Dr. Markus Follmann, MPH MSc	Berlin
Prof. Dr. Ina Kopp	Marburg
Prof. Dr. Thorsten Kühn	Esslingen
PD Dr. Achim Wöckel	Ulm
Dipl. math. oec. Thomas Zemmler	Ulm

### Vertreter der Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Dieter Hölzel	München
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. Helmut Madjar	Wiesbaden
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Jens Blohmer Prof. Dr. Anton Scharl	Berlin Amberg
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Norbert Marschner	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Jürgen Dunst Prof. Dr. Rainer Souchon	Lübeck Tübingen
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Prof. Dr. Günter Emons Prof. Dr. Hartmut Link	Freiburg Göttingen Kaiserslautern
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)	Dr. Jutta Hübner	Frankfurt
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Dr. Klaus König	Steinbach
BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit	Dr. Sven Bungard	Düsseldorf

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. Werner Schlake	Gelsenkirchen
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO-V)	Prof. Dr. Martin Angele	München
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum Dr. Brigitte Ernst	Marburg Regensburg
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bernd Gerber Prof. Dr. Nadia Harbeck	Rostock München
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Kurt Possinger	Berlin
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Jan Gärtner Dr. Christina Gerlach	Köln Mainz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Manfred Dietel Prof. Dr. Hans Kreipe PD. Dr. Annette Lebeau	Berlin Hannover Lübeck, Hamburg
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Wilfried Budach	Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) e.V.	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Dr. Kerstin Knauth	Freiburg Ratzeburg
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Wolfgang Janni Prof. Dr. Christoph Thomssen	Düsseldorf Halle
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Friedrich Degenhardt	Bielefeld
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ulrich Bick	Berlin
Deutscher Verband für Physiotherapie, Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher Hannelore Ruppert	Hannover Köln
Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs	Prof. Dr. Rita Schmutzler	Köln
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Hilde Schulte	Neukirchen
Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	Prof. Dr. Christoph Heitmann Dr. Mario Marx	München Radebeul
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies	Hamburg

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Tumorregister München (TRM)	Prof. Dr. Jutta Engel	München
Women's Health Coalition e.V. (WHC)	Irmgard Naß-Griegoleit	Darmstadt

### Experten

Name	Stadt
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Andreas Buck	Würzburg
Prof. Dr. Jutta Engel	München
Anita Feller	Göttingen
Prof. Dr. Max Geraedts	Witten
Andrea Hahne	Bad Münde
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach
Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Berlin
Prof. Dr. Nicolai Maass	Aachen
Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl	München
Prof. Dr. Volker Möbus	Frankfurt
Karen Pottkämper	Göttingen
Kerstin Rhiem	Köln
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Ingrid Schreer	Kiel
Dr. Nicole Skoetz	Köln
Prof. Dr. Michael Untch	Berlin
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Uwe Wagner	Marburg

## 1.4. Gruppenleiter, Arbeitsgruppen und Reviewer

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
<b>Kapitel 3 Allgemeines</b>		
3.1	Patientinneninformation und -aufklärung	<b>Albert, (<i>Wöckel</i>)</b> , Ernst, König, Kreienberg, Naß-Griegoleit, Schulte, Weis
3.2	Früherkennung, Mammographie-Screening	<b>Schreer, (<i>Albert</i>)</b> , Baum, Bick, Degenhardt, Engel, Heywang-Köbrunner, Hölzel, König, Madjar, Schmutzler
3.3	Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	<b>Schmutzler, (<i>Bick</i>)</b> , Albert, Hahne, Lebeau, Madjar, Meindl, Rhiem, Schreer
<b>Kapitel 4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung</b>		
4.1	Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	Steuergruppe
4.2	Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	<b>Kühn, (<i>Albert</i>)</b> , Bick, Degenhardt, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Schreer
4.3	Präinvasive Neoplasien	<b>Kreipe/Beckmann, (<i>Lebeau/Dietel</i>)</b> , Albert, Harbeck, Kühn, Marx, Schlake, Schreer, Souchon
4.4	Operative Therapie des invasiven Karzinoms	<b>Blohmer, (<i>Kühn</i>)</b> , Angele, Budach, Dietel, Engel, Kreienberg, Lebeau, Marx, Scharl, Souchon, Wagner
4.5	Pathomorphologische Untersuchung	<b>Lebeau, (<i>Kreipe/Dietel</i>)</b> , Harbeck, Janni, Schlake, Thomssen
4.6	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	<b>Souchon/Dunst, (<i>Thomssen</i>)</b> , Blohmer, Budach, Hölzel, Kühn, Untch
4.7	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)	
4.7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	<b>Kreienberg</b> , Gerber, Harbeck, Possinger, Thomssen
4.7.2	Endokrine Therapie	<b>Possinger, (<i>Maass</i>)</b> , Emons, Scharl
4.7.3	Chemotherapie	<b>Harbeck, (<i>Möbus</i>)</b> , Janni, Possinger

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
4.7.4	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)	<b>Gerber, (v. Minckwitz)</b> , Marschner, Untch
4.7.5	Antikörpertherapie	<b>Thomssen, (Schneeweiss)</b> , Jackisch
4.7.6	Bisphosphonate	<b>Thomssen, (Schneeweiss)</b> , Jackisch
4.8	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	Steuergruppe
<b>Kapitel 5 Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom</b>		
5.1	Definition und Prognose	Steuergruppe
5.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	<b>Bick, (Scharl)</b> , Blohmer, Buck, Degenhardt, Madjar
5.3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	<b>Dunst, (Kühn)</b> , Angele, Blohmer, Dietel, Heitmann, Marx, Gerber
5.4	Fernmetastasen	<b>Marschner, (Emons)</b> , Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen
<b>Kapitel 6 Behandlung, Betreuung, Begleitung</b>		
6.1	Generelles Konzept	Steuergruppe
6.2	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	<b>Weis/Beckmann, (Scharl)</b> , Albert, Bartsch, Ernst, Faller, König, Naß-Griegoleit, Schulte
6.3	Supportivtherapie	<b>Link, (Follmann)</b> , Baum, Emons, Henscher, Ruppert, Skoetz
6.4	Rehabilitation	<b>Bartsch, (Schulte)</b> , Baum, Henscher, Knauth, Ruppert
6.5	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung	<b>Janni, (Beckmann)</b> , Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis
6.6	Palliativmedizin	<b>Gärtner, (Schulte)</b> , Beckmann, Gerlach, Naß-Griegoleit
6.7	Komplementäre Therapie	<b>Hübner</b> , Naß-Grigoleit, Schulte, Albert, Wöckel
6.8	Dokumentation	<b>Engel</b> , Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Pottkämper

Kapitel/Themenkomplex	Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
Kapitel 7 Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement	Wagner, ( <i>Kopp</i> ), Albert, Beckmann, Bungard, Engel, Ernst, Follmann, Geraedts, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Lebeau, Souchon, Thomssen, Pottkaemper, Feller, Wesselmann, Wöckel

## 1.5. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 2. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken pro Jahr fast 60 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 29 % aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren. Das Risiko einer Frau, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 12 %.

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2010 in Deutschland 17 573 Frauen an Brustkrebs. Vor dem kolorektalen und dem Bronchialkarzinom nahm die Brustkrebserkrankung bezüglich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen mit 17,8 % den 1. Platz ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 60 Jahren war jeder zweite Todesfall krebsbedingt. Das Mammakarzinom war für 29 % aller Krebstodesfälle bei Frauen zwischen 35 und 60 Jahren verantwortlich. Die ersten 5 Jahre nach Diagnose überleben ca. 76 %. Das tumorabhängige Überleben für die ersten 5 Jahre liegt bei 87 % (GeKID 2010; Kreienberg, R et al. 2008; Statistisches Bundesamt 2010).

### 2.1. Ziele und Aufgaben der S3-Leitlinie

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit nachgewiesenem Brustkrebs. Sie dient dazu, den Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Die durch den Expertenkreis Mammakarzinom für die nationale S3-Leitlinie festgelegten Empfehlungen und Statements basieren dabei insbesondere auf methodisch hochwertigen Publikationen. Dabei wurden die Aussagen der aktuellen Literatur entsprechend den üblichen Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) durch den Expertenkreis bewertet: Als besonders relevant wurden dabei Empfehlungen und Ergebnisse aus Sekundärquellen aufbereiteter Evidenz (internationale Leitlinien oder Metaanalysen) sowie aus Primärpublikationen in Form von prospektiven randomisierten klinischen Studien eingestuft, während Daten aus Beobachtungsstudien und Fallserien nur bei Bedarf berücksichtigt wurden.

Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrunde liegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LOE) und Empfehlungsgraden des Expertenkreises nachvollziehbar verknüpft. Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind zusätzlich im begleitenden Methodenreport detailliert beschrieben.

Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms zu garantieren und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Therapeutische Interventionen können durch Anwendung der in dieser Leitlinie formulierten Statements nach dem individuellen Risiko der Patientin, dem Therapieziel, der ärztlichen Einschätzung, der Nutzen-Risiko-Beurteilung sowie den Präferenzen der Patientin ausgerichtet werden. Somit ist die jeweils aktuelle Auswahl der Therapieoptionen und diagnostischen und therapeutischen Interventionsstrategien in

den verschiedenen Stadien der Erkrankung unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin möglich. Die Früh- und Spätfolgen der Therapieart(en) werden – soweit sie bisher aus der Literatur bekannt sind – dargestellt. So können Fehler bei der Behandlungsplanung und Durchführung der Therapie des Mammakarzinoms vermieden werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Spätfolgen der Therapie auch nach Jahren oder Jahrzehnten auftreten können. Diese werden bei jeder neuen Überarbeitung der Leitlinie für die einzelnen Therapieformen gesondert überprüft und eingearbeitet.

Die einzelnen ärztlichen Maßnahmen in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau werden nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur geordnet, es werden Ressourcen benannt und Schnittstellen definiert. Dem jeweils mitbehandelnden, im Themengebiet Mammakarzinom nicht spezialisierten Arzt ist es anhand dieser Leitlinie möglich, die ihm anvertraute Betroffene über das Vorgehen der Spezialisten, die Ergebnisse und Nebenwirkungen zu beraten. In einfachen Flussdiagrammen werden die wesentlichen Therapieschritte dargestellt. Ebenso wie der (Mindest-)Umfang der Dokumentation werden auch Qualitätsindikatoren, Methoden, Ziele der Kurz- und Langzeitparameter zur Überprüfung und Anpassung der Therapie sowie Zeitpunkte für eine Evaluation benannt.

Bei der Erarbeitung dieser nationalen S3-Leitlinie wurden Aussagen und Empfehlungen einer Reihe von internationalen Leitlinien eingearbeitet. Die Ergebnisse internationaler Studien und Metaanalysen zur Diagnostik und Therapie wurden berücksichtigt.

Strukturqualität, Definition der Schnittpunkte und Mindestanforderungen an die Kommunikation der Beteiligten werden nicht in der S3-Leitlinie, sondern durch die Anforderungen an Brustzentren (DKG bzw. DGS) definiert.

Die vorliegende S3-Leitlinie erlaubt die flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie des Mammakarzinoms. Ziel der flächendeckenden Verbreitung und Implementierung der S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch sollen mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Diese Leitlinie bezieht sich v.a. auf maligne epitheliale Tumoren der Brust und nicht auf seltene Entitäten (Sarkome, Lymphome, intramammäre Metastasen anderer Primärmalignome). Im Falle solcher prognostisch unterschiedlich zu bewertenden Tumoren kann es in begründeten Fällen zu Abweichungen von den hier stehenden Empfehlungen kommen.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms des Mannes wurden nicht gesondert in diese Leitlinie aufgenommen. Insgesamt wird das Mammakarzinom des Mannes wie das der Frau diagnostiziert und therapiert. Abweichungen in einzelnen Punkten müssen von den Experten bei jedem Patienten neu entschieden werden.

## 2.2. Vorbemerkungen

In dieser Leitlinie zum Brustkrebs sind angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation zusammengestellt. Von ihrer Beachtung wird eine hohe Versorgungsqualität erwartet.

Die damit erreichte Ergebnisqualität ist kontinuierlich und zeitlich nicht begrenzt durch die Langzeitergebnisse transparent zu machen. Das Gesamtüberleben, das krankheitsbedingte Überleben, lokoregionale Rezidive und Progressionen und die Zeitabschnitte zwischen diesen Ereignissen belegen in Abhängigkeit von Befundkonstellationen und Behandlungen die Qualität der Versorgung. Sie sind Basis für institutionelle, regionale und internationale Vergleiche.

Relevante Befunde und Behandlungen, primär und im Krankheitsverlauf, sollen von den Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Instituten, die die Versorgung tragen, dem jeweils zuständigen regionalen klinischen Krebsregister übermittelt werden.

Funktionsfähige klinische Krebsregister vernetzen die kooperierenden Kliniken und Ärzte. Sie führen die übermittelten Daten einschließlich der Verlaufereignisse und der Zweitmalignome zusammen. Der Lifestatus wird systematisch eingearbeitet. Damit unterstützen die Register die Versorgung und machen sie transparent. Zugleich werden die Ergebnisse extern bewertet. Die Versorgungsträger erhalten ihre eigenen und bewerteten Ergebnisse. Viele Bundesländer haben bereits den klinischen Krebsregistern klar definierte Einzugsgebiete zugewiesen und so die Zuständigkeit definiert. Damit ist ein Entwicklungsprozess für eine nachhaltige Infrastruktur zur Unterstützung und Qualitätssicherung der Versorgung gestartet.

## Literatur

GeKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 7 ed. Saarbrücken: Robert-Koch-Institut, 2010.

Kreienberg R, Kopp I, Albert US, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt-Verlag, 2008.

Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). online: accessed 09/2011: <http://www.destatis.de> 2010.

## 2.3. Grundlagen der Methodik

### 2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

**Tabelle 1: Klassifizierung der Evidenz: Evidenzlevel (1–5) und Empfehlungsgrade (A–D) nach Oxford Centre of Evidence-Based Medicine (Lorenz, W et al. 2001).**

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Beschreibung
A	1 a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	1 b	Evidenz durch eine geeignet geplante RCT
	1 c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	2 a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2 b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. < 80 % Follow-up)
	2 c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
	3 a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fallkontrollstudien
	3 b	Evidenz durch eine Fallkontrollstudie
C	4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität
D	5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Nebenwirk- ungen	Prognose	Diagnose	Differenzial- diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische- und Entscheidungs- analyse
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität* von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit > 80 % Nachbeobachtungsrates; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs- ** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrates****	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder Keiner §	Alle-oder-keiner-Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††	Alle-oder-keiner-Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse †††
2a	SR (mit Homogenität* ) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCT	SR (mit Homogenität*) von Level > 2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level > 2 ökonomischen Studien
2b	Einzelne Kohorten Studie (eingel-	Retrospektive Kohortenstudie oder	Explorative** Kohortenstudie mit	Retrospektive Kohortenstudie oder geringe	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Nebenwirk- ungen	Prognose	Diagnose	Differenzial- diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische- und Entscheidungs- analyse
	schlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)	Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§	gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Nachbeobachtungsrate	Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz oder einzelne Studie; und Einschluss multivariabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fallkontrollstudien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fallkontrollstudie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierte Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen.
4	Fallserie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fallkontrollstudien)	Fallserie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fallkontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fallserie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder	Expertenmeinung ohne kritische	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Nebenwirk- ungen	Prognose	Diagnose	Differenzial- diagnose/ Symptom Prävalenz- studie	Ökonomische- und Entscheidungs- analyse
	basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“	oder „Grundprinzipien“

Entwickelt von Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes seit November 1998.

Übersetzt und publiziert mit freundlicher Genehmigung von Bob Phillips durch Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg.

Zeichenerklärung:

*	Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutende Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem „-“ am Ende des gewünschten Grades versehen werden.
†	Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)
‡	Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.
§	Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.
§§	Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte. Mit qualitativ schlechten Fallkontrollstudien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen)

	gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.
§§§	Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.
††	Eine „Absolute SpPin“ ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, sodass ein positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein „Absolute SnNout“ ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, sodass das negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.
‡‡	Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.
†††	Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level-4-Studie.
††††	Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.
**	Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z. B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.
***	Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als < 80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.
****	Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist > 80 %, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z. B. 1 - 6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

### 2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

## 2.4. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACR	American College of Radiology
ADH	(intra-)duktale atypische Hyperplasie
AI	aromatase inhibitor
APBI	accelerated partial breast irradiation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
CAD	Computerassistierte Detektion
CAP	College of American Pathologists
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	disease free survival
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EORTC	European Organisation for Research an Treatment of Cancer
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FN	febrile Neutropenie
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ITC	isolierte Tumorzellen
IORT	Intraoperative Radiotherapie
KM-MRT	Kontrastmittel Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LIN	lobuläre Neoplasie
LOE	Level of Evidence
MRM	modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHSBSP	National Coordinating Group for Breast Screening Pathology
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

Abkürzung	Erläuterung
NOS	not otherwise specified
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	overall survival
PBI	partial breast irradiation (Teilbrustbestrahlung)
pCR	pathologische Komplettremission
PCR	polymerase chain reaction
SLNB	Sentinel-Lymph-Node-Biopsy
RT	Radiotherapie
UDH	intraduktale Hyperplasie
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

## 3. Allgemeines

### 3.1. Patientinneninformation und -aufklärung

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung der Patientin heute eine wichtige Rolle zu. Deren Bedeutung ist für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles durch zahlreiche Studien belegt (Cochrane: Nilsen, ES et al. 2006; Gysels, M et al. 2007; Wofford, JL et al. 2005). Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht erst ärztliches Handeln. Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge (Beauchamp, TL et al. 2001). Die Autonomie der Patientin ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung der Patientin ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“). Sie ist durch einen bestimmten Regeln folgenden Gesprächsablauf und intensiven Informationsaustausch zwischen Arzt und Patientin gekennzeichnet und mündet in einer von beiden getragenen Entscheidung der Patientin hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen (Beauchamp, TL et al. 2001; Sieber, WJ et al. 2000; Weinstein, JN 2000).

Voraussetzung hierfür ist das patientenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen (NHS 2000; Wright, EB et al. 2004). Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen (Jansen, SJ et al. 2005; Katz, SJ et al. 2005; Steinbach, K et al. 2004; Wagner, K et al. 1998; Weis, J et al. 2008). Dem Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, ist nachzukommen. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin (Albert, US et al. 2004; Chouliara, Z et al. 2004; Hagerty, RG et al. 2005).

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen (Albert, US et al. 2003; O'Connor, AM et al. 1999). Hierzu zählen fach- und sachkompetente,

verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien (Albert, US et al. 2003; Klemperer, D et al. 2010).

Info-1	Informationsmaterial
<b>GCP</b>	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine verständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.
	(Albert, US et al. 2003; Albert, US et al. 2008; Klemperer, D et al. 2010)

### 3.1.1. Diagnosemitteilung

Sobald die pathohistologische Diagnose Mammakarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige oder auch eine Selbsthilfevertreterin in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und ihrem Auffassungsvermögen angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden (NHS 2000; Wright, EB et al. 2004). Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem Behandlungsverlauf erfolgt.

Info-2	Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören</li> <li>• direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen</li> <li>• wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen</li> <li>• Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)</li> <li>• Ermutigung, Fragen zu stellen</li> <li>• Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken</li> <li>• weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie)</li> </ul>
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bruera, E et al. 2002; Butow, P et al. 2007; Elkin, EB et al. 2007; Ford, S et al. 2006; NICE 2009a; Politi, MC et al. 2007)

### 3.1.2. Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Alternative Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Insbesondere sind bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Darüber hinaus sollten Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden.

Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung (s. u.) informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten.

Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen.

Info-3	Therapieaufklärungsgespräch
	<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese</li> <li>• Systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen</li> <li>• Strahlentherapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen</li> <li>• Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)</li> <li>• Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)</li> </ul>
<b>GCP</b>	(NZGG 2009)

Der Arzt hat die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, Alter und Komorbiditäten der Patientin im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Ängste, Sorgen, Belastbarkeit, Informationsbedarf, Behandlungserwartungen und die Präferenzen der Patientin sind vom Arzt anzusprechen (Jansen, SJ et al. 2005; Katz, SJ et al. 2005; Steinbach, K et al. 2004; Wagner, K et al. 1998). Hierzu zählt auch, dass Patientinnen über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) (Albert, US et al. 2004; Chouliara, Z et al. 2004; Hagerty, RG et al. 2005).

Brustkrebs ist kein Notfall. Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden. Sie kann eine Maßnahme oder Behandlung ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen. Sie hat jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen, z. B. Arztbriefen. Grundsätzlich haben Patientinnen das Recht, Arzt und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen (BMG 2007).

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden (Albert, US et al. 2003; Crockett, RA et al. 2011; O'Connor, AM et al. 1999). Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen (insbesondere Patientinnenleitlinien und Entscheidungshilfen), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotline, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern (Butow, PN et al. 1997; Degner, LF et al. 1997; Leinster SJ et al. 1989). Daher sind der Wunsch und der Umfang der Informationsvermittlung sowie die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette am Bedürfnis der Patientin auszurichten.

## Literatur

- Albert U.S., Schulz K., Alt D., et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 2003; 125:484-493.
- Albert U.S., Koller M., Wagner U., Schulz K. D. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 2004; 53 Suppl 2:S136-S141.
- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.
- BMG. *Patientenrechte in Deutschland. Leitfaden für Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzte*. Bundesministerium für Gesundheit 2007.
- Bruera E., Willey J. S., Palmer J. L., Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002; 94(7):2076-2080.

- Butow P., Harrison J. D., Choy E. T., Young J. M., Spillane A., Evans A. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer* 2007; 110(9):1937-1944.
- Butow P. N., Maclean M., Dunn S. M., Tattersall M. H., Boyer M. J. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8(9):857-863.
- Chouliara Z., Kearney N., Stott D., Molassiotis A., Miller M. Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature. *Ann Oncol* 2004; 15(11):1596-1602.
- Cochrane: Nilsen E. S., Myrhaug H. T., Johansen M., Oliver S., Oxman A. D. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004563.
- Crockett R. A., Sutton S., Walter F. M., Clinch M., Marteau T. M., Benson J. Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis. *Med Decis Making* 2011; 31(5):767-777.
- Degner L. F., Kristjanson L. J., Bowman D., Sloan J. A., Carriere K. C., O'Neil J., Bilodeau B., Watson P., Mueller B. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997; 277(18):1485-1492.
- Elkin E. B., Kim S. H., Casper E. S., Kissane D. W., Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5275-5280.
- Ford S., Schofield T., Hope T. Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions? *Health Expect* 2006; 9(2):130-137.
- Gysels M., Higginson I. J. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer* 2007; 15(1):7-20.
- Hagerty R. G., Butow P. N., Ellis P. M., Dimitry S., Tattersall M. H. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. *Ann Oncol* 2005; 16(7):1005-1053.
- Jansen S. J., Otten W., Baas-Thijssen M. C., van de Velde C. J., Nortier J. W., Stiggelbout A. M. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6623-6630.
- Katz S. J., Lantz P. M., Janz N. K., Fagerlin A., Schwartz K., Liu L., Deapen D., Salem B., Lakhani I., Morrow M. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5526-5533.
- Klemperer D., Lang B., Koch K., Bastian H., Brunsmann F., Burkhardt M., Dierks M. L., Ehrmann U., Günther J., Härter M., Mühlhauser I., Sängler S., Simon D., Steckelberg A. Gute Praxis Gesundheitsinformation. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2010;66-68.
- Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD, et al. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7 (1/2):179-192. [DKG-N]
- NHS. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Connor A. M., Rostom A., Fiset V., Tetroe J., Entwistle V., Llewellyn-Thomas H., Holmes-Rovner M., Barry M., Jones J. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999; 319(7212):731-734.
- Politi M. C., Han P. K., Col N. F. Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med Decis Making* 2007; 27(5):681-695.
- Sieber W. J., Kaplan R. M. Informed adherence: the need for shared medical decision making. *Control Clin Trials* 2000; 21(5 Suppl):233S-240S.
- Steinbach K., van Oorschot B., Anselm R., Leppert K, Schweitzer S, Hausmann C, Köhler N. Wer soll entscheiden? *Dtsch Arztebl* 2004; 41(A2741).

- Wagner K., Koller M., Keil A., et al. Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten: Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzung. *Chirurg* 1998; 69:252-258.
- Weinstein J. N. The missing piece: embracing shared decision making to reform health care. *Spine* 2000; 25(1):1-4.
- Weis J., Giesler J. M. Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. *Patient Educ Couns* 2008; 73(3):511-518.
- Wofford J. L., Smith E. D., Miller D. P. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2005; 59(2):148-157.
- Wright E. B., Holcombe C., Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. *BMJ* 2004; 328(7444):864.

## 3.2. Früherkennung, Mammographie-Screening

### 3.2.1. Früherkennung

Die Früherkennung von Brustkrebs (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebskrankungen zu optimieren, infolge die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel ist es, die Anzahl der in höheren Stadien (ab UICC-Stadium II (UICC 2010)) entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken. Hiermit verbunden ist eine erhöhte Entdeckung von Karzinomen, die auf die Brustdrüse beschränkt sind und optimal eine Tumorgöße bis 1 cm (pT1b) aufweisen (Engel, J et al. 2002; Michaelson, JS et al. 2002; Michaelson, JS et al. 2003a; Michaelson, JS et al. 2003b; Verschraegen, C et al. 2005). Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich (Albert, US et al. 2004; Engel, J et al. 2004; Michaelson, JS et al. 2003b). Die zunehmende Detektion von DCIS und deren Behandlung hat bisher zu keiner evidenten Reduktion der Gesamtinzidenz invasiver Tumoren geführt. Hier ist das Problem der Über-Therapie bedenkenswert, vor allem der älteren Frauen mit kleinem low-grade DCIS.

Grundlage ist die gültig gestellte Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland mit ihren Subdokumenten: Leitlinienmethodenreport, Evidenzbericht und Patientinnenleitlinie ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) (Albert, US et al. 2010).

Ziel der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist es, Ärzte sowie gesunde und betroffene Frauen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen bei anstehenden medizinischen Entscheidungen im Rahmen der Diagnosekette zur Früherkennung von Brustkrebs zu unterstützen. Die Stufe-3-Leitlinie dient als Grundlage für die Entwicklung eines effektiven und effizienten Brustkrebs-Früherkennungsprogramms, das die Anforderungen an Krebskontrollprogramme, wie sie vom Europarat (Europarat 2001) und der WHO (WHO 2002; WHO 2005) vorgegeben sind, erfüllt. Kernelement eines Früherkennungsprogramms ist die Mammographie, deren Ergebnisqualität durch Einbettung in eine qualitätsgesicherte Diagnosekette deutlich verbessert werden kann (Groot, MT et al. 2006; Katalinic, A et al. 2007; Lash, TL et al. 2000; Nystrom, L 2000; Obi, N et al. 2011; Palmieri, C et al. 2000; Schreer, I et al. 2007). Die Leitlinie vermittelt den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in evidenz- und konsensbasierter Form, fachübergreifend für alle Teile der Diagnosekette, bestehend aus Anamnese und Risikoberatung sowie Information zum Gesundheitsverhalten, klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, interventionellen Gewebentnahmetechniken, operativer Abklärung und pathohistologischer Befundung. Sie enthält die als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren für die Sicherung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität (Outcome) der Diagnosekette (siehe Anhang 8.1: Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland).

Die mit einer Brustkrebs-Früherkennung einhergehenden Untersuchungen sind keineswegs ausschließlich mit einem Nutzen, sondern auch mit Risiken verbunden. Dies ist umso mehr zu beachten, als es sich bei Frauen, die Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen, um primär gesunde Personen handelt, unter denen (nach der Prävalenzrunde) jährlich nur 0,3 % Neuerkrankungsfälle zu finden sind.

Aufgrund dieser relativ geringen Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr müssen das Ausmaß an und die Belastung durch die Abklärungsuntersuchungen angemessen sein. Falsch-positive Befunde sind als belastende Komponenten zu werten, falsch-negative Befunde zeigen die Grenzen der angewandten Methoden (mammo-programm.de; Welch, HG 2010). Um die Belastung der gesunden Frauen zu minimieren, sind genaues Monitoring, umfassende Evaluierbarkeit und höchstmögliche Qualitätssicherung bei Früherkennungsmaßnahmen sicherzustellen (Welch, HG 2010). Informierte Selbstbestimmung und Beteiligung an den medizinischen Entscheidungsprozessen haben für Frauen, die an einer Teilnahme an den Untersuchungen interessiert sind, eine ganz besonders hohe Priorität. In der Risikokommunikation werden vor allem absolute Zahlen und Häufigkeiten, altersspezifisch bezüglich Nutzen und Schaden für die Zielgruppen von Frauen, einschließlich Hintergrundinformationen und Hilfestellungen benannt (Albert, US et al. 2003; Albert, US et al. 2008). Zur Information und als Entscheidungshilfe für Frauen gemäß der Stufe-3-Leitlinie liegt die Broschüre „Früherkennung von Brustkrebs“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2010) vor sowie die Internetseite „mammo-programm.de“, die die Qualitätsanforderungen „Gute Praxis Gesundheitsinformation“ (Klemperer, D et al. 2010) erfüllt und seit 2010 nach Praxistest vorliegt.

Die nachfolgenden Statements sind unverändert der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung (Albert, US et al. 2008) entnommen. Nach der nächsten Überarbeitung wird dieses Kapitel entsprechend den dort ggf. vorgeschlagenen Änderungen angepasst.

Früh-1	Früherkennung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.
	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Krebsregister sind ein ebenso wichtiges wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgegliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start oder Änderung eines Programms zur Früherkennung sollten Baselinedaten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie dringend Rechnung zu tragen.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Information und Aufklärung sollen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt. Im Mammographie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	f. Das Ergebnis der Früherkennungsmaßnahmen und die Lebensqualität sollten langfristig erfasst und bewertet werden unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	g. Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung sollte den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.
	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	h. Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	i. Hohe mammographische Dichte (ARC 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	j. Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren kann die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	k. Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %, sollten in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	l. Qualitätsgesichertes Mammographie-Screening in 2-jährigen Abständen bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ist zur Früherkennung des Mammakarzinoms geeignet. Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	m. Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	n. Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	o. Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	p. Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonographie nicht geeignet.
	(Albert, US et al. 2008)
<b>B</b>	q. KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %) durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Albert, US et al. 2008)

Früh-2	Mammographie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt und überwiegt die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren und ergibt relativ mehr falsch-positive und falsch-negative Befunde. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 – 13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	c. Ob der Einsatz von Computerassistierten Detektions-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren geregelt.
	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	f. Nach Erhebung eines mammographischen Befundes BI-RADS 0, III, IV und V sollte die weitere Abklärung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten.
	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2003)

<b>Früh-3</b>		<b>Biopsien</b>	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a.	Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten $\geq 3$ Proben bei $\leq 14$ G entnommen werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>		(Albert, US et al. 2008)	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b.	Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren.	
		(Albert, US et al. 2008)	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c.	Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparatsonographie kontrolliert werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>		(Albert, US et al. 2008)	

Bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie sind zur Dokumentation der korrekten Nadelpositionierung erforderlich: drei Projektionen nativ, zwei Projektionen vor Nadeleinschuss sowie zwei Projektionen nach Biopsie. Es sollten  $\geq 12$  Proben bei Verwendung einer 10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.

Eine Präparat-Radiographie, die zur Dokumentation des Biopsieerfolges notwendig ist, soll in Vergrößerungstechnik durchgeführt werden. Ein technischer Erfolg liegt bei Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile vor. In Abstimmung mit dem jeweiligen Pathologen kann die Identifizierung der Mikrokalk enthaltenden Zylinder sinnvoll sein. Nach der Gewebeentnahme durch Vakuumbiopsie (spätestens am folgenden Arbeitstag) soll eine Mammographie der biopsierten Brust in 2 Ebenen erfolgen.

### 3.2.2. Mammographie-Screening

In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, am 15. Dezember 2003, Bundesanzeiger Nr. 1 (S. 2) vom 3. Januar 2004) (BMG 2004). Für das Mammographie-Screening ist für die Gruppe von eingeladenen versus nicht eingeladen Frauen die Mortalitätsreduktion in Bezug auf das Mammakarzinom als gesichert anzusehen. Während Gotzsche 15 % angibt, schwanken aktuelle Publikationen zur Bewertung randomisierter Studien (dort wurde die

Mortalitätsreduktion in der Gruppe der Eingeladenen versus der Nicht-Eingeladenen errechnet) offenbar zwischen 15–30 % (Cochrane: Gotzsche, PC et al. 2006; Duffy, SW et al. 2010; Nelson, HD et al. 2009; Tabar, L et al. 2011). In den Studien konnte fallzahlenbedingt keine Veränderung der Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Ein wesentlicher Einfluss hierauf durch das Screening ist unwahrscheinlich.

Frauen im anspruchsberechtigten Alter werden persönlich schriftlich alle zwei Jahre zum Mammographie-Screening wohnortnah eingeladen und erhalten neben dem Einladungsschreiben das Merkblatt „Informationen zum Mammographie-Screening-Programm zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren“ ([www.mammo-programm.de](http://www.mammo-programm.de), [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Die Phase der Implementierung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Programms ist flächendeckend in Deutschland abgeschlossen. Die ersten Ergebnisse sind im Qualitätsbericht 2005–2007, im Evaluationsbericht 2005–2007 sowie 2008–2009 und dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Wilsdorf-Köhler, H et al. 2011) zu entnehmen. Die Inanspruchnahme, erste Erfahrungen von Frauen, Hintergründe zu Wissen, Einstellungen und Verhaltensintentionen weist die repräsentative Befragungsstudie zum Mammographie-Screening-Programm in 10 Bundesländern aus (Albert, US et al. 2011).

Neben dem Screening sollte Brustkrebs-Früherkennung mit regelmäßigem Einsatz der Mammographie auch für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko durchgeführt werden. Hierzu zählen insbesondere familiäre Belastung, endogene und exogene hormonelle Faktoren sowie histologisch gesicherte Risikoläsionen. Für die Risikofaktoren Alter, reproduktives Verhalten und Lebensstil kann eine individuelle Empfehlung unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Die S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung empfiehlt auch für diese Frauengruppe die Einbindung in ein Qualitätssicherungsprogramm zur Umsetzung und Evaluation von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sowie die Einbindung in eine Diagnosekette (Anamnese, Risikoberatung, Information zum Gesundheitsverhalten, klinische Untersuchung, apparative Diagnostik, interventionelle Gewebeentnahmetechniken, operative Abklärung und histopathologische Befundung). Diese Anforderung ist innerhalb der sog. kurativen Versorgung bisher nicht gewährleistet (Obi, N et al. 2011). Die eingeschränkte Sensitivität der Mammographie bei Parenchymdichte ACR III und IV soll durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden. Es ist auf der Basis amerikanischer Screening-Studiendaten mit einer Häufigkeit für eine Dichte ACR III von 46 % bei den 40- bis 49-Jährigen, 40 % bei den 50- bis 59-Jährigen und 6,4 % bei den 60- bis 69-Jährigen und für ACR IV mit 13 %, 7 % und 5,3 % zu rechnen. Für asymptotische Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Karzinom-Detektionsrate bei 2,8–4,6 pro 1000 untersuchte Frauen liegt. Dies ist jedoch mit einer höheren Abklärungsrate verbunden. Die erforderliche Qualitätssicherungsstruktur, die gemäß Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung gefordert wird, liegt bisher nicht vor.

## Literatur

- Albert U.S., Schulz K., Alt D., et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 2003; 125:484-493.
- Albert U.S., Kalder M., Schulte H., Klusendick M., Diener J., Schultz-Zehden B., Kopp I., Nass-Griegoleit I. Das populationsbezogene Mammographie-Screening-Programm in Deutschland: Inanspruchnahme und erste Erfahrungen von Frauen in 10 Bundesländern. *Senologie* 2011; 8:145-154.
- Albert U.S., Koller M., Wagner U., Schulz K. D. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 2004; 53 Suppl 2:S136-S141.
- Albert U.S., Kopp I. Qualitätsmanagement für Stufe-3-Leitlinien - methodische Aspekte für Aktualisierungen. *Aspekte der Prävention*. Stuttgart: Thieme, 2010.
- Albert US, und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- BMG. Bundesanzeiger der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) vom 1.12.2003. *Bundesanzeiger* 2004; Nr. 45 v. 6.3.2004:4213.
- Cochrane: Gotzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001877.
- Duffy S. W., Tabar L., Olsen A. H., Vitak B., Allgood P. C., Chen T. H., Yen A. M., Smith R. A. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17(1):25-30.
- Engel J., Kerr J., Hölzel D. Breast screening row overlooks basic medical facts. *The Breast* 2002; 11:460-461.
- Engel J., Kerr J., Schlesinger-Raab A., Sauer H., Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004; 10(3):223-231.
- Europarat. Recommendation of the committee of ministers to member states on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice. 2001.
- Groot M. T., Baltussen R., Uyl-de Groot C. A., Anderson B. O., Hortobagyi G. N. Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia. *Breast J* 2006; 12 Suppl 1:S81-S90.
- Katalinic A., Bartel C., Raspe H., Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer* 2007; 96(1):157-161.
- Klemperer D., Lang B., Koch K., Bastian H., Brunsmann F., Burkhardt M., Dierks M. L., Ehrmann U., Günther J., Härter M., Mühlhauser I., Sängler S., Simon D., Steckelberg A. Gute Praxis Gesundheitsinformation. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2010;66-68.
- Lash T. L., Silliman R. A., Guadagnoli E., Mor V. The effect of less than definitive care on breast carcinoma recurrence and mortality. *Cancer* 2000; 89(8):1739-1747.
- Leitlinienprogramm Onkologie. Früherkennung von Brustkrebs. Eine Entscheidungshilfe für Frauen. 2010.
- Madjar H., Mundinger A., Degenhardt F., Duda V., Hacklöer B. J., Osmers R. Qualitätskontrolle in der Mamma-Sonographie. *Ultraschall in Med* 2003; 24:190-194.
- Michaelson J. S., Satija S., Kopans D., Moore R., Silverstein M., Comegno A., Hughes K., Taghian A., Powell S., Smith B. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003a; 98(10):2114-2124.
- Michaelson J. S., Silverstein M., Sgroi D., Cheongsiatmoy J. A., Taghian A., Powell S., Hughes K., Comegno A., Tanabe K. K., Smith B. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003b; 98(10):2133-2143.
- Michaelson J. S., Silverstein M., Wyatt J., Weber G., Moore R., Halpern E., Kopans D. B., Hughes K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002; 95(4):713-723.

- Nelson, H. D., Tyne, K., Naik, A., Bougatsos, C., Chan, B. K., and Nygren, P. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 74. AHRO Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality: 2009. 2009.
- Nystrom L. How effective is screening for breast cancer? *BMJ* 2000; 321(7262):647-648.
- Obi N., Waldmann A., Schafer F., Schreer I., Katalinic A. Impact of the Quality assured Mamma Diagnostic (QuaMaDi) programme on survival of breast cancer patients. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(3):286-292.
- Palmieri C., Fishpool S. Breast cancer screening. Screening has to be combined with good surgical and oncological services. *BMJ* 2000; 321(7260):567-568.
- Schreer I., Katalinic A. Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? *Breast Care* 2007; accepted.
- Tabar L., Vitak B., Chen T. H., Yen A. M., Cohen A., Tot T., Chiu S. Y., Chen S. L., Fann J. C., Rosell J., Fohlin H., Smith R. A., Duffy S. W. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260(3):658-663.
- UICC. TNM classification of malignant tumours. 7th edition ed. Wiley-Liss, New York: 2010.
- Verschraegen C., Vinh-Hung V., Cserni G., Gordon R., Royce M. E., Vlastos G., Tai P., Storme G. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241(2):309-318.
- Welch H. G. Screening mammography--a long run for a short slide? *N Engl J Med* 2010; 363(13):1276-1278.
- WHO. National Cancer Control Programs: Policies and Managerial Guidelines, Health and Development Networks (HDN). 2002.
- WHO. Cancer prevention and control. 58th World Health Assembly, WHA 58.22, Agenda Item 13.12 ed. World Health Organisation, 2005.
- Wilsdorf-Köhler H, Streller B, Stabenow R. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen - Fakten und Wissenswertes Brustkrebs. Schriftenreihe 2011 ed. 2011.

### 3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

#### 3.3.1. Familiäres Mammakarzinom

Etwa 20 - 25 % aller Frauen mit einem Mammakarzinom haben vermehrt Brustkrebsfälle in der Familie, was auf genetische Ursachen hinweisen kann (Houlston, RS et al. 2004). Bei etwa 5 - 10 % aller Frauen mit einem Mammakarzinom liegt eine genetische Disposition im Sinne eines autosomal dominanten Erbgangs vor. Frauen mit Keimbahnmutationen in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder BRCA2 erkranken rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von 50 - 80 % an einem Mammakarzinom, von 60 % an einem kontralateralen Mammakarzinom und 10 - 40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Antoniou, A et al. 2003; Goldberg, JI et al. 2006). Für die erst kürzlich identifizierten Gene RAD51C und RAD51D scheinen die Risiken ähnlich hoch zu liegen (Loveday, C et al. 2011; Meindl, A et al. 2010), wobei das Ovarialkarzinomrisiko höher als das Mammakarzinomrisiko sein könnte. Hier müssen daher noch weitere Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen abgewartet werden.

#### 3.3.1.1. Beratung und Gentest

Risk-1	Beratung und Gentest
	<p>Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr</li> <li>• mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind</li> </ul>
<b>GCP</b>	

Bei Frauen, die in einem höheren Alter an einem Mammakarzinom erkranken und keine weiteren erkrankten Familienmitglieder haben, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit keine genetische Veränderung vor. Bei manchen Frauen gibt es jedoch mehrere Erkrankte an Brust- oder Eierstockkrebs in der Familie oder sie sind bereits früh erkrankt. In diesen Fällen kann eine genetische Testung sinnvoll sein. In Deutschland wurden daher Einschlusskriterien erstellt, bei denen mit über 10 %iger Wahrscheinlichkeit eine Mutation in den Hochrisikogenen vorliegen könnte (siehe Statement Risk-1). Bei rund 25 % der Familien, die diese Einschlusskriterien erfüllen,

wird eine kausale Mutation gefunden (Daten des Dt. Konsortiums an über 5000 Familien). Die Mutationsnachweiswahrscheinlichkeiten werden für die speziellen familiären Risikosituationen weiter untersucht und sind daher noch nicht endgültig festgelegt.

Der Gentest setzt umfassende Beratungsgespräche in einer spezialisierten und interdisziplinär ausgerichteten klinischen Einheit voraus (Gerhardus, A 2005). Hierzu wurden in Deutschland 15 interdisziplinäre Zentren an den Universitäten Berlin, Düsseldorf, Dresden, Göttingen, Hannover, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Regensburg, Tübingen, Ulm und Würzburg etabliert (Adressen über die Deutsche Krebshilfe).

### 3.3.1.2. Pathologie des BRCA-assozierten Mammakarzinoms

Risk-2	Pathologie des BRCA1-assozierten Mammakarzinoms
	a. BRCA1-assozierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom</li> <li>• G3-Morphologie</li> <li>• Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2/neu-Negativität (triple-negativ)</li> </ul>
Level of Evidence <b>2a</b>	(Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)
	b. Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.
<b>GCP</b>	(Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)

Während BRCA2-assozierte Mammakarzinome wie sporadische Karzinome imponieren, weisen BRCA1-assozierte Karzinome einen besonderen Phänotyp auf (Atchley, DP et al. 2008; Evans, DG et al. 2009b; Gadzicki, D et al. 2009; Mavaddat, N et al. 2010; Young, SR et al. 2009). Bei diesen Mutationsträgerinnen wird häufiger ein Karzinomtyp angetroffen, der Eigenschaften eines medullären Karzinoms aufweist, ohne jedoch die idealtypische Ausprägung im Sinne der WHO zu besitzen. Zu diesen besonderen Eigenschaften gehören: makroskopisch relativ glatte äußere Begrenzung mit eher verdrängendem als invasivem und markigem, weniger derbem Aspekt, G3-Morphologie mit hochgradiger Zellkernatypie, hoher mitotischer Aktivität und fehlender Tubulusbildung, syncytiales Wachstum, fehlende Expression von Steroidhormonrezeptoren und HER2 (triple-negativ), Ki-67 über 30 % und Expression hochmolekularer Zytokeratine (basaler Phänotyp, Zytokeratine 5/6). Im benachbarten tumorfreien Brustgewebe fällt häufiger eine sogenannte lymphozytäre Lobulitis auf, die aber ein schwächeres Hinweiskriterium darstellt. Das Vorhandensein dieser Merkmale

sollte Anlass sein, eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen und eine familienanamnestische Befragung anzuregen.

### 3.3.1.3. Intensivierte Früherkennung

Aufgrund des jungen Erkrankungsalters von Patientinnen mit familiärem Brustkrebs müssen Früherkennungsmaßnahmen vor dem Beginn des für die weibliche Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mammographie-Screenings (ab dem 50. Lebensjahr) starten. Zudem muss der erhöhten Dichte des Drüsengewebes junger Frauen, der spezifischen Tumormorphologie, sowie der hohen Tumorpherationsrate im Risikokollektiv in der Auswahl der Untersuchungsmethoden und -intervalle Rechnung getragen werden (Tilanus-Linthorst, MM et al. 2005). Daher beinhaltet die multimodale Früherkennung auch die Kernspintomographie der Brust als sensitivste Untersuchungsmethode (Kriege, M et al. 2004; Leach, MO et al. 2005; Warner, E et al. 2004). Durch die Kenntnis der speziellen, „benignen“ Tumormorphologie von BRCA1-assoziierten Tumoren kann die Sensitivität in den bildgebenden Verfahren (Rhiem, K et al. 2006; Schrading, S et al. 2008) erhöht werden. Da die genetischen Ursachen für rund 75 % der Risikofamilien bisher nicht geklärt sind, bieten die spezialisierten Zentren die intensivierten Früherkennungsuntersuchungen derzeit sowohl Frauen mit nachgewiesener Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 sowie Frauen aus negativ getesteten Familien mit einem verbleibenden Lebenszeitrisko zu erkranken von 30 % oder mehr oder einer Heterozygotenwahrscheinlichkeit von 20 % oder mehr an.

Neueste Untersuchungen belegen, dass langzeitüberlebende Frauen, die in jungem Alter (insbesondere zwischen dem 11–18. Lebensjahr) an einem Hodgkin-Lymphom erkrankten und eine Bestrahlung unter Einbeziehung der Brustdrüse erhielten, nach rund 15–30 Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben (Alm El-Din, MA et al. 2009; Dörffel, W et al. 2010; Preston, DL et al. 2002; Travis, LB et al. 2005). Diesen Frauen sollte daher ebenso die Teilnahme an diesem intensivierten Früherkennungsprogramm angeboten werden (Alm El-Din, MA et al. 2009; Basu, SK et al. 2008; Bhatia, S et al. 2003; Dörffel, W et al. 2010; Howell, SJ et al. 2009; Preston, DL et al. 2002; Travis, LB et al. 2005).

Die empirischen prospektiven Inzidenzraten sowie die Untersuchungen zum Einfluss der Früherkennung auf die Mortalität und die Lebensqualität sind Gegenstand aktueller Studien und müssen abgewartet werden.

Risk-3	Intensivierte Früherkennung
	<p>Die Früherkennungsmaßnahmen bei Patientinnen mit hohem* familiärem Risiko umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</li> <li>• Sonographie der Brust (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</li> <li>• Mammographie der Brust (alle 12 Monate; ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte (ACR IV) ab dem 35. Lebensjahr)</li> <li>• MRT der Brust (alle 12 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, in der Regel nur bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACR I-II), zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen).</li> </ul> <p>* d.h. nachgewiesene pathogene BRCA1- oder BRCA2-Mutation, oder ein verbleibendes Erkrankungsrisiko von 30 % und mehr oder ein Heterozygotenrisiko von 20 % und mehr.</p>
<b>GCP</b>	(Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs)

#### 3.3.1.4. Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms

Risk-4	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.
<b>GCP</b>	

Entwickelt eine Frau mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 ein Mammakarzinom, so richtet sich die Behandlung derzeit nach den Empfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.

Mehrere präklinische und retrospektive Studien deuten jedoch auf eine verminderte Sensitivität BRCA-inkompetenter Zellen auf Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide und Taxane (Lafarge, S et al. 2001; Quinn, JE et al. 2003) und eine erhöhte Sensitivität auf DNA-interkalierende Substanzen wie Platinderivate hin (Byrski, T et al. 2010). Diese Beobachtungen müssen dringend in prospektiv randomisierten Studien überprüft werden. Die Forschung an BRCA-defizienten Zelllinien führte dazu, dass die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren in klinischen Prüfungen eingesetzt wurde (Bryant, HE et al. 2005; Farmer, H et al. 2005). Ein endgültiger Wirksamkeitsnachweis steht noch aus.

## 3.3.1.5. Primäre Prävention

Risk-5	Primäre Prävention
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Frauen mit BRCA1- oder BRCA2-Genmutation sollte eine bilaterale prophylaktische Mastektomie angeboten werden. Eine prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (i.d.R. um das 40. Lebensjahr) wird empfohlen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Bermejo-Perez, MJ et al. 2007; Calderon-Margalit, R et al. 2004; Christiaens, M et al. 2007; Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Domchek, SM et al. 2006; Evans, DG et al. 2009a; NZGG 2009)

Als risikoreduzierende Operationsverfahren bei gesunden Mutationsträgerinnen stehen die prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) zur Verfügung. Die prophylaktische beidseitige Mastektomie senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95 % und in der Folge die brustkrebspezifische Letalität um 90 % (Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Domchek, SM et al. 2010; Meijers-Heijboer, H et al. 2001; Rebbeck, TR et al. 2004).

Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97 %. Zusätzlich wird durch diesen prophylaktischen Eingriff das Brustkrebsrisiko um 50 % (Kauff, ND et al. 2008) und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30–50 % gesenkt (Metcalf, K et al. 2004). Darüber hinaus konnte für die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie eine 75 %ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden (Domchek, SM et al. 2006; Domchek, SM et al. 2010). Empfohlen wird die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie bei Mutationsträgerinnen per laparoscopiam um das 40. Lebensjahr sowie nach abgeschlossener Familienplanung. Eine Hormonersatztherapie ist bis zum Alter von ca. 50 Jahren indiziert.

Die Rate der metachronen ipsilateralen Zweitkarzinome (neu entstandenes Karzinom gleiche Seite) scheint bei bereits erkrankten Mutationsträgerinnen nach derzeitigem Wissensstand nicht wesentlich erhöht zu sein, sodass eine brusterhaltende Therapie adäquat ist (Robson, M et al. 2005). Diese Patientinnen haben jedoch ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom von rund 25–45 % in 15 Jahren (Graeser, MK et al. 2009; Metcalfe, KA et al. 2005; Robson, M et al. 2005). Während die bilaterale oder kontralaterale Mastektomie die Inzidenz für ein Zweitkarzinom der Brust reduziert, konnte bisher jedoch kein Effekt auf das Gesamtüberleben belegt werden (Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Domchek, SM et al. 2010; van Sprundel, TC et al. 2005).

Das kontralaterale Zweiterkrankungsrisiko kann auch durch eine prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie um 60 % gesenkt werden, sofern sie vor der Menopause durchgeführt wird (Metcalf, K et al. 2004; Pierce, LJ et al. 2006). Ein Überlebensvorteil wurde ebenfalls beschrieben (Domchek, SM et al. 2010; Metcalfe, K et al. 2004).

Für gesunde Frauen oder bereits an einem Mammakarzinom erkrankte Frauen aus BRCA1/2 negativ getesteten Risikofamilien ist der Nutzen prophylaktischer Operationen bisher nicht ausreichend belegt (Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010). Die Indikationen sollten daher sehr streng gestellt werden.

Vor jeder prophylaktischen Operation ist eine umfassende Aufklärung mit Risikokalkulation erforderlich, die das betroffene Gen und falls zutreffend das Alter bei Ersterkrankung und die Prognose nach Ersterkrankung berücksichtigt (Graeser, MK et al. 2009). Bei der präoperativen Beratung sollten auch die Möglichkeiten zur Sofortrekonstruktion (Expander, gestielte und freie Lappenplastiken) umfassend diskutiert werden.

Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Während in einer Studie eine signifikante Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinoms um 70 % beschrieben wurde (Pierce, LJ et al. 2006), ergab eine weitere Studie in der multivariaten Analyse keine Signifikanz (Metcalf, K et al. 2004).

## Literatur

- Alm El-Din M. A., Hughes K. S., Finkelstein D. M., Betts K. A., Yock T. I., Tarbell N. J., Aisenberg A. C., Taghian A. G. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1):69-74.
- Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkoski K., Kallioniemi O. P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D. G., Easton D. F. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1117-1130.
- Atchley D. P., Albarracin C. T., Lopez A., Valero V., Amos C. I., Gonzalez-Angulo A. M., Hortobagyi G. N., Arun B. K. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4282-4288.
- Basu S. K., Schwartz C., Fisher S. G., Hudson M. M., Tarbell N., Muhs A., Marcus K. J., Mendenhall N., Mauch P., Kun L. E., Constine L. S. Unilateral and bilateral breast cancer in women surviving pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1):34-40.
- Bermejo-Perez M. J., Marquez-Calderon S., Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 121(2):225-231.
- Bhatia S., Yasui Y., Robison L. L., Birch J. M., Bogue M. K., Diller L., DeLaat C., Fossati-Bellani F., Morgan E., Oberlin O., Reaman G., Ruymann F. B., Tersak J., Meadows A. T. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(23):4386-4394.
- Bryant H. E., Schultz N., Thomas H. D., Parker K. M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N. J., Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035):913-917.
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzwa T., Szwiec M., Wisniowski R., Siolek M., Dent R., Lubinski J., Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):375-379.
- Calderon-Margalit R., Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer* 2004; 112(3):357-364.
- Christiaens, M., Vlayen, J., and Gailly, J. Scientific support of the College of Oncology: a national clinical practice guideline for breast cancer. KCE Report 63A, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brüssel. 2007.
- Cochrane: Lostumbo L., Carbine N. E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748.

- Domchek S. M., Friebel T. M., Neuhausen S. L., Wagner T., Evans G., Isaacs C., Garber J. E., Daly M. B., Eeles R., Matloff E., Tomlinson G. E., Van't Veer L., Lynch H. T., Olopade O. I., Weber B. L., Rebbeck T. R. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(3):223-229.
- Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., Evans D. G., Lynch H. T., Isaacs C., Garber J. E., Neuhausen S. L., Matloff E., Eeles R., Pichert G., Van t'veer L., Tung N., Weitzel J. N., Couch F. J., Rubinstein W. S., Ganz P. A., Daly M. B., Olopade O. I., Tomlinson G., Schildkraut J., Blum J. L., Rebbeck T. R. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304(9):967-975.
- Dörffel W., Riepenhausen M., Ludwig W. D., Schellong G. Langzeitfolgen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen. *Journal Onkologie* 2010; 9:449-456.
- Evans D. G., Baidam A. D., Anderson E., Brain A., Shenton A., Vasen H. F., Eccles D., Lucassen A., Pichert G., Hamed H., Moller P., Maehle L., Morrison P. J., Stoppat-Lyonnet D., Gregory H., Smyth E., Niederacher D., Nestle-Kramling C., Campbell J., Hopwood P., Lalloo F., Howell A. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009a; 46(4):254-258.
- Evans D. G., Lalloo F., Cramer A., Jones E. A., Knox F., Amir E., Howell A. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing. *J Med Genet* 2009b; 46(12):811-817.
- Farmer H., McCabe N., Lord C. J., Tutt A. N., Johnson D. A., Richardson T. B., Santarosa M., Dillon K. J., Hickson I., Knights C., Martin N. M., Jackson S. P., Smith G. C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035):917-921.
- Gadzicki D., Schubert A., Fischer C., Milde S., Lehmann U., Steinemann D., Luck H. J., Kreipe H., Schlegelberger B. Histopathological criteria and selection algorithms for BRCA1 genetic testing. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 189(2):105-111.
- Gerhardus A. BRCA - Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. Beratung - Testverfahren - Kosten. Springer-Verlag, 2005.
- Goldberg J. I., Borgen P. I. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(8):1205-1214.
- Graeser M. K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U. G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R. K. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27(35):5887-5892.
- Honrado E., Osorio A., Palacios J., Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene* 2006; 25(43):5837-5845.
- Houlston R. S., Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 2004; 23(38):6471-6476.
- Howell S. J., Searle C., Goode V., Gardener T., Linton K., Cowan R. A., Harris M. A., Hopwood P., Swindell R., Norman A., Kennedy J., Howell A., Wardley A. M., Radford J. A. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *Br J Cancer* 2009; 101(4):582-588.
- Kauff N. D., Domchek S. M., Friebel T. M., Robson M. E., Lee J., Garber J. E., Isaacs C., Evans D. G., Lynch H., Eeles R. A., Neuhausen S. L., Daly M. B., Matloff E., Blum J. L., Sabbatini P., Barakat R. R., Hudis C., Norton L., Offit K., Rebbeck T. R. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated Breast and Gynecologic Cancer: A multicenter, prospective Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1331-1337.
- Kriege M., Brekelmans C. T., Boetes C., Besnard P. E., Zonderland H. M., Obdeijn I. M., Manoliu R. A., Kok T., Peterse H., Tilanus-Linthorst M. M., Muller S. H., Meijer S., Oosterwijk J. C., Beex L. V., Tollenaar R. A., de Koning H. J., Rutgers E. J., Klijn J. G. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. (Magnetic resonance imaging was more sensitive than Mammography for detecting breast cancer in high-risk women). *N Engl J Med* 2004; 351(5):427-437.
- Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y. J. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001; 20(45):6597-6606.

- Lakhani S. R., Jacquemier J., Sloane J. P., Gusterson B. A., Anderson T. J., van de Vijver M. J., Farid L. M., Venter D., Antoniou A., Storfer-Isser A., Smyth E., Steel C. M., Haites N., Scott R. J., Goldgar D., Neuhausen S., Daly P. A., Ormiston W., McManus R., Scherneck S., Ponder B. A., Ford D., Peto J., Stoppa-Lyonnet D., Bignon Y. J., Struwing J. P., Spurr N. K., Bishop D. T., Klijn J. G., Devilee P., Cornelisse C. J., Lasset C., Lenoir G., Barkardottir R. B., Egilsson V., Hamann U., Chang-Claude J., Sobol H., Weber B., Stratton M. R., Easton D. F. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(15):1138-1145.
- Lakhani S. R., Reis-Filho J. S., Fulford L., Penault-Llorca F., van der, V, Parry S., Bishop T., Benitez J., Rivas C., Bignon Y. J., Chang-Claude J., Hamann U., Cornelisse C. J., Devilee P., Beckmann M. W., Nestle-Kramling C., Daly P. A., Haites N., Varley J., Laloo F., Evans G., Maugard C., Meijers-Heijboer H., Klijn J. G., Olah E., Gusterson B. A., Pilotti S., Radice P., Scherneck S., Sobol H., Jacquemier J., Wagner T., Peto J., Stratton M. R., McGuffog L., Easton D. F. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14):5175-5180.
- Leach M. O., Boggis C. R., Dixon A. K., Easton D. F., Eeles R. A., Evans D. G., Gilbert F. J., Griebisch I., Hoff R. J., Kessar P., Lakhani S. R., Moss S. M., Nerurkar A., Padhani A. R., Pointon L. J., Thompson D., Warren R. M. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365(9473):1769-1778.
- Loveday C., Turnbull C., Ramsay E., Hughes D., Ruark E., Frankum J. R., Bowden G., Kalmyrzaev B., Warren-Perry M., Snape K., Adlard J. W., Barwell J., Berg J., Brady A. F., Brewer C., Brice G., Chapman C., Cook J., Davidson R., Donaldson A., Douglas F., Greenhalgh L., Henderson A., Izatt L., Kumar A., Laloo F., Miedzybrodzka Z., Morrison P. J., Paterson J., Porteous M., Rogers M. T., Shanley S., Walker L., Eccles D., Evans D. G., Renwick A., Seal S., Lord C. J., Ashworth A., Reis-Filho J. S., Antoniou A. C., Rahman N. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011; 43(9):879-882.
- Mavaddat N., Rebbeck T. R., Lakhani S. R., Easton D. F., Antoniou A. C. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3):R28.
- Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W. L., Henzen-Logmans S. C., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. B., Bartels C. C., Verhoog L. C., van den Ouweland A. M., Niermeijer M. F., Brekelmans C. T., Klijn J. G. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3):159-164.
- Meindl A., Hellebrand H., Wiek C., Erven V., Wappenschmidt B., Niederacher D., Freund M., Lichtner P., Hartmann L., Schaal H., Ramser J., Honisch E., Kubisch C., Wichmann H. E., Kast K., Deissler H., Engel C., Muller-Myhsok B., Neveling K., Kiechle M., Mathew C. G., Schindler D., Schmutzler R. K., Hanenberg H. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42(5):410-414.
- Metcalfe K., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I., Warner E., Olopade O. I., Eisen A., Weber B., McLennan J., Sun P., Foulkes W. D., Narod S. A. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2328-2335.
- Metcalfe K. A., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I. A., Foulkes W. D., Warner E., Olopade O., Eisen A., Weber B., McLennan J., Sun P., Narod S. A. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005; 96(1):222-226.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Pierce L. J., Levin A. M., Rebbeck T. R., Ben David M. A., Friedman E., Solin L. J., Harris E. E., Gaffney D. K., Haffty B. G., Dawson L. A., Narod S. A., Olivotto I. A., Eisen A., Whelan T. J., Olopade O. I., Isaacs C., Merajver S. D., Wong J. S., Garber J. E., Weber B. L. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2437-2443.
- Preston D. L., Mattsson A., Holmberg E., Shore R., Hildreth N. G., Boice J. D., Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158(2):220-235.
- Quinn J. E., Kennedy R. D., Mullan P. B., Gilmore P. M., Carty M., Johnston P. G., Harkin D. P. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63(19):6221-6228.

- Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T., Neuhausen S. L., van 't, V., Garber J. E., Evans G. R., Narod S. A., Isaacs C., Matloff E., Daly M. B., Olopade O. I., Weber B. L. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1055-1062.
- Rhiem K., Flucke U., Schmutzler R. K. BRCA1-associated breast carcinomas frequently present with benign sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(5):E11-E12.
- Robson M., Svahn T., McCormick B., Borgen P., Hudis C. A., Norton L., Offit K. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005; 103(1):44-51.
- Schrading S., Kuhl C. K. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008; 246(1):58-70.
- Tilanus-Linthorst M. M., Kriege M., Boetes C., Hop W. C., Obdeijn I. M., Oosterwijk J. C., Peterse H. L., Zonderland H. M., Meijer S., Eggermont A. M., de Koning H. J., Klijn J. G., Brekelmans C. T. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005; 41(11):1610-1617.
- Travis L. B., Hill D., Dores G. M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F. E., Holowaty E., Glimelius B., Andersson M., Pukkala E., Lynch C. F., Pee D., Smith S. A., Van't Veer M. B., Joensuu T., Storm H., Stovall M., Boice J. D., Jr., Gilbert E., Gail M. H. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19):1428-1437.
- van Sprundel T. C., Schmidt M. K., Rookus M. A., Brohet R., van Asperen C. J., Rutgers E. J., Van't Veer L. J., Tollenaar R. A. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93(3):287-292.
- Warner E., Plewes D. B., Hill K. A., Causer P. A., Zubovits J. T., Jong R. A., Cutrara M. R., DeBoer G., Yaffe M. J., Messner S. J., Meschino W. S., Piron C. A., Narod S. A. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292(11):1317-1325.
- Young S. R., Pilarski R. T., Donenberg T., Shapiro C., Hammond L. S., Miller J., Brooks K. A., Cohen S., Tenenholz B., Desai D., Zandvakili I., Royer R., Li S., Narod S. A. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:86.

## 4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

### 4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland bis zum Ende der 80er-Jahre an und geht erst in den letzten Jahren deutlich zurück. Seit 1990 ist ebenfalls die Sterblichkeitsrate rückläufig. In den USA und England wird ebenfalls ein Rückgang der Mortalität von über 20 % beobachtet, der mit konsequenter Früherkennung und der adjuvanten systemischen Therapie in Zusammenhang gebracht wird. Es ist zu hoffen, dass es durch das jetzt in ganz Deutschland umgesetzte Mammographie-Screening auf der Basis der Krebs-Früherkennungsrichtlinie (KFÜ) und der hierfür geschaffenen Bundesmantelverträge, bei denen asymptotische Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren persönlich zum Mammographie-Screening eingeladen werden, zu einer früheren Entdeckung von Mammakarzinomen und einer mittelfristigen, weiteren Senkung der Mortalität kommt.

Entscheidende Fortschritte haben sich in der bildgebenden Diagnostik sowohl bei tastbaren als auch bei klinisch unklaren bzw. suspekten Befunden sowie der Etablierung von interventionellen Methoden in der präoperativen diagnostischen Abklärung ergeben.

Für Patientinnen mit Mammakarzinom, unklaren oder suspekten Befunden sowie Präkanzerosen stehen neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung

- die Mammographie inkl. mammographischer Zusatzaufnahmen (z. B. Vergrößerungsmammographie),
- die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden (7,5–12 MHz analog der DEGUM-Empfehlung),
- die interventionellen Methoden wie Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie,
- die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe,
- die Galaktographie,
- die nur noch selten eingesetzte Pneumozystographie (weitgehend durch hochfrequente Sonographietechnik ersetzt) sowie
- die Feinnadelpunktion nur in speziellen Einzelfällen (z. B. Lymphknotenpunktion Axilla).

zur Verfügung. Das Arsenal dieser nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Methoden erlaubt in Kombination mit der histologischen Aufarbeitung der präoperativ entnommenen Stenzen inkl. der dort gewonnenen immunhistochemischen Befunde (Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER2-Status) im Rahmen eines prätherapeutischen Konsils eine gezielte Operationsplanung. Hier können die Ausdehnung der Operation unter Einbeziehung der onkologischen Sicherheitsabstände, evtl. notwendige onkoplastische Operationen zur Rekonstruktion des operativen Defektes und die Wünsche der Patientin zu einem operativen Gesamtkonzept zusammengeführt werden.

Neben dieser frühzeitigen, umfassenden Operationsplanung hat insbesondere die Einführung der Sentinel-Node-Biopsie zu Fortschritten in der operativen Therapie des primären Mammakarzinoms geführt. Die Beschränkung der konventionellen axillären Lymphonodektomie auf Fälle mit klinisch bzw. sonographisch befallener Axilla ermöglicht für annähernd 70–80 % unserer Patientinnen eine Einschränkung der Operationsradikalität in der Axilla mit deutlicher Verminderung der Kurz- und Langzeitmorbidity. Hier hat sich der operative Standard substantiell geändert.

Gleiches gilt auch für die onkoplastischen Operationstechniken. Der vermehrte Einsatz von intramammären Rekonstruktionen mit glandulärer Rotationslappen-Technik zur Vermeidung größerer Gewebsdefekte und die Defektdeckung mittels lokaler Lappentechniken, insbesondere mittels thorakoepigastrischem Verschiebelappen, ermöglichen heute eine Brusterhaltung auch bei größeren Gewebsresektionen mit annehmbaren kosmetischen Ergebnissen und wiederhergestellter Körperintegrität bei maximaler onkologischer Sicherheit.

Die diagnostischen und operativen Fortschritte in der Therapie des primären Mammakarzinoms werden ergänzt durch die Erfolge der primären systemischen Therapie. Hier hat die Chemotherapie – bei rezeptornegativen Tumoren – zu beachtlichen histopathologischen Komplettremissionsraten geführt. Mithilfe dieser primären systemischen Therapie können bisher als inoperabel geltende Mammakarzinome operiert und die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht werden.

Eine postoperative Strahlentherapie führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird. Die Effekte sind weitgehend unabhängig vom Alter der Patientin. Dies gilt sowohl für die perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation als auch nach Mastektomie. Nicht abschließend geklärt sind die Effekte der Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.

Die adjuvante Systemtherapie hat insbesondere durch die Konsensusmeetings in St. Gallen infolge der Renaissance der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren einen neuen Stellenwert erhalten. Insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensiblen Tumoren haben sich der Einsatz der Aromatasehemmer als Upfront-Therapie, als Sequenztherapie („switch“), d.h. dem Einsatz von Aromatasehemmern im Anschluss an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie von 2–3 Jahren und einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren, sowie in Form einer erweiterten adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren nach regulärer 5-jähriger Tamoxifen-Therapie als erfolgversprechend erwiesen.

Die bisher vorliegenden Daten aus großen, multizentrischen prospektiven randomisierten Studien müssen durch die Langzeitergebnisse gestützt werden, insbesondere um bisher noch nicht erkannte Spätfolgen der Langzeitbehandlung mit Aromatasehemmern besser ausloten zu können.

Auch bei der adjuvanten systemischen Chemotherapie sind bei einem optimalen Einsatz der Taxane bzw. der dosisdichten und dosisintensivierten Chemotherapie kurz- und mittelfristig weitere Therapieerfolge zu erwarten. Besondere Beachtung haben die Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) gefunden. US-Studien zeigen eine signifikante Verlängerung der Rezidivfreiheit und eine Verringerung der Metastasierungsrate sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz dieses Antikörpers.

Insgesamt steht den behandelnden Ärzten ein großes Arsenal von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für ihre Patientinnen zur Verfügung. Entscheidend für die Verbesserung der Gesamtergebnisse ist sicher, unsere Patientinnen entsprechend den Empfehlungen dieser Leitlinien zu therapieren. Unter- oder Übertherapie, d. h. „nicht leitliniengerechte“ Therapie, verschlechtern, die Ergebnisqualität (disease-free survival, overall survival).

## 4.2. Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma

### 4.2.1. Basisdiagnostik

Ein Algorithmus für den Ablauf der Diagnostik von Frauen mit auffälligen Befunden der Mamma befindet sich in Anhang 8.1 (Algorithmus: Diagnostik von Frauen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma aus der Früherkennung) und gilt auch für Frauen, deren suspekten Befunden außerhalb von Screeningprogrammen erhoben wurden. Um die wichtige Basisdiagnostik hervorzuheben, sind die nachfolgenden Statements noch einmal gesondert dargestellt.

Stag-1	Basisdiagnostik
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>a. Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten</li> <li>• Mammographie</li> <li>• Ultraschall</li> </ul> <p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.</p>
Level of Evidence <b>1a</b>	(NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>b. Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.</p>
Level of Evidence <b>3b</b>	(Nothacker, M et al. 2007)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>c. Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.</p>
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; Houssami, N et al. 2009)

Zum Untersuchungsablauf und zur Dokumentation der klinischen Brustuntersuchung kann auch die Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 herangezogen werden (Albert, US et al. 2008).

## 4.2.2. Bildgebende Verfahren

### 4.2.2.1. Mammographie

Stag-2	Mammographie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei klinisch auffälligem Befund bei Frauen ab 40 Lebensjahren soll die Mammographie als bildgebende Untersuchung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Bei hoher mammographischer Dichte (ACR III und IV) ist die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt, sodass eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden soll.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Nothacker, M et al. 2007; Nothacker, M et al. 2009)

### 4.2.2.2. Sonographie

Stag-3	Sonographie
	a. Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (klinisch/mammographisch).
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Sonographie soll insbesondere zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(NICE 2009b; Nothacker, M et al. 2007)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae. Die Befunde sind reproduzierbar zu dokumentieren.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2006; Madjar, H 2010; NCCN 2011)

	d. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2006)

#### 4.2.2.3. Kontrastmittel-MRT

<b>Stag-4</b>	<b>Kontrastmittel-MRT</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Routinemäßig soll ein Kontrast-MRT der Mamma zur prätherapeutischen Diagnostik nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Houssami, N et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009; Turnbull, L et al. 2010)
	b. Eine KM-MRT sollte nur dann erfolgen, wenn die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist.
<b>GCP</b>	

Eine ergänzende KM-MRT kann die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik in gesonderten Einzelfällen optimieren und die therapeutische Entscheidungsfindung verbessern. Zu diesen Fällen gehören:

- unklare lokoregionäre Ausbreitung nach konventioneller Diagnostik
- lobuläres Karzinom
- Verdacht auf Multizentrität
- positiver Nodalstatus bei fehlendem Primärherd
- hohes genetisches Risiko
- Frauen mit Brustimplantaten
- Frauen jünger als 40 Jahre
- Responsebeurteilung einer neoadjuvanten Chemotherapie
- hohe ACR-Dichte
- lokale Rezidivdiagnostik

Die Qualitätsanforderungen zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der bildgebenden Verfahren (Mammographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie) sind in der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 (S3) hinterlegt

(Albert, US et al. 2008; Nothacker, M et al. 2007) (siehe AWMF Reg.-Nr. 077-001; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)).

### 4.2.3. Diagnostische Sicherung

#### 4.2.3.1. Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie

Stag-5	Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Exzisionsbiopsie erfolgen. Die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie können mammographisch und ultraschallgesteuert erfolgen. Alle Interventionen sollen unter Berücksichtigung aktueller Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Feinnadelaspiration soll nicht als Standardmethode zur Diagnosesicherung solider Tumoren an der Mamma eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; NCCN 2011; NICE 2009b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Die interventionell gesteuerte Gewebeentnahme zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll bei BIRADS-IV/V-Befunden durch die bildgebende Methode erfolgen, in der der Befund am besten darstellbar und der Eingriff am wenigsten invasiv ist.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Nothacker, M et al. 2007)

	e. Bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung soll die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	
	f. Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebesenntnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Del Turco, MR et al. 2010)
	g. Bei histopathologisch benignem Befund nach BIRADS 4 oder 5 sollte einmalig eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6–12 Monaten erfolgen. Die Qualitätsanforderungen der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung sind einzuhalten.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	h. Bei primär klinischem bzw. bildgebendem Verdacht auf befallene Lymphknoten in der Axilla kann zur Vermeidung überflüssiger axillärer Operationen eine bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie zur feingeweblichen Diagnostik erfolgen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(NICE 2009b)

#### 4.2.3.2. Offene Exzisionsbiopsie

<b>Stag-6</b>	<b>Offene Exzisionsbiopsie</b>
	a. Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wenn eine bildgesteuerte Intervention nicht möglich oder risikoreich ist.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Gruber, R et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die präoperative Markierung soll bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist durch intraoperative Bildgebung zu erbringen.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand $\leq 1$ cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
	d. Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	e. Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel</li> <li>• die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen <math>&gt; 10</math> mm)</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)

#### 4.2.4. Staging

Stag-7	Staging
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen oder bei klinischem Verdacht auf Metastasierung soll bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgen-Thorax-Untersuchung</li> <li>• Lebersonographie</li> <li>• Skelettszintigraphie</li> </ul>
Level of Evidence <b>5</b>	(Alderson, PO et al. 1983; Crump, M et al. 1996; NICE 2009b; NZGG 2009)

Bei histologisch gesichertem Mammakarzinom ist die prätherapeutische Beurteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation erforderlich. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist die Abklärung/der Ausschluss einer distanten Metastasierung notwendig. Diese Diagnostik dient vor allem der Vermeidung einer Übertherapie von Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom. In frühen Tumorstadien (T1/2, N0) wird die gezielte Suche nach Fernmetastasen wegen der geringen Inzidenz, der ungenügenden Spezifität der verfügbaren diagnostischen Methoden und der damit verbundenen psychischen Belastung von betroffenen Patientinnen nicht empfohlen.

Die klinische Untersuchung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und die bildgebende Diagnostik zielen auf die Erfassung des lokoregionären Tumorausbreitungsmusters ab, um dadurch eine adäquate Therapie zur lokoregionären Kontrolle zu ermöglichen.

Im Rahmen der histologischen Sicherung des Mammakarzinoms sind die Bestimmung der exakten Tumorlokalisation in der Brust, eine eventuelle Thoraxwandinfiltration sowie der Lymphknotenstatus für eine optimale Therapieplanung erforderlich. Dies beinhaltet auch die genaue Messung des Tumordurchmessers und den Nachweis multifokaler und multizentrischer Tumorherde.

Jeder klinisch suspekter Herdbefund muss durch eine adäquate bildgebende Diagnostik abgeklärt werden. In Ergänzung zur Mammographie ermöglicht die Sonographie die Detektion von zusätzlichen Herden insbesondere bei hoher Brustdichte (ACR III/IV) (Hahn, M et al. 2010; Heywang-Kobrunner, SH et al. 2008; Nothacker, M et al. 2009). Für junge Frauen (< 40 Jahre) und Frauen mit hohem familiärem Risiko stellt die Sonographie die bildgebende Methode der ersten Wahl dar.

Der routinemäßige Einsatz der KM-MRT kann aufgrund vermehrt auftretender falsch-positiver Befunde die operative Radikalität unnötig erweitern, ohne dass dadurch ein Benefit für das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben belegt ist (Houssami, N et al. 2008). Daher sollte die Indikationsstellung zur Durchführung einer MRT individuell und begründet erfolgen (Heywang-Kobrunner, SH et al. 2010; Patani, N et al. 2008).

Die bildgebend gesteuerte Gewebsentnahme stellt den Standard für die histologische Abklärung auffälliger Brustbefunde dar (Albert, US et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009). Die Stanz- oder Vakuumbiopsie ermöglicht die prätherapeutische Bestimmung therapierelevanter, tumormorphologischer und biologischer Faktoren (Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status u.a.m.). Eine primäre offene Exzisionsbiopsie soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden (z. B. perkutane Biopsie nicht möglich, intrazystische Läsion). Eine prä- oder intraoperative Antibiotikaphylaxe ist nach vorausgegangener Stanzbiopsie nicht erforderlich (Paajanen, H et al. 2009).

Eine spätere Exzision des Stichkanals ist bei interventionellen Biopsien nicht erforderlich (Albert, US et al. 2008; Nothacker, M et al. 2007).

Die Sonographie der axillären Lymphknoten ist mit einer eingeschränkten Sensitivität und Spezifität verbunden (Alvarez, S et al. 2006). Patientinnen mit suspekten Lymphknoten kann eine Feinnadelaspiration oder eine Stanzbiopsie des Lymphknotens angeboten werden, um ggf. unnötige axilläre Operationen zu vermeiden. Die Sensitivität beträgt annähernd 100 % (Alvarez, S et al. 2006). Bei

zytologisch/histologisch unauffälligen Befunden sollte die definitive Abklärung des axillären Lymphknotenstatus durch eine Sentinel-Biopsie erfolgen (NICE 2009b).

Alle Patientinnen sollten hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht und auch klinisch nach dem TNM-System der UICC klassifiziert werden. Eine Mammographie der Gegenseite ist obligat. Insbesondere bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen die Zeichen des lokalen Tumorwachstums exakt beschrieben werden (entzündliche Komponente, Ulzerationen, Satellitenmetastasen, Brustwandbefall). Bei Patientinnen, die eine primär systemische Therapie erhalten, wird ein Staging vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer Fernmetastasierung empfohlen.

Für dieses Staging sind folgende Untersuchungen geeignet:

- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Lebersonographie
- Skelettszintigraphie

Grundsätzlich können diese apparativen Untersuchungen bei Patientinnen mit gesichertem invasivem Karzinom zur Festlegung der Ausgangssituation hilfreich sein, sind aber bei Patientinnen mit T1–2 N0 in der Regel nicht erforderlich (Del Turco, MR et al. 2010; NZGG 2009).

Tumormarkeruntersuchungen sind nicht erforderlich (Harris, L et al. 2007).

## Literatur

- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Alderson P. O., Adams D. F., McNeil B. J., Sanders R., Siegelman S. S., Finberg H. J., Hessel S. J., Abrams H. L. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149(1):225-230.
- Alvarez S., Anorbe E., Alcorta P., Lopez F., Alonso I., Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(5):1342-1348.
- Crump M., Goss P. E., Prince M., Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):66-69.
- Del Turco M. R., Ponti A., Bick U., Biganzoli L., Cserni G., Cutuli B., Decker T., Dietel M., Gentilini O., Kuehn T., Mano M. P., Mantellini P., Marotti L., Poortmans P., Rank F., Roe H., Scaffidi E., van der Hage J. A., Viale G., Wells C., Welnicka-Jaskiewicz M., Wengstom Y., Cataliotti L. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46(13):2344-2356.
- Gruber R., Bernt R., Helbich T. H. [Cost-effectiveness of percutaneous core needle breast biopsy (CNBB) versus open surgical biopsy (OSB) of nonpalpable breast lesions: metaanalysis and cost evaluation for German-speaking countries]. *Rofo* 2008; 180(2):134-142.
- Hahn M., Kagan K. O., Siegmann K. C., Krainick-Strobel U., Kraemer B., Fehm T., Fischbach E., Wallwiener D., Gruber I. Mammotome versus ATEC: a comparison of two breast vacuum biopsy techniques under sonographic guidance. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(2):287-292.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5287-5312.

- Heywang-Kobrunner S. H., Hacker A., Sedlacek S. Kontrastmittel-MRT der Brust bei Staging und Früherkennung: Wo benötigen wir sie? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2010;(70):184-193.
- Heywang-Kobrunner S. H., Schreer I., Heindel W., Katalinic A. Bildgebung für die Brustkrebsfrüherkennung. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(31-32):541-547.
- Houssami N., Ciatto S., Macaskill P., Lord S. J., Warren R. M., Dixon J. M., Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(19):3248-3258.
- Houssami N., Hayes D. F. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin* 2009; 59(5):290-302.
- Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel)* 2010; 5(2):109-114.
- Madjar H., Ohlinger R., Mundinger A., Watermann D., Frenz J. P., Bader W., Schulz-Wendtland R., Degenhardt F. BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27(4):374-379.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Nothacker M., Duda V., Hahn M., Warm M., Degenhardt F., Madjar H., Weinbrenner S., Albert U. S. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009; 9:335.
- Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., and Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Pajaanen H., Hermunen H. Does preoperative core needle biopsy increase surgical site infections in breast cancer surgery? Randomized study of antibiotic prophylaxis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10(4):317-321.
- Patani N., Mokbel K. The utility of MRI for the screening and staging of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2008; 62(3):450-453.
- Turnbull L., Brown S., Harvey I., Olivier C., Drew P., Napp V., Hanby A., Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9714):563-571.

## 4.3. Präinvasive Neoplasien

### 4.3.1. Vorbemerkung

Durch die verbesserte Diagnostik und die Einführung des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland werden zunehmend auch benigne und präinvasive Läsionen der Mamma entdeckt, die zumeist mit Mikroverkalkungen oder Architekturstörungen einhergehen. Die Datenlage zum Malignitätspotenzial oder Progressionsrisiko dieser Veränderungen ist sehr heterogen, sodass die Basis für Therapieentscheidungen oder die Weiterbetreuung nicht immer durch einen hohen Grad an wissenschaftlicher Evidenz abgedeckt ist. Umso wichtiger ist es, diese Fälle in identischer Weise wie für Situationen mit invasivem Mammakarzinom in der interdisziplinären Tumorkonferenz individuell zu entscheiden.

Zu den präinvasiven Neoplasien, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen, zählen: die (intra-)duktale atypische Hyperplasie (ADH), das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die lobuläre Neoplasie (LIN; ehemals atypische lobuläre Hyperplasie und lobuläres Carcinoma in situ) (Details zur Klassifikation siehe Abschnitt 4.5 Pathomorphologische Untersuchung).

### 4.3.2. Risiko zur Entwicklung eines Mammakarzinoms

Das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms bei einer präinvasiven Neoplasie ist abhängig von der Art der In-situ-Läsion (Hartmann, LC et al. 2005; Singletary, SE et al. 2002; WHO 2003).

Die lobuläre Neoplasie (LIN) kann sich sowohl wie eine Risikoläsion als auch wie eine Präkanzerose verhalten (Lakhani, SR 2003; O'Malley, FP 2010). Aufgrund der langen Latenzperiode bis zur Progression ist aber nach heutiger Auffassung die konservative Behandlung Standard, wenn die Diagnose am Exzidat erfolgte. Die Besonderheit der LIN ist das häufig multizentrische (46–85 %) und bilaterale Auftreten (30–67 %) (Lakhani, SR 2003). Das Karzinomrisiko ist dementsprechend sowohl ipsilateral als auch kontralateral erhöht. Nach mittleren Beobachtungszeiträumen von wenigstens 14 Jahren traten nachfolgende ipsilaterale Karzinome bei 14–23 % und kontralaterale Karzinome bei 9–19 % der Patientinnen auf (Page, DL et al. 2003). Folgenden Varianten der LIN wird ein höheres präkanzeröses Potenzial zugeschrieben (O'Malley, FP 2010): pleomorphe LIN, LIN mit massiver Azinuserweiterung, Nekrosen oder Siegelringzellen. So ist die pleomorphe Variante in 40–60 % der Fälle mit einem invasiven lobulären Karzinom assoziiert (Hussain, M et al. 2011). Um diesem präkanzerösen Potenzial gerecht zu werden, wird bei diesen Varianten der LIN (LIN3) ein operatives Vorgehen analog zum DCIS empfohlen (Nachresektion bei Primärresektion non in sano) (Hussain, M et al. 2011; O'Malley, FP 2010).

Die atypische duktales Hyperplasie (ADH) gilt als potenzielle Vorläuferläsion, durch die sich das Karzinomrisiko um das 4- bis 5-Fache erhöht (Hartmann, LC et al. 2005).

Das DCIS ist eine Präkanzerose (Burstein, HJ et al. 2004). Nach unbehandeltem DCIS besteht ein erhöhtes Risiko für ein nachfolgendes invasives Karzinom (Lebeau, A 2006). Die Bestimmung des Kerngradings, der Architektur, der Größe und des Verteilungsmusters des DCIS sowie der Nachweis von Nekrosen und die Erhebung des

Resektionsrandstatus einschließlich der Sicherheitsabstände sind entscheidende Faktoren sowohl für die Prognose eines sich sekundär entwickelnden invasiven Mammakarzinoms als auch für die Therapieplanung (Lagios, MD 2002).

Insbesondere für das Gespräch mit der Ratsuchenden und die interdisziplinäre Therapieplanung ist das Wissen um ein Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms bei natürlichem Verlauf der präinvasiven Läsion wichtig. Hierbei ist die LIN als Risikomarker sowohl für die ipsilaterale als auch die kontralaterale Brust zu sehen. Das DCIS ist dagegen für die ipsilaterale Brust ein obligater Risikofaktor (Boyages, J et al. 1999; Silverstein, MJ et al. 1995). Die Progressionswahrscheinlichkeit ist bei High-grade-DCIS höher und die Entstehungszeit kürzer. Bei Low-grade-DCIS kann die Entwicklung über Jahrzehnte gehen (Sanders, ME et al. 2005). Prädiktoren, anhand derer das Progressionsrisiko eines DCIS sicher eingeschätzt werden könnte, sind derzeit nicht bekannt.

### 4.3.3. Pathomorphologische Untersuchung

(s. auch Kapitel 4.5 sowie Anhang 8.3)

In der aktualisierten WHO-Klassifikation wurde die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) von der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS nicht durch den Begriff der duktaalen intraepithelialen Neoplasie (DIN) (WHO 2003) ersetzt. Allerdings kann die DIN-Klassifikation fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden.

Der Begriff der lobulären Neoplasie (LIN) fasst gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation Läsionen zusammen, die früher als atypische lobuläre Hyperplasie oder lobuläres Carcinoma in situ bezeichnet wurden. Sonderformen der LIN (pleomorph, siegelringzellig, mit Nekrosen, mit massiver Azinuserweiterung) sind dabei von der klassischen LIN abzugrenzen.

Falls die genannten Veränderungen in einer Stanz-/Vakuumbiopsie im Rahmen des Mammographie-Screenings nachgewiesen werden, müssen sie nach der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien (Maxwell, AJ et al. 2001; NHSBSP 2001), und der E. C. Working Group on breast screening pathology (EC working group on breast screening pathology 2001) kategorisiert werden. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Läsion erfolgt eine Zuordnung zu den Kategorien B3-B5 (s. auch Tabelle 3 und Abschnitt Pathologie).

**Tabelle 3: B-Klassifikation präinvasiver Neoplasien (NHSBSP).**

B2	benigne	u. a. UDH (gewöhnliche duktale Hyperplasie)
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial	u. a. FEA (flache epitheliale Atypie), ADH, LIN1, LIN2
B4	malignitätsverdächtig	u. a. ADH in Abhängigkeit vom Grad der Atypie
B5	maligne	u. a. DCIS, pleomorphe LIN (= LIN3)

Für das operative Vorgehen beim DCIS ist das Verteilungsmuster dieser Präkanzerose von großer Bedeutung (NHSBSP 2001). Die von Faverly et al. (Faverly, DR et al. 1994) durchgeführte Studie, in der das Verteilungs- bzw. Wachstumsmuster intraduktaler Karzinome dreidimensional rekonstruiert wurde, zeigte, dass das DCIS meist unizentrisch auftritt (in über 90 % der Fälle), aber häufig ein multifokales, diskontinuierliches Wachstumsmuster zeigen kann. Eine multizentrische Verteilung, definiert als Abstand von mindestens 4 cm zwischen 2 Foci, wurde nur in einem von 60 Fällen beobachtet. Allerdings zeigten 30 intraduktale Karzinome (50 %) ein diskontinuierliches Wachstum. Eine solche multifokale Verteilung fand sich in der Mehrzahl der Low-grade-DCIS (70 %). Dagegen wiesen die High-grade-DCIS in nahezu allen Fällen ein kontinuierliches Wachstumsmuster auf (90 %). Die Intermediate-grade-DCIS zeigten keine Präferenz in ihrer Ausbreitung.

Bei 19 der 30 (63 %) DCIS mit diskontinuierlichem Wachstum betrug der Abstand zwischen den Foci weniger als 5 mm. In 25 der 30 Fälle (83 %) waren die Herde weniger als 1 cm voneinander entfernt. Insgesamt zeigten nur 8 % (5 von 60) aller untersuchten DCIS eine Lücke, die 1 cm überschritt.

Überträgt man diese Ergebnisse auf die Beurteilung der Resektionsränder, so lässt sich daraus ableiten, dass die Bestimmung des Resektionsrandsstatus theoretisch bei einem High-grade-DCIS zuverlässiger ist als bei einem Low-grade-DCIS. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Schnitttrand tatsächlich exakt zwischen 2 Foci gelegt wurde und hierdurch die vollständige Exstirpation der Läsion vorgetäuscht wird, gering, denn die Tumorherde sind gewöhnlich gleichmäßig verteilt und die Lücken zwischen 2 Foci schmal. Dennoch bieten diese Beobachtungen eine Erklärung für solche Fälle, die trotz vermeintlich freier Resektionsränder innerhalb kurzer Zeit rezidivieren. Bei einem Sicherheitsabstand von mehr als 1 mm werden noch in 43 % der Nachresektate bzw. sekundären Mastektomiepräparate Tumorresiduen gefunden. Die dreidimensionale Ausdehnung eines DCIS innerhalb des Milchgangsystems lässt sich nur näherungsweise durch die Einbettung des Gewebes mit Anfertigung von zweidimensionalen Schnittpräparaten darstellen. Selbst bei sorgfältiger, vollständiger Einbettung eines DCIS mit den zugehörigen Resektionsrändern wird das Gewebe üblicherweise nur in Intervallen von ca. 2–3 mm auf den Schnittpräparaten abgebildet und der Befall eines Resektionsrandes kann der Begutachtung in einzelnen Fällen entgehen. Die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Resektionsrand zu finden, wird durch die komplette Gewebseinbettung im Vergleich zur stichprobenartigen Gewebsentnahme um 30–50 % gesteigert. Unterschiede in der Art der Gewebepreparation beeinflussen die Verlaufsergebnisse bei DCIS nach

brusterhaltender Therapie signifikant (Page, DL et al. 1995; Sahoo, S et al. 2005). Das Rezidivrisiko hängt ab von der Größe, dem histologischen Grad und dem Abstand zum Resektionsrand (Virnig, BA et al. 2010). Wird die chirurgische Therapie mit einer postoperativen Bestrahlung kombiniert, scheint ein tumorfreier Abstand zum Resektionsrand von > 2 mm das Rezidivrisiko nicht mehr signifikant zu vermindern (Dunne, C et al. 2009).

#### 4.3.4. Prävention

Zur Verhinderung des invasiven Mammakarzinoms gibt es primäre und sekundäre Präventionsmaßnahmen. Die primäre medikamentöse Prävention ist eine Option für Frauen mit niedrigem und mittlerem Erkrankungsrisiko, die chirurgische Prävention eine Option für Frauen mit Hochrisiko-Erkrankungssituation (siehe Kapitel: Familiäres Mammakarzinom).

Die Studien zur medikamentösen Prävention für das Mammakarzinom waren primär nicht auf den Endpunkt einer Reduktion von präinvasiven Läsionen ausgerichtet, sondern auf eine mögliche Reduktion der Anzahl invasiver Mammakarzinome (Cuzick, J et al. 2003; Fisher, B et al. 2001b). Die zu diesem Thema bisher vorliegenden Daten gelten bislang nur für postmenopausale Frauen, für prämenopausale Frauen sind derzeit keine Daten verfügbar. Dennoch haben die Präventionsstudien für das invasive Mammakarzinom mit Tamoxifen gezeigt, dass auch die Inzidenz von präinvasiven Läsionen einschließlich DCIS signifikant reduziert werden konnte (Cuzick, J et al. 2003). Für das Raloxifen (MORE-Studie: Raloxifen versus Placebo; STAR-Studie: Raloxifen versus Tamoxifen) zeigte sich dieser präventive Vorteil nicht. Aktuellere prospektive Daten zeigen auch für den Aromatasehemmer Exemestan einen Effekt für die Reduktion präinvasiver Läsionen (MAB-3-Studie 2011) bei postmenopausalen Patientinnen.

#### 4.3.5. Therapieentscheidung und Optionen

Für die benignen und präkanzerösen Läsionen existieren lokale Behandlungskonzepte. Die Therapieentscheidung bzw. -empfehlung ist im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz zu treffen. Das radiologische Ausmaß der zu exzidierenden Läsionen, die histopathologischen und die anamnestischen Informationen sowie der persönliche Wunsch der Patientin sind die Basis der Entscheidung über die Therapie bzw. Nachkontrollen (Albert, US et al. 2008).

Die Therapieoptionen umfassen die therapeutische Exzision nach vorhergehender interventioneller radiologischer Diagnostik, die therapeutische Nachresektion nach offener, diagnostischer Exzision, die postoperative Radiotherapie und die medikamentöse Therapie. Operative Optionen sind brusterhaltende und ablativ Verfahren, ggf. in Kombination mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und primären oder sekundären plastisch rekonstruktiven Eingriffen.

Die Radiotherapie wird nur bei brusterhaltenden Verfahren eingesetzt oder bei (den sehr seltenen) Fällen von R1-Resektionen nach Mastektomie, wenn keine Nachresektion durchführbar ist.

Sofern eine adjuvante medikamentöse Therapie erfolgt, ist diese als endokrine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen durchzuführen (Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001a).

Ausreichende Daten für den Einsatz von GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen, für Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen oder für die Chemo- bzw. Antikörpertherapie sind nicht vorhanden.

Bei der Therapieentscheidung beziehungsweise -empfehlung sollten die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren bzw. ihrer Kombination detailliert dargestellt werden. Insbesondere der Unterschied zwischen lokalem nichtinvasivem Rezidiv, lokalem invasivem Karzinom, die mögliche Metastasierung und der Einfluss der verschiedenen Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben und mögliche Folgetherapien müssen der Patientin bei der Wahl der verschiedenen Verfahren in der Ersttherapie zur eigenständigen Entscheidungsfindung ausführlich dargestellt werden.

<b>Präinv-1</b>	<b>Therapeutisches Konzept bei präinvasiven Neoplasien</b>
	Das therapeutische Konzept bei präinvasiven Neoplasien soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.
<b>GCP</b>	(NCCN 2011)

Für das DCIS ist aufgrund seiner biologischen Heterogenität und der ungenügenden Datenlage weiterhin ungeklärt, bei welcher Patientinnengruppe eine alleinige operative Maßnahme ausreichend ist bzw. adjuvante Maßnahmen wie Strahlen- und Systemtherapie notwendig sind.

<b>Präinv-2</b>	<b>Therapeutisches Konzept bei präinvasiven Neoplasien</b>
	Bei der Behandlung einer Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ohne invasive Anteile sollen die Vor- und Nachteile verfügbarer Therapieformen bzw. deren Kombination erläutert werden. Dabei soll der relative und absolute Vorteil in Bezug auf die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und der fehlende Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)

Zur operativen Sanierung des DCIS ist entweder die Mastektomie oder auch eine brusterhaltende Maßnahme möglich. Die Mastektomie bietet die höchste Sicherheit in der lokalen Kontrolle (annähernd 100 %), darüber hinaus entfällt eine ergänzende Strahlen- oder Systemtherapie. Beim DCIS wird heute jedoch überwiegend ein brusterhaltendes Vorgehen angeboten, was allerdings mit einer gering erhöhten lokalen Rezidivrate verbunden ist. Diese kann durch adjuvante Maßnahmen wie zum

Beispiel Radiotherapie +/- Tamoxifen reduziert, aber nicht vollständig vermieden werden. Dabei sind die Effekte dieser adjuvanten Therapiemodalitäten auf die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit beim DCIS geringer als beim invasiven Karzinom. Im Einzelfall muss der absolute Benefit der adjuvanten Maßnahmen gegen deren Nebenwirkungen und Risiken abgewogen werden.

Histopathologische Studien zum Ausbreitungsmuster des DCIS zeigen, dass ein DCIS eine in der Regel (90 %) unizentrische, potenziell multifokale Läsion ist, die theoretisch durch eine alleinige Operation saniert werden könnte. Voraussetzung dafür wäre eine zielgerechte (segmental orientierte) therapeutische Operation mit ausreichenden Resektionsgrenzen (MacDonald, HR et al. 2006; Solin, LJ 2006).

In den derzeit verfügbaren prospektiv randomisierten Studien zum Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie beim brusterhaltend operierten DCIS (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Emdin, SO et al. 2006; Fisher, B et al. 1998; Julien, JP et al. 2000) wurde der aufwendige diagnostisch-therapeutische Algorithmus (Vergrößerungszielaufnahme, Messung der genauen histologischen Größenausdehnung des DCIS (nicht nur mammographische Ausdehnung), segmentale Operation, komplette Einbettung des DCIS mit sorgfältiger Untersuchung der Resektionsränder) nicht eingefordert, der für eine zielgerichtete und möglichst vollständige Entfernung der DCIS-Läsion erforderlich gewesen wäre.

Gleiches gilt für die bisher publizierten Studien zur alleinigen operativen Therapie des DCIS (Hughes, LL et al. 2009; Wong, JS et al. 2006).

Da bis heute keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen, die die Erkenntnisse der histopathologischen Grundlagenforschung systematisch in klinische Studien übertragen hätten, kann eine alleinige operative Therapie des DCIS derzeit nur in Einzelfällen nach ausführlicher Aufklärung der Patientin oder unter Studienbedingungen durchgeführt werden. Zurzeit können keine Kriterien für eine Niedrigrisikogruppe definiert werden, bei der auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann.

## 4.3.6. Therapieverfahren

### 4.3.6.1. Operation präinvasiver Läsionen

Präinvasive Läsionen sind überwiegend nicht palpabel. Ihre Entdeckung erfolgt in der Regel durch eine mammographisch gesteuerte interventionelle Abklärung (stereotaktisch gesteuerte Stanz-/Vakuumbiopsie) (Silverstein, MJ et al. 2005). In Ausnahmefällen (ungünstige Lage, technisch erschwerte Zugängigkeit) kann eine offene diagnostische Exzision nach Drahtmarkierung und mit intraoperativer Präparat-Radiographie zur Abklärung eines auffälligen Befundes in der Bildgebung durchgeführt werden. Für die Entscheidung des weiteren Procederes ist die Korrelation zwischen Bildgebung und histopathologischem Befund erforderlich.

Die LIN tritt fast immer ohne palpatorisches oder radiologisches Korrelat auf (außer bei Nekrosen und Verkalkung). Ihr Nachweis in der Stanz- oder Vakuumbiopsie stellt somit meist einen Zufallsbefund dar. Bei der interdisziplinären Abstimmung des weiteren Procederes ist die Korrelation zwischen Bildgebung und histopathologischem Befund

daher von besonderer Relevanz, denn es muss die Frage beantwortet werden, welche Läsion der suspekten Bildgebung zugrunde liegt. Die Nachweisrate von Karzinomen in Operationspräparaten nach Stanzbiopsie nach Diagnose einer LIN schwankt zwischen 0 und 61 % und liegt im Mittel bei 27 % (Hussain, M et al. 2011). Die zugrunde liegenden Studien zeigen eine große Variationsbreite in den angewandten Techniken (Bildgebung, Stanzbiopsie), ihrem Informationsgehalt zur pathologisch-histologischen Korrelation und der Indikationsstellung zur Operation. Die Interpretation dieser Daten im Hinblick auf ihre therapeutischen Konsequenzen ist uneinheitlich (Hussain, M et al. 2011; O'Malley, FP 2010).

Allgemeiner Konsens besteht, dass unter den folgenden Voraussetzungen eine Exzision erfolgen sollte:

- wenn eine weitere Läsion vorliegt, die eine OP-Indikation darstellt (z. B. ADH),
- wenn eine Diskordanz zwischen Bildgebung und histopathologischem Befund besteht,
- wenn ein assoziierter Herdbefund oder eine Architekturstörung vorliegt,
- wenn die Läsion Zeichen einer dukталen und lobulären Proliferation aufweist und sich nicht eindeutig zuordnen lässt,
- wenn eine pleomorphe LIN oder andere Variante der LIN vorliegt (LIN3).

Uneinheitlich wird die Frage beantwortet, ob unter bestimmten Voraussetzungen auf eine Exzision verzichtet werden kann. Aus Sicht vieler Experten ist dies dann möglich, wenn sich neben der LIN eine benigne (B2) histopathologische Läsion in der Stanz- oder Vakuumbiopsie findet, die die Bildgebung erklärt und ausreichend Material aus dem suspekten Areal gewonnen wurde (O'Malley, FP 2010).

Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos ist allerdings auf ein angemessenes Follow-up zu achten (O'Malley, FP 2010). Der Nachweis einer LIN in einem Operationspräparat ist in der Regel keine Indikation für eine weitere Exzision. Ausnahme ist laut aktueller WHO-Klassifikation (2003), wenn eine massive Azinuserweiterung oder die pleomorphe, Siegelringzell- oder nekrotische Variante der LIN unmittelbar am oder in der Nähe des Resektionsrandes nachgewiesen werden.

Der histologische Nachweis einer ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie stellt in der Regel eine Indikation zur Operation (offene diagnostische Exzision) dar. Mit einem Upgrade ist nach Vakuumbiopsie in 13–27 % der Fälle, nach Stanzbiopsie in bis zu 52 % zu rechnen (Heywang-Köbrunner, SH et al. 2010). Dabei wird meist ein DCIS gefunden, nur in seltenen Fällen ein invasives Karzinom.

Wird eine ADH in einem Exzidat nachgewiesen, so ist eine Nachresektion in jenen Fällen ratsam, wenn die ADH unmittelbar am Resektionsrand liegt und einen Grenzbefund zum DCIS darstellt.

Durch eine einfache Mastektomie wird die sicherste lokale Kontrolle beim DCIS gewährleistet. Aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils und der Einschränkung für die Lebensqualität wird bei günstiger Relation zwischen Ausdehnung der Läsion und der Brustgröße ein brusterhaltendes Verfahren empfohlen. Dabei wird eine segmental ausgerichtete Resektion mit präziser drei-dimensionaler Markierung des Präparates und Präparat-Radiographie empfohlen.

In einer Metaanalyse aus 22 retrospektiven Studien mit 4660 Patientinnen untersuchten Dunne et al. den Einfluss des Schnittrandes auf die Rezidivrate bei Frauen, die eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Tangentialfeldbestrahlung der Brust erhalten hatten. Danach war der Schnittrand (negativ vs. positiv, negativ vs. eng, negativ vs. unbekannt) ein wichtiger Prädiktor für ein lokales Rezidiv. Ein Schnittrand von 2 mm war dabei einem erweiterten Schnittrand gleichwertig. Wenngleich die Anzahl an Patientinnen mit weiteren Schnitträndern in dem untersuchten Kollektiv relativ gering war (> 5 mm: 154 Pat., 2 mm: 207 Pat.), liefert die Studie bei fehlenden prospektiven und randomisierten Daten derzeit die beste Evidenz für die empfohlene operative Radikalität des DCIS mit nachfolgender Bestrahlung. Daher sollte ein Schnittrand von 2 mm angestrebt werden. Bei geringeren Resektionsgrenzen (Ausnahme nach ventral bei subcorialer Präparation und dorsal bei miterfasster Faszie) sollte nachreseziert werden.

Für das brusterhaltende Verfahren beim DCIS sind Faktoren wie Alter (< 45 Jahre), befallene oder tumornahe Resektionsränder (nicht ventral beziehungsweise dorsal), positive Absetzungsränder und höhergradige Läsionen mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate verbunden (Bijker, N et al. 2001; Bijker, N et al. 2002; Chan, KC et al. 2001; Lebeau, A 2006; Vargas, C et al. 2005). Bei Vorliegen dieser Faktoren muss ein weiterführendes operatives Verfahren (z. B. Nachresektion, Mastektomie) diskutiert werden, die Strahlentherapie ist in diesen Fällen obligat.

Präinv-3	Operation
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Der Resektionsrand ist ein wichtiger prognostischer Faktor beim DCIS. Der tumorfreie Abstand zum Schnittrand soll mindestens 2 mm betragen, wenn eine postoperative Bestrahlungsbehandlung erfolgt.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Dunne, C et al. 2009; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Eine Axilladisektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Christiaens, M et al. 2007; NZGG 2009)

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist indiziert, wenn eine Mastektomie durchgeführt wird, oder große (axillanahe) Volumina reseziert werden, sodass im Falle einer unerwartet nachgewiesenen Invasion die sekundäre SLNB technisch nicht mehr möglich ist. Ferner kann sie ausnahmsweise erwogen werden, wenn invasive Anteile vermutet werden, um einen Zweiteingriff zu vermeiden (Kuehn, T et al. 2005; NICE 2009).

## 4.3.6.2. Strahlentherapie präinvasiver Läsionen

Präinv-4	Strahlentherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven, ohne dass ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden kann.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cutuli, B et al. 2002; Cuzick, J et al. 2011; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Emdin, SO et al. 2006; Holmberg, L et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die absolute Risikoreduktion der Lokalrezidivrate durch eine Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation von DCIS hängt von individuellen Faktoren ab.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Baxter, NN et al. 2005; Boyages, J et al. 1999; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cuzick, J et al. 2011; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Houghton, J et al. 2003; Omlin, A et al. 2006; Shelley, W et al. 2006; Smith, BD et al. 2006)

In einzelnen Studien wurden zwar Daten erhoben, die dafür sprechen, dass der Effekt einer Strahlenbehandlung bei brusterhaltender Operation von DCIS von individuellen Faktoren abhängt (Alter der Patientin, Ausdehnung des Tumors, Grading, operativem Vorgehen und Resektionsstatus) (Baxter, NN et al. 2005; Boyages, J et al. 1999; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Houghton, J et al. 2003; Omlin, A et al. 2006; Shelley, W et al. 2006; Smith, BD et al. 2006), allerdings war diese Abhängigkeit in der Metaanalyse der EBCTCG nur für das Alter signifikant (EBCTCG: Correa, C et al. 2010). Gemäß dieser Metaanalyse reduzierte die Radiotherapie das absolute 10-Jahres-Risiko für ein ipsilaterales Rezidiv (DCIS oder invasiv) insgesamt um 15,2 % (SE 1,6 %, 12,9 % vs. 28,1 %  $2p < 0,00001$ ) und war unabhängig vom Alter, der Ausdehnung der Operation, der Gabe von Tamoxifen, der Methode der Detektion, dem Resektionsrandstatus, der Fokalität, dem Grading, dem Vorhandensein von Komedonekrosen, der Architektur und der Tumorgroße wirksam. Die proportionale Reduktion ipsilateraler Rezidive war bei jüngeren Frauen signifikant höher als bei älteren ( $2p < 0,0004$ ; 10-year absolutes Risiko: 18,5 % vs. 29,1 % Alter < 50 Jahre, 10,8 % vs. 27,8 % Alter  $\geq 50$  Jahre), unterschied sich aber nicht signifikant für einen der übrigen Faktoren. Durch die Radiotherapie wurde das ipsilaterale absolute 10-Jahres-Rezidiv-Risiko sogar bei Frauen mit negativem Resektionsrandstatus und kleinen Low-Grade-Tumoren um 18 % gesenkt (SE 5,5, 12,1 % vs. 30,1 %,  $2p = 0,002$ ).

Bei ADH und LIN ist keine adjuvante Strahlentherapie indiziert.

Beim DCIS ist die adjuvante perkutane Strahlentherapie der gesamten verbliebenen Brust bei R0-Resektion nach brusterhaltender Operation oder bei R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion nach Mastektomie indiziert (Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Dunne, C et al. 2009; EBCTCG: Correa, C et al. 2010).

Erkenntnisse über den klinischen Nutzen einer Radiotherapie nach brusterhaltend erfolgter operativer Therapie basieren auf individuellen Patientinnendaten aus 4 randomisierten klinischen kontrollierten Studien (EORTC 10853, NSABP B-17, SweDICS,

UKCCCR/AZN) mit knapp 4000 Patientinnen: Die Strahlentherapie senkt die Rate an nichtinvasiven Brustrezidiven und invasiven Mammakarzinomen nach operativen Verfahren signifikant für postmenopausale Patientinnen stärker als für prämenopausale (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cutuli, B et al. 2002; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Holmberg, L et al. 2008; UKCCCR 2003). Durch eine postoperative Strahlentherapie wird die Rückfallrate für alle klinischen und histologischen Subtypen halbiert, sodass ein Verzicht auf eine Radiotherapie nur bei sehr geringem Rückfallrisiko oder dem Vorliegen anderer individueller Faktoren (hohes Alter, Komorbiditäten) gerechtfertigt scheint (Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Motwani, SB et al. 2011; Tunon-de-Lara, C et al. 2010). Junges Alter und befallene Schnittränder sind Prädiktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko, das bei dieser Subgruppe nach 10 Jahren bei > 20 % liegt (Bijker, N et al. 2010; EBCTCG: Correa, C et al. 2010). Die für eine Eradikation von postoperativ verbliebenen DCIS-Anteilen benötigte Strahlendosis ist noch nicht exakt bekannt; üblich ist zurzeit die Applikation von etwa 50 Gy in Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy.

Während für invasive Karzinome eine umschriebene Erhöhung der Gesamtdosis im Tumorbett durch eine Boost-Radiotherapie nach homogener Bestrahlung der verbliebenen Brust eine Steigerung der lokalen Tumorkontrolle bewirkt (siehe hierzu: Kapitel 4.6), ist dieser Effekt beim DCIS nicht vorhanden (Wai, ES et al. 2011). Eine Boost-RT wird daher nicht empfohlen. Durch eine zusätzliche Einnahme von Tamoxifen zur Radiotherapie kann die Rate der nichtinvasiven Lokalrezidive gesenkt werden, die der invasiven Karzinome bleibt unbeeinflusst (Cuzick, J et al. 2011).

Das Gesamtüberleben wird - bezogen auf eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren - durch die adjuvante Strahlentherapie nicht beeinflusst.

#### 4.3.6.3. Medikamentöse Therapie präinvasiver Läsionen

Präinv-5	Medikamentöse Therapie
	Tamoxifen kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko für ein DCIS senken. Ein Effekt auf das Überleben besteht nicht. Der adjuvante Einsatz von Tamoxifen soll nach Abwägen von Benefit und Nebenwirkungen individuell entschieden werden.
<b>GCP</b>	(Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001b; Houghton, J et al. 2003)

Für Patientinnen mit ADH oder LIN kann derzeit keine Empfehlung zur adjuvanten medikamentösen Therapie gegeben werden.

Für den Einsatz von Tamoxifen und Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie des DCIS wurden 2 prospektiv randomisierte Studien publiziert. In der NSABP-B-24-Studie (Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001b) wurden Patientinnen unabhängig von der Schnittrandsituation eingeschlossen (R0- und R1-Situation zugelassen). In dieser Studie konnte durch die Gabe von Tamoxifen in Kombination mit einer Strahlentherapie eine Reduktion der ipsi- und kontralateralen invasiven Karzinome um 5,2 % (von 13,4 % auf 8,2 %) erreicht werden. Im Gesamtüberleben wurde kein Unterschied beobachtet. In der Tamoxifengruppe wurde eine signifikant höhere Rate

an Nebenwirkungen in Bezug auf thromboembolische Ereignisse, Blutungsstörungen, Hitzewallungen, Flüssigkeitsretention und Ausfluss beobachtet.

In der vierarmigen englisch-australisch-neuseeländischen Studie (Houghton, J et al. 2003) wurden Patientinnen untersucht, die einen freien Schnittrand von mindestens 1 mm aufwiesen. Auch in dieser Studie konnte durch Tamoxifen eine Reduktion der ipsilateralen präinvasiven Rezidive, nicht jedoch der invasiven Rezidive erreicht werden. Die Gesamtrate an „breast cancer related events“ wurde um 7,1 % (von 26,1 auf 19,0 % gesenkt). Durch die UK/ANZ DCIS Studie (R0 operierte DCIS) konnte gezeigt werden, dass Tamoxifen allein oder in Kombination mit Strahlentherapie das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko für ein DCIS um 4,5 % (von 14,2 % auf 9,7 %) senkt (Cuzick, J et al. 2011).

Bei jungen Patientinnen und G3-Tumoren kann der Einsatz von Tamoxifen sinnvoll sein, da das Auftreten von Rezidiven offenbar vom Alter und vom Grading abhängt.

Für den Einsatz von Aromataseinhibitoren bei diesen Läsionen sind derzeit keine Daten verfügbar.

#### **4.3.7. Behandlung, Betreuung und Begleitung**

Bildgebende Kontrolluntersuchungen sowie Betreuung und Begleitung von Patientinnen mit präinvasiven Neoplasien müssen individuell festgelegt werden. Je höher das Rezidivrisiko ist, umso engermaschiger müssen diese durchgeführt werden. Die Nachsorge umfasst selbstverständlich neben der Bildgebung Mammographie, Sonographie und MRT die Tastuntersuchung der Brust oder Thoraxwand und die regelmäßige Kontrolle der nicht befallenen kontralateralen Seite. Alle in der Bildgebung auffallenden Befunde müssen histologisch abgeklärt werden.

#### **4.3.8. Präinvasives Rezidiv bzw. invasives Mammakarzinom**

Sowohl nach präinvasiven Läsionen als auch nach einem DCIS können nichtinvasive Rezidive und invasive Mammakarzinome auftreten. Hierbei kann es sich im Einzelfall um ein Lokalrezidiv oder um ein metachron entstandenes De-novo-Karzinom handeln.

Bei erneuter Diagnose einer ADH oder LIN in der voroperierten Brust kann, bei ausreichendem Brustvolumen, nochmalig organerhaltend operiert werden.

Beim Rezidiv eines DCIS ist die Art der Vorbehandlung mit in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

Im Einzelfall muss entschieden werden, ob ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen auch nach Brusterhalt und Strahlentherapie möglich ist. Alternativ bleibt nur die Mastektomie.

## Literatur

- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Baxter N. N., Virnig B. A., Durham S. B., Tuttle T. M. Radiation after lumpectomy for DCIS to reduce the risk of invasive breast cancer: a population-based study [Meeting Abstracts]. *J Clin Oncol* 2005;(23):516.
- Bijker N., Meijnen P., Peterse J. L., Bogaerts J., Van Hoorebeeck, I, Julien J. P., Gennaro M., Rouanet P., Avril A., Fentiman I. S., Bartelink H., Rutgers E. J. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3381-3387.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2263-2271.
- Bijker N., Peterse J. L., Fentiman I. S., Julien J. P., Hart A. A., Avril A., Cataliotti L., Rutgers E. J. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. *Br J Cancer* 2002; 87(6):615-620.
- Bijker N., van Tienhoven G. Local and systemic outcomes in DCIS based on tumor and patient characteristics: the radiation oncologist's perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010(41):178-180.
- Boyages J., Delaney G., Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85(3):616-628.
- Burstein H. J., Polyak K., Wong J. S., Lester S. C., Kaelin C. M. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350(14):1430-1441.
- Chan K. C., Knox W. F., Sinha G., Gandhi A., Barr L., Baildam A. D., Bundred N. J. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2001; 91(1):9-16.
- Christiaens, M., Vlayen, J., and Gailly, J. Scientific support of the College of Oncology: a national clinical practice guideline for breast cancer. KCE Report 63A, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brüssel. 2007.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
- Cochrane: Goodwin A., Parker S., Ghersi D., Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000563.
- Cutuli B., Cohen-Solal-le Nir C., de Lafontan B., Mignotte H., Fichet V., Fay R., Servent V., Giard S., Charra-Brunaud C., Lemanski C., Auvray H., Jacquot S., Charpentier J. C. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4):868-879.
- Cuzick J., Powles T., Veronesi U., Forbes J., Edwards R., Ashley S., Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361(9354):296-300.
- Cuzick J., Sestak I., Pinder S. E., Ellis I. O., Forsyth S., Bundred N. J., Forbes J. F., Bishop H., Fentiman I. S., George W. D. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1):21-29.
- Dunne C., Burke J. P., Morrow M., Kell M. R. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(10):1615-1620.

- EBCTCG: Correa C., McGale P., Taylor C., Wang Y., Clarke M., Davies C., Peto R., Bijker N., Solin L., Darby S. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010(41):162-177.
- EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - non-operative diagnosis, chap. 6, in *European guidelines for quality assurance in mammography screening*, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities 2001;159-172. [DKG-N]
- Emdin S. O., Granstrand B., Ringberg A., Sandelin K., Arnesson L. G., Nordgren H., Anderson H., Garmo H., Holmberg L., Wallgren A. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45(5):536-543.
- Faverly D. R., Burgers L., Bult P., Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3):193-198.
- Fisher B., Anderson S., Tan-Chiu E., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Dimitrov N. V., Atkins J. N., Abramson N., Merajver S., Romond E. H., Kardinal C. G., Shibata H. R., Margolese R. G., Farrar W. B. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001a; 19(4):931-942.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Mamounas E., Costantino J., Poller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Deutsch M., Margolese R., Dimitrov N., Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2):441-452.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Mamounas E., Smith R., Begovic M., Dimitrov N. V., Margolese R. G., Kardinal C. G., Kavanah M. T., Fehrenbacher L., Oishi R. H. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9169):1993-2000.
- Fisher B., Land S., Mamounas E., Dignam J., Fisher E. R., Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001b; 28(4):400-418.
- Hartmann L. C., Sellers T. A., Frost M. H., Lingle W. L., Degnim A. C., Ghosh K., Vierkant R. A., Maloney S. D., Pankratz V. S., Hillman D. W., Suman V. J., Johnson J., Blake C., Tlsty T., Vachon C. M., Melton L. J., III, Visscher D. W. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(3):229-237.
- Heywang-Köbrunner S. H., Nährungs J., Hacker A., Sedlacek S., Höfler H. B3 Lesions: Radiological Assessment and Multi-Disciplinary Aspects. *Breast Care* 2010; 5(4):209-217.
- Holmberg L., Garmo H., Granstrand B., Ringberg A., Arnesson L. G., Sandelin K., Karlsson P., Anderson H., Emdin S. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1247-1252.
- Houghton J., George W. D., Cuzick J., Duggan C., Fentiman I. S., Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9378):95-102.
- Hughes L. L., Wang M., Page D. L., Gray R., Solin L. J., Davidson N. E., Lowen M. A., Ingle J. N., Recht A., Wood W. C. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5319-5324.
- Hussain M., Cunnick G. H. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(4):279-289.
- Julien J. P., Bijker N., Fentiman I. S., Peterse J. L., Delledonne V., Rouanet P., Avril A., Sylvester R., Mignolet F., Bartelink H., van Dongen J. A. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000; 355(9203):528-533.
- Kuehn T., Bembek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3):451-461.

- Lagios MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: how to derive optimal data from the pathologic examination. In: Silverstein M.J., editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 207-221.
- Lakhani S. R. In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. *Lancet* 2003; 361(9352):96.
- Lebeau A. Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. *Pathologie* 2006; 27(5):326-336.
- MacDonald H. R., Silverstein M. J., Lee L. A., Ye W., Sanghavi P., Holmes D. R., Silberman H., Lagios M. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006; 192(4):420-422.
- Maxwell A. J., Hanson I. M., Sutton C. J., Fitzgerald J., Pearson J. M. A study of breast cancers detected in the incident round of the UK NHS Breast Screening Programme: the importance of early detection and treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast* 2001; 10(5):392-398.
- Motwani S. B., Goyal S., Moran M. S., Chhabra A., Haffty B. G. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG study 5194. *Cancer* 2011; 117(6):1156-1162.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Malley F. P. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol* 2010; 23 Suppl 2:S14-S25.
- Omlin A., Amichetti M., Azria D., Cole B. F., Fournier P., Poortmans P., Naehrig D., Miller R. C., Krengli M., Gutierrez Miguelez C., Morgan D., Goldberg H., Scandolaro L., Gastelblum P., Ozsahin M., Dohr D., Christie D., Oppitz U., Abacioglu U., Gruber G. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006; 7(8):652-656.
- Page D. L., Lagios M. D. Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1995; 75(6):1219-1222.
- Page D. L., Schuyler P. A., Dupont W. D., Jensen R. A., Plummer W. D., Jr., Simpson J. F. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9352):125-129.
- Sahoo S., Recant W. M., Jaskowiak N., Tong L., Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J* 2005; 11(4):242-247.
- Sanders M. E., Schuyler P. A., Dupont W. D., Page D. L. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103(12):2481-2484.
- Shelley, W., McCready, D., Holloway, C., Trudeau, M., Sinclair, S., and the Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast: a clinical practice guideline. 2006.
- Silverstein M. J., Lagios M. D., Recht A., Allred D. C., Harms S. E., Holland R., Holmes D. R., Hughes L. L., Jackman R. J., Julian T. B., Kuerer H. M., Mabry H. C., McCready D. R., McMasters K. M., Page D. L., Parker S. H., Pass H. A., Pegram M., Rubin E., Stavros A. T., Tripathy D., Vicini F., Whitworth P. W. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005; 201(4):586-597.
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345(8958):1154-1157.

- Singletary S. E., Allred C., Ashley P., Bassett L. W., Berry D., Bland K. I., Borgen P. I., Clark G., Edge S. B., Hayes D. F., Hughes L. L., Hutter R. V., Morrow M., Page D. L., Recht A., Theriault R. L., Thor A., Weaver D. L., Wieand H. S., Greene F. L. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-3636.
- Smith B. D., Haffty B. G., Buchholz T. A., Smith G. L., Galusha D. H., Bekelman J. E., Gross C. P. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18):1302-1310.
- Solin L. J. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast? *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1017-1019.
- Tunon-de-Lara C., Lemanski C., Cohen-Solal-Le-Nir C., de Lafontan B., Charra-Brunaud C., Gonzague-Casabianca L., Mignotte H., Fondrinier E., Giard S., Quetin P., Auvray H., Cutuli B. Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(12):1165-1171.
- UKCCR. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;(362):95-102.
- Vargas C., Kestin L., Go N., Krauss D., Chen P., Goldstein N., Martinez A., Vicini F. A. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5):1514-1521.
- Virnig B. A., Tuttle T. M., Shamliyan T., Kane R. L. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3):170-178.
- Wai E. S., Lesperance M. L., Alexander C. S., Truong P. T., Culp M., Moccia P., Lindquist J. F., Olivetto I. A. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2011; 117(1):54-62.
- WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- Wong J. S., Kaelin C. M., Troyan S. L., Gadd M. A., Gelman R., Lester S. C., Schnitt S. J., Sgroi D. C., Silver B. J., Harris J. R., Smith B. L. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1031-1036.

## 4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms

### 4.4.1. Generelle Empfehlung

Operativ-1	Tumorresektion
	a. Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).
<b>GCP</b>	(Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996)
	b. Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. knapp vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Houssami, N et al. 2010)

Operativ-2	Minimaler Sicherheitsabstand
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Aus diesem Grunde soll beim invasiven Mammakarzinom der minimale Sicherheitsabstand zwischen Tumor (invasives Karzinom und begleitendes DCIS) und Schnittrand mindestens 1 mm betragen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Houssami, N et al. 2010; NZGG 2009)

Die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen ist Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko. Dabei sichert ein freier Resektionsrand wegen des gelegentlich okkulten, multifokalen Wachstums vieler Karzinome und der methodischen Limitierung der histopathologischen Schnittrandbeurteilung nicht immer die komplette Entfernung eines mikroskopischen Tumorrestes. Zurzeit wird eine Tumorresektion invasiver Läsionen, auch bei begleitendem DCIS, als ausreichend erachtet, wenn ein Sicherheitsabstand von 1 mm und mehr an tumorfreiem Gewebe vorliegt.

Nach einer Metaanalyse aus 21 Studien mit 14 571 Patientinnen (Houssami, N et al. 2010) beeinflusst der Schnittrand auch unter Berücksichtigung von adjuvanten Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, endokrine Systemtherapie, Strahlentherapie einschließlich Boost) das lokale Rezidivrisiko beim invasiven Mammakarzinom. Patientinnen mit sicher negativen Schnitträndern zeigen dabei weniger Rezidive als Patientinnen mit knappen bzw. positiven Absetzungsrändern. Bei sicher negativen Schnittgrenzen wird die Rezidivrate nicht durch eine Erweiterung der Resektion

reduziert. Die Autoren dieser aktuellen und methodisch hochwertigen Aufarbeitung der Schnittrandproblematik folgern, dass ein minimaler Absetzungsrand von 1 mm als Empfehlung für eine ausreichende operative Sanierung des invasiven Mammakarzinoms angesehen werden kann.

Der Effekt einer Nachresektion bei einer R0-Resektion (< 1 mm) wurde bisher nicht prospektiv untersucht. Da die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv nicht nur vom freien Schnittrand, sondern auch von der Tumorbiologie und der begleitenden adjuvanten Therapie abhängt, muss über die Indikation zu einer Nachresektion bei Patientinnen mit engen Schnittgrenzen individuell entschieden werden. Eventuelle Risiken müssen mit der Patientin besprochen werden.

Bei extensiver intraduktaler Komponente kann ggf. ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll sein.

Auch die adjuvante Strahlen- und Systemtherapie haben einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Voraussetzung für deren lokale Wirksamkeit ist jedoch die R0-Resektion. So sind die positiven Effekte der Boostbestrahlung des Tumorbettes nach brusterhaltender Operation bezüglich der Lokalrezidivrate nur zu erkennen, wenn eine R0-Resektion durchgeführt wurde (Jones, HA et al. 2009). Der Einfluss einer adjuvanten Therapie und biologischer Faktoren wie Alter der Patientin und Differenzierungsgrad des Tumors auf die Lokalrezidivrate ist insbesondere bei einer R1-Resektion unklar. Bisher verfügbare Daten stammen aus überwiegend retrospektiven Studien mit kleinen Kollektiven.

Grundsätzlich sind die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Resektionsränder sowie die Angabe des minimalen Sicherheitsabstandes unter Berücksichtigung der Topographie und des Tumortyps (DCIS oder invasiv) eine unabdingbare Voraussetzung für die Qualitätssicherung der brusterhaltenden Therapie. Die Absetzungsränder müssen hierzu eindeutig markiert werden (z. B. Fadenmarkierung), um bei Bedarf eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen. Das Tumorbett sollte mit (Titan)Clips intraoperativ markiert werden, um eine zielgenaue Boost-Bestrahlung zu ermöglichen (Vermeidung des „geographic miss“).

## Literatur

- Blichert-Toft M., Smola M. G., Cataliotti L., O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1):101-109.
- Houssami N., Macaskill P., Marinovich M. L., Dixon J. M., Irwig L., Brennan M. E., Solin L. J. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(18):3219-3232.
- Jones H. A., Antonini N., Hart A. A., Peterse J. L., Horiot J. C., Collin F., Poortmans P. M., Oei S. B., Collette L., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Schinagl D. A., Warlam-Rodenhuis C. C., Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):4939-4947.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Renton S. C., Gazet J. C., Ford H. T., Corbishley C., Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(1):17-22.

#### 4.4.2. Brusterhaltende Therapie

Randomisierte klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt.

Operativ-3	Brusterhaltende Therapie
	a. Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1995; Fisher, B et al. 2001; Veronesi, U et al. 2002; Wald, NJ et al. 1995; Weaver, DL et al. 2000)
	b. Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.
<b>GCP</b>	(NZGG 2009)

Indikationen zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms sind:

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS, vgl. Kapitel 4.3)
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgöße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Die Resektionsränder sollten bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sein (Renton, SC et al. 1996). Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand sollte 1 mm oder mehr für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente betragen (Houssami, N et al. 2010; Morrow, M et al. 1995; Schnitt, SJ et al. 1994). Von einer brusterhaltenden Therapie sollte Abstand genommen werden bei:

- Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms (bisher keine ausreichende Datenlage, keine Aussage zu kosmetisch akzeptablen Ergebnissen)
- inflammatorischem Mammakarzinom
- ungünstigem Tumor-Brust-Größenverhältnis
- keine Resektion in sano erreichbar trotz Nachresektion
- Nachbestrahlung technisch nicht möglich (Armabduktion eingeschränkt)
- Ablehnung der Bestrahlung durch die Patientin

In diesen Fällen wird eine primäre Mastektomie erforderlich.

Auch der Wunsch der Patientin mittels Mastektomie operiert zu werden, muss befolgt werden. Zu beachten ist, dass bei Patientinnen unter 40 Jahren mit einem gering differenzierten Mammakarzinom und nicht ausreichender adjuvanter systemischer und Strahlentherapie ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv nach BET besteht (Jaeger K et al. 2000).

Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, muss sie durch eine bildgebungsgesteuerte Markierung, wie zum Beispiel eine Drahtmarkierung, lokalisiert und entsprechend dieser Markierung exstirpiert werden (Blamey, RW 1998; Blichert-Toft, M et al. 1998; O'Higgins, N et al. 1998). Das entnommene Gewebe ist durch das gleiche bildgebende Verfahren, das zur Markierung gedient hat, auf Vollständigkeit zu überprüfen. Eine zusätzliche postoperative mammographische bzw. sonographische Kontrolle kann die Vollständigkeit des exstirpierten Befundes bestätigen.

Das Tumorbett sollte für die spätere Boost-Bestrahlung mit Clips versehen werden, um eine korrekte Applikation der Boost-Bestrahlung auch nach intramammären Verschiebeplastiken zu ermöglichen (Bartelink, H et al. 2007; Jones, HA et al. 2009).

Für die Defektdeckung mit ortsständigem Gewebe nach brusterhaltender Operation können verschiedene operative Methoden im Rahmen onkoplastischer Therapiekonzepte angewendet werden (z. B. tumorlageadaptierte Reduktion oder Rotationslappen) (z. B. Hoffmann, J et al. 2009).

## Literatur

- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W. J., Oei S. B., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-3265.
- Blamey R. W. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(6):464-476.
- Blichert-Toft M., Smola M. G., Cataliotti L., O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1):101-109.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(22):1444-1455.
- Fisher B., Anderson S., Tan-Chiu E., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Dimitrov N. V., Atkins J. N., Abramson N., Merajver S., Romond E. H., Kardinal C. G., Shibata H. R., Margolese R. G., Farrar W. B. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):931-942.
- Hoffmann J., Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer* 2009; 9:108-117.
- Houssami N., Macaskill P., Marinovich M. L., Dixon J. M., Irwig L., Brennan M. E., Solin L. J. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(18):3219-3232.
- Jaeger K, Rudde-Teufel C, Ladra J. Fehler und Gefahren bei der brusterhaltenden Therapie. *Chir AZ* 2000; 1:130-134.

- Jones H. A., Antonini N., Hart A. A., Peterse J. L., Horiot J. C., Collin F., Poortmans P. M., Oei S. B., Collette L., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Schinagl D. A., Warlam-Rodenhuis C. C., Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):4939-4947.
- Morrow M., Harris J. R., Schnitt S. J. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(22):1669-1673.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Mattheiem W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2):96-98.
- Renton S. C., Gazet J. C., Ford H. T., Corbishley C., Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(1):17-22.
- Schnitt S. J., Abner A., Gelman R., Connolly J. L., Recht A., Duda R. B., Eberlein T. J., Mayzel K., Silver B., Harris J. R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6):1746-1751.
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., Greco M., Saccozzi R., Luini A., Aguilar M., Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1227-1232.
- Wald N. J., Murphy P., Major P., Parkes C., Townsend J., Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311(7014):1189-1193.
- Weaver D. L., Krag D. N., Ashikaga T., Harlow S. P., O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88(5):1099-1107.

### 4.4.3. Mastektomie

Operativ-4	Modifiziert radikale Mastektomie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ</li> <li>• Multizentrität</li> <li>• inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion</li> <li>• inflammatorisches Mammakarzinom (auch nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie)</li> <li>• voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie</li> <li>• Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie</li> <li>• Wunsch der aufgeklärten Patientin</li> </ul>
Level of Evidence <b>2b</b>	(Fisher, B et al. 1994; NZGG 2009; Voogd, AC et al. 2001)

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist bzw. die Tumorgößenausdehnung und damit das Rezidivrisiko erhöht sind. Die Schnittführung sollte spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen. Das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie werden entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten. Hautsparende Mastektomieformen wurden bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien mit der modifizierten radikalen Mastektomie verglichen, zeigen aber in Langzeitstudien und Metaanalysen vergleichbare Rezidivraten. Voraussetzung ist wahrscheinlich die histopathologisch nachgewiesene Tumorresektion in sano, d. h. die Entfernung des gesamten Drüsenkörpers (soweit möglich).

## Literatur

- Fisher B., Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. World J Surg 1994; 18(1):63-69.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Voogd A. C., Nielsen M., Peterse J. L., Blichert-Toft M., Bartelink H., Overgaard M., van Tienhoven G., Andersen K. W., Sylvester R. J., van Dongen J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19(6):1688-1697.

#### 4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Operativ-5	Brustrekonstruktion
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Jede Patientin, bei der eine Mastektomie durchgeführt werden soll, soll über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte ein Kontakt zu Betroffenen bzw. Selbsthilfegruppen oder Selbsthilfeorganisationen angeboten werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Lanitis, S et al. 2010; NICE 2009; Potter, S et al. 2011)

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben (Lanitis, S et al. 2010; Potter, S et al. 2011; SIGN 2005). Die Datenlage ist jedoch aufgrund fehlender randomisierter Studien nicht ausreichend.

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder im Intervall möglich. Sie dienen zum einen der Defektdeckung und/oder dem Volumenersatz, zum anderen auch der Erfüllung des Wunsches der Patientin nach Wiederherstellung ihrer körperlichen Integrität.

Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen (Audretsch, W et al. 1998). Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen wünschen sich allerdings nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können. Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin infrage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab und ob eine Strahlentherapie geplant oder früher erfolgt ist. Nach vorausgegangener Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist (Calabrese, C et al. 2001). Falls vor einer geplanten Strahlentherapie ein Gewebeexpander bereits implantiert worden war, soll dieser zunächst komplett gefüllt und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann zu entscheiden, ob eine definitive Prothesenimplantation oder aber eine Lappentransposition das bessere Ergebnis bringen können (Bohmert, H et al. 1997; Kroll, S et al. 1999; Krupp, SH 1994). Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symmetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung (z. B. Hoffmann, J et al. 2009).

Die Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion sind in Anhang 8.2.1 (S3 Leitlinie Mammakarzinom 2004), die Klassifikation der Eingriffe in 8.2.2 (Hoffmann, J et al. 2009) dargestellt.

## Literatur

- Audretsch W, Rezai M, Kolotas Ch, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspectives in Plast Surg* 1998; 11:1.
- Bohmert H, Gabka CJ e. *Plastic and reconstructive surgery of the breast*. Thieme, Stuttgart New York 1997.
- Calabrese C, Distante V, Orzalesi L, et al. Immediate reconstruction with mammoplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. *Focus Rec Breast Cancer Surg, Osp Ital Chir* 2001; 7:38-46.
- Hoffmann J., Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer* 2009; 9:108-117.
- Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Rob GL. Local Recurrence Risk after Skin-Sparing and Conventional Mastectomy: a 6-Year Follow-Up. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 104:2:421-425.
- Krupp S Hrsg. *Plastische Chirurgie*. Ecomed, Landsberg 1994.
- Lanitis S., Tekkis P. P., Sgourakis G., Dimopoulos N., Al Mufti R., Hadjiminas D. J. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251(4):632-639.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Potter S., Brigid A., Whiting P. F., Cawthorn S. J., Avery K. N., Donovan J. L., Blazeby J. M. Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(1):31-46.
- S3 Leitlinie Mammakarzinom. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. München: Zuckschwerdt-Verlag, 2004.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.

### 4.4.5. Operative Therapie der Axilla

Operativ-6	Operative Therapie der Axilla
	a. Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mithilfe der Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLNB) erfolgen.
<b>GCP</b>	(Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; NICE 2009; NZGG 2009)
	b. Die SLNB ist bei SLN-negativen Patientinnen hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit der Axilladisektion.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Krag, DN et al. 2010; NZGG 2009)
	c. Die Morbidität nach SLNB ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Fleissig, A et al. 2006; Mansel, RE et al. 2006; NICE 2009; Veronesi, U et al. 2003)
	d. Bei Patientinnen, bei denen kein SLN detektiert wird, soll eine Axilladisektion durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Bei Patientinnen, die einen positiven SLN (Makrometastase) aufweisen, ist in der Regel eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II indiziert.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NZGG 2009)
	f. Für Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentielle Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, besteht die Option, auf eine Axilladisektion zu verzichten.
<b>GCP</b>	(Giuliano, AE et al. 2010)

	g. Dieses Vorgehen setzt eine umfassende Patienteninformation und -aufklärung voraus. Die Prozess- und Ergebnisqualität sollen im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen prospektiv evaluiert werden.
<b>GCP</b>	
	h. Bei ausschließlicher Mikrometastasierung kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden.
<b>GCP</b>	

<b>Operativ-7</b>	<b>Entfernung der Sentinel-Lymphknoten</b>
	Wenn die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens durchgeführt wird, sollen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.
<b>GCP</b>	(Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; NICE 2009)

Die Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) ist eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom. Das Verfahren dient der Identifikation von nodal-negativen Patientinnen, die keine weitere lokale Therapie im Bereich der Lymphabflussgebiete benötigen.

Unter der Voraussetzung einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung weist die SLNB eine hohe Staginggenauigkeit (Bergkvist, L et al. 2001; Kim, T et al. 2006; Krag, D et al. 1998; Kuehn, T et al. 2004; Tafra, L et al. 2001) und eine erheblich reduzierte Schulter-Arm-Morbidität auf (Fleissig, A et al. 2006; Veronesi, U et al. 2003). Die SLNB geht mit einer sicheren lokalen Kontrolle (axilläre Rezidive < 1 %) einher (Palesty, JA et al. 2006; Smidt, ML et al. 2005; Veronesi, U et al. 2005a; Zavagno, G et al. 2005).

Die SLNB ist bei allen Patientinnen indiziert, die einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen und für die ein axilläres Staging erforderlich ist (Gartlehner, G et al. 2011).

Die SLNB ist bei klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung und tumordurchsetzte Lymphknoten nicht indiziert (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005). Um präoperativ zu klären, ob tatsächlich eine Lymphknotenmetastasierung bei klinisch und/oder sonographisch auffälligen Lymphknoten vorliegt, können eine ultraschallgestützte FNA oder eine Biopsie der verdächtigen Lymphknoten hilfreich sein. Der histologische Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung schließt die Anwendung der Sentinel-Node-Biopsie aus.

Die SLNB nach neoadjuvanter Chemotherapie wird nicht empfohlen (Bauerfeind, I et al. 2007; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005). Dies gilt insbesondere für Patientinnen, die vor der Chemotherapie suspekte Lymphknoten aufweisen. Die Teilnahme an klinischen Studien wird empfohlen.

Bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Tumorbefall der Axilla ist die operative Entfernung der axillären Lymphknoten in der Regel indiziert. Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus liefern die Anzahl befallener Lymphknoten bzw. das Verhältnis befallener zu untersuchter Lymphknoten ggf. Informationen für die Auswahl der nachfolgenden antineoplastischen Systemtherapie.

Eine randomisierte Studie der American College of Surgeons Oncology Group (ASOG 2011-Studie (Giuliano, AE et al. 2010)) untersuchte bei Patientinnen mit T1- und T2-Tumoren und 1–2 positiven SLN, bei denen eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender perkutaner Radiotherapie der gesamten betroffenen Brust über tangentiale Bestrahlungsfelder (WBI) erfolgte, die klinischen Auswirkungen eines Verzichts auf die Axilladisektion, insbesondere im Hinblick auf die lokoregionale Tumorkontrolle. Es ergab sich diesbezüglich kein Vorteil durch eine Axilladisektion bei positivem SLN und führte zur Option eines Verzichts auf eine Axilladisektion – unter Berücksichtigung der dann genannten Ausgangsbedingungen. Das Risiko, dass irrtümlich nicht korrekte Schlussfolgerungen aus dieser Studie abgeleitet wurden, wurde in einer Evidenzrecherche allerdings als „unklar“ eingestuft (Gartlehner, G et al. 2011).

In weiteren randomisierten Studien wurde der klinische Wert einer Disektion axillärer oder weiterer regionaler Lymphknoten bei unterschiedlichen Patientinnenkollektiven mit niedrigem Risikoprofil untersucht (Fisher, B et al. 2002; Martelli, G et al. 2005; Rudenstam, CM et al. 2006; Veronesi, U et al. 1999; Veronesi, U et al. 2005b). Hierbei war eine Axilladisektion ebenfalls nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Wichtig ist zu wissen, dass außer in der NSABP-B-04-Studie in den o. a. Studien generell eine Tangentialfeldbestrahlung der Brust und somit eine Teilbestrahlung der Axilla (zumindest in Level I) erfolgte. Außerdem wurde zum Teil zusätzlich in Subkollektiven eine gezielte Strahlentherapie der Axilla durchgeführt (Veronesi, U et al. 2005b). Die NSABP-B-04-Studie ist somit die einzige verfügbare Studie, in der bei positiver Axilla keine weitere Therapie (d.h. keine OP, keine Systemtherapie und auch keine Radiotherapie) erfolgte. In dieser Studie hatten im axillär operierten Kollektiv 38 % der Patientinnen histologisch Lymphknotenmetastasen. Im nicht behandelten Kollektiv wurden 19 % wegen axillärer Rezidive nachoperiert. Dies erlaubt den Schluss, dass bei unbehandelter Axilla tumorbehaftete Lymphknoten nur in etwa 50 % der Fälle klinisch apparent werden. Es ist somit nicht geklärt, welchen Einfluss die Strahlentherapie auf das axilläre Rezidivrisiko bei befallenen Sentinel-Lymphknoten und Verzicht auf eine Axilladisektion hat und welches Therapieverfahren am ehesten geeignet ist, das regionale Rezidivrisiko mit den geringsten Nebenwirkungen bzw. Spätfolgen zu mindern.

Diese Studienergebnisse begründen die Annahme, dass positive (lokoregionale) Lymphknoten wahrscheinlich ein geringes Metastasierungspotenzial haben (Engel, J et al. 2011). Diese These bedarf jedoch der klinischen Bestätigung. Durch die vorliegenden Daten ergibt sich die Option, in einem ausgesuchten Patientinnenkollektiv bei positivem SLN auf eine Axilladisektion zu verzichten. Dies betrifft insbesondere Patientinnen, bei denen bei Erweiterung des operativen Vorgehens keine zusätzlich befallenen Lymphknoten erwartet werden. Hierbei ist

jedoch herauszustellen, dass eine Patientinnengruppe, bei der auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann, bisher nicht ausreichend definiert ist.

Positive Prognosefaktoren oder Mikrometastasen in SLN oder die Relation betroffener zur Gesamtzahl der markierten bzw. untersuchten negativen Lymphknoten können als Entscheidungskriterien zugunsten oder gegen eine Axilladisektion herangezogen werden. Dabei kann die Verwendung von Nomogrammen hilfreich sein (Van Zee, KJ et al. 2003).

Patientinnen mit einem T1- oder T2-Tumor und 1–2 positiven SLN kann der Verzicht auf eine Axilladisektion bei brusterhaltender Therapie angeboten werden, sofern diese auf die derzeit bestehende Datenlage aufmerksam gemacht werden.

Zu beachten ist, dass es bei der adjuvanten Bestrahlung der Brust über die typischerweise eingesetzten tangentialen Gegenfelder fast immer zu einer unbeabsichtigten Bestrahlung der unteren Anteile des axillären Lymphabflusses mit einer tumorwirksamen Dosis kommt (Haffty, BG et al. 2011; van Wely, BJ et al. 2011).

Ein Ersatz der Axilladisektion durch eine Radiotherapie der Axilla als eigenem Zielgebiet ist hierzu nach derzeitigem Wissensstand nicht indiziert.

Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten oder bei denen auf eine postoperative Radiotherapie der betroffenen Brust verzichtet wird, sind keine Kandidatinnen für einen Verzicht auf die Axilladisektion. Dies gilt auch für Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhalten.

Ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention kann in Ausnahmesituationen (z. B. hohes Alter, Multimorbidität u.a.m.) erwogen werden (Fisher, B et al. 2002; Rudenstam, CM et al. 2006; Veronesi, U et al. 2005b). Bei Patientinnen im Stadium einer Fernmetastasierung (M1) ist ein axilläres Staging nicht indiziert.

Aufgrund der noch nicht ausreichend vorliegenden Informationen werden die Durchführung von klinischen Studien zu dieser Fragestellung und die Ermunterung geeigneter Patientinnen, sich hieran zu beteiligen, ausdrücklich unterstützt.

## Literatur

- Bauerfeind I., Kuehn T. Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67(1):22-27.
- Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88(12):1644-1648.
- Engel J., Emeny R. T., Holzel D. Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2011.
- Fisher B., Jeong J. H., Anderson S., Bryant J., Fisher E. R., Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347(8):567-575.
- Fleissig A., Fallowfield L. J., Langridge C. I., Johnson L., Newcombe R. G., Dixon J. M., Kissin M., Mansel R. E. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95(3):279-293.
- Gartlehner, G., Chapman, A., Strobelberger, M., Kerschner, B., Thaler, K., Griebler, U., and Glechner, A. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder

kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011.

- Giuliano A. E., McCall L., Beitsch P., Whitworth P. W., Blumencranz P., Leitch A. M., Saha S., Hunt K. K., Morrow M., Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252(3):426-432.
- Haffty B. G., Hunt K. K., Harris J. R., Buchholz T. A. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011; 29(34):4479-4481.
- Kim T., Giuliano A. E., Lyman G. H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1):4-16.
- Krag D., Weaver D., Ashikaga T., Moffat F., Klimberg V. S., Shriver C., Feldman S., Kusminsky R., Gadd M., Kuhn J., Harlow S., Beitsch P. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339(14):941-946.
- Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B., Brown A. M., Harlow S. P., Costantino J. P., Ashikaga T., Weaver D. L., Mamounas E. P., Jalovec L. M., Frazier T. G., Noyes R. D., Robidoux A., Scarth H. M., Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.
- Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3):451-461.
- Kuehn T., Vogl F. D., Helms G. V., Pueckler S., Schirrmeister H., Strueber R., Koretz K., Kreienberg R. Sentinel Node-Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:252-259.
- Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B., III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S., III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramaniam V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7703-7720.
- Mansel R. E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R. G., Dixon J. M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T. I., Barr L., Chetty U., Sinnett D. H., Fleissig A., Clarke D., Ell P. J. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599-609.
- Martelli G., Boracchi P., De Palo M., Pilotti S., Oriana S., Zucali R., Daidone M. G., De Palo G. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242(1):1-6.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Palesty J. A., Foster J. M., Hurd T. C., Watroba N., Rezaishiraz H., Edge S. B. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93(2):129-132.
- Rudenstam C. M., Zahrieh D., Forbes J. F., Crivellari D., Holmberg S. B., Rey P., Dent D., Campbell I., Bernhard J., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gelber R. D., Coates A. S. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):337-344.
- Smidt M. L., Janssen C. M., Kuster D. M., Bruggink E. D., Strobbe L. J. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(1):29-33.
- Tafra L., Lannin D. R., Swanson M. S., Van Eyk J. J., Verbanac K. M., Chua A. N., Ng P. C., Edwards M. S., Halliday B. E., Henry C. A., Sommers L. M., Carman C. M., Molin M. R., Yurko J. E., Perry R. R.,

- Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233(1):51-59.
- van Wely B. J., Teerenstra S., Schinagl D. A., Aufenacker T. J., de Wilt J. H., Strobbe L. J. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2011; 98(3):326-333.
- Van Zee K. J., Manasseh D. M., Bevilacqua J. L., Boolbol S. K., Fey J. V., Tan L. K., Borgen P. I., Cody H. S., III, Kattan M. W. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10):1140-1151.
- Veronesi U., Galimberti V., Mariani L., Gatti G., Paganelli G., Viale G., Zurrada S., Veronesi P., Intra M., Gennari R., Rita Vento A., Luini A., Tullii M., Bassani G., Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005a; 41(2):231-237.
- Veronesi U., Marubini E., Mariani L., Valagussa P., Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(9):1320-1325.
- Veronesi U., Orecchia R., Zurrada S., Galimberti V., Luini A., Veronesi P., Gatti G., D'Aiuto G., Cataliotti L., Paolucci R., Piccolo P., Massaioli N., Sismondi P., Rulli A., Lo Sardo F., Recalcati A., Terribile D., Acerbi A., Rotmensz N., Maisonneuve P. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005b; 16(3):383-388.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6):546-553.
- Zavagno G., Carcoforo P., Franchini Z., Renier M., Barutta L., De Salvo G. L., Maravegias K., Capitanio G., Nitti D., Lise M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7):715-720.

## 4.5. Pathomorphologische Untersuchung

### 4.5.1. Vorbemerkungen

Die vorliegenden Empfehlungen orientieren sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ (Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b), den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“, den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK (NHSBSP 2001; NHSBSP 2005) sowie weiteren Schriften zu diesem Thema (Lester, SC et al. 2009b; Lester, SC et al. 2009a; Sinn, HP et al. 2003).

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Lymphknoten“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Diese Anleitung, die auch Bestandteil der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist, wird im Anhang (s. Anhang 8.3 und Anhang 8.7) ergänzt durch die empfohlenen Klassifikationen und Graduierungssysteme sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

### 4.5.2. Allgemeine Grundsätze

Patho-1	Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial
	Das Operationsmaterial soll eindeutig topographisch markiert werden und ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen übersendet werden.
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011)

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anhang 8.3: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z. B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Gewebefixation erfolgt in 4 %igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h (ASCO clinical notice 2011; Hammond, ME et al. 2010).

#### 4.5.2.1. **Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben**

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anhang 8.3: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- weitere klinische Informationen:
  - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z. B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
  - Art der Entnahme (z. B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
  - klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
  - Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

#### 4.5.2.2. **Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung**

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

### 4.5.2.3. Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 8.3: Formblatt 2A und 2B):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, nichtinvasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibröszystische Mastopathie, Mastitis)
- Karzinom:
  - histologischer Typ
  - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
  - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS\*
  - Tumorgröße\* (DCIS und invasive Karzinome; bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
  - ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)\*
  - Resektionsrand\* (für invasive Karzinome und DCIS)
    - Tumor unmittelbar am Resektionsrand („randbildend“)
    - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
  - peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)
  - pTNM-Klassifikation\* (UICC 2010) (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
  - spezielle Zusatzuntersuchungen:
    - ER- bzw. PgR-Status (für DCIS und invasive Karzinome)
    - HER2-Status (für invasive Karzinome)
    - ggf. andere (z. B. Ki-67 für invasive Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion
- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v. a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht).

---

\* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

<b>Patho-2</b>	<b>Histologische Klassifikation invasiver Karzinome</b>
	Alle invasiven Karzinome sollen histologisch klassifiziert werden (nach WHO 2003).
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; WHO 2003)

<b>Patho-3</b>	<b>Grading invasiver Karzinome</b>
	Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings (Elston, CW et al. 1991)) durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010; WHO 2003)

Die histologische Klassifikation und das Grading erfolgt sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten. Insbesondere bei den speziellen Typen des Mammakarzinoms (z. B. tubulär, muzinös) ist eine endgültige Klassifikation erst am Operationspräparat möglich. Die Übereinstimmung zwischen dem histologischen Grading an Stanzbiopsien und Operationspräparaten ist mäßig (kappa-Wert: 0.35-0.65; Andrade, VP et al. 2004; Badoual, C et al. 2005; Burge, CN et al. 2006; Cahill, RA et al. 2006; Di Loreto, C et al. 1996; Harris, GC et al. 2003; Ough, M et al. 2011; Park, SY et al. 2009; Richter-Ehrenstein, C et al. 2009; Sharifi, S et al. 1999; Usami, S et al. 2007). Die Stanzbiopsien zeigen in der Tendenz ein niedrigeres Grading, insbesondere aufgrund einer unterschätzten Mitosezahl (Andrade, VP et al. 2004; Badoual, C et al. 2005; Burge, CN et al. 2006; Di Loreto, C et al. 1996; Harris, GC et al. 2003; Kwok, TC et al. 2010; Park, SY et al. 2009; Richter-Ehrenstein, C et al. 2009). Der Ki-67(Mib-1)-Proliferationsindex in den Stanzbiopsien korreliert besser als die Mitosezahl mit den niedrigen und hohen Mitoseraten in den Exzidaten (Kwok, TC et al. 2010). Ki-67 kann daher beim histologischen Grading, insbesondere an Stanzbiopsien, hilfreich sein. Weitere Studien sind notwendig, um die Methodik zu standardisieren und einheitliche Grenzwerte zu etablieren.

### DCIS-Grading

Bei allen DCIS ist ein Grading unter Einbeziehung folgender Parameter durchzuführen:

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (The Consensus Conference Committee 1997) (vgl. Anhang 8.3, Tabelle 14)
- komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO (WHO 2003) als auch die Van-Nuys-Klassifikation (Silverstein, MJ et al. 1995) sein (vgl. Anhang 8.3: Tabelle 15 und Tabelle 16). Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zur Zeit nicht ausreichend belegen, da für das Grading nach WHO bislang noch keine publizierten Daten zur Prognoserelevanz verfügbar sind

und die prognostische Aussagekraft der Van-Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert wurde (Bijker, N et al. 2001; Silverstein, MJ et al. 1995).

#### Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente

Bei geplantem brusterhaltendem Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) (nach Schnitt (Schnitt, SJ et al. 1994): intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus).

Bei Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.

#### Multifokalität/Multizentrität

Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:

- Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach Faverly (Faverly, DR et al. 1994) bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
- Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach Faverly (Faverly, DR et al. 1994) bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

Patho-4	Hormonrezeptor- (ER bzw. PgR) und HER2-Status invasiver Karzinome
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Hammond, ME et al. 2010; ICSI 2005; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007a)
	b. Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben. Zusätzlich können Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden. Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne.
<b>GCP</b>	(Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Carlson, RW et al. 2006; Crump M 2005; NCCN 2011; NCRI 2005; Nothacker, M et al. 2007; Wolff, AC et al. 2007a)
	d. Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.
<b>GCP</b>	(Carlson, RW et al. 2006; Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007a)

Die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren muss sichergestellt sein (Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a).

In den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) wird empfohlen, die ER/PgR-Bestimmung wegen der schnelleren Fixation des Gewebes vorzugsweise an Stanzbiopsaten durchzuführen (Hammond, ME et al. 2010). Dagegen wird für die HER2-Bestimmung vorzugsweise die Verwendung von Resektaten empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit von Artefakten, welche die Interpretation beeinträchtigen können, an Stanzbiopsaten höher sei (Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) auch die immunhistochemische HER2-Bestimmung an der Stanzbiopsaten valide Ergebnisse liefert (Lebeau, A et al. 2010). Für die jeweilige Institution sollte belegt sein, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert  $\geq 0,81$  oder Konkordanz  $\geq 95\%$ ). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artefiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktion- oder Quetsch-Artefakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist (Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a).

Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.

Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER2-Bestimmung sicherzustellen, werden ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (mind. 1-mal pro Jahr), z. B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (ER, PgR, HER2) oder Peer-Review, empfohlen (Wasielewski, R et al. 2008).

### Interpretation Hormonrezeptorstatus

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse sollte den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien folgen (Hammond, ME et al. 2010):

Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne (Goldhirsch, A et al. 2011; Hammond, ME et al. 2010).

Als ER- oder PgR-negativ werden Tumoren dann bewertet, wenn bei positiver interner Kontrolle weniger als 1 % der Tumorzellkerne immunreaktiv sind.

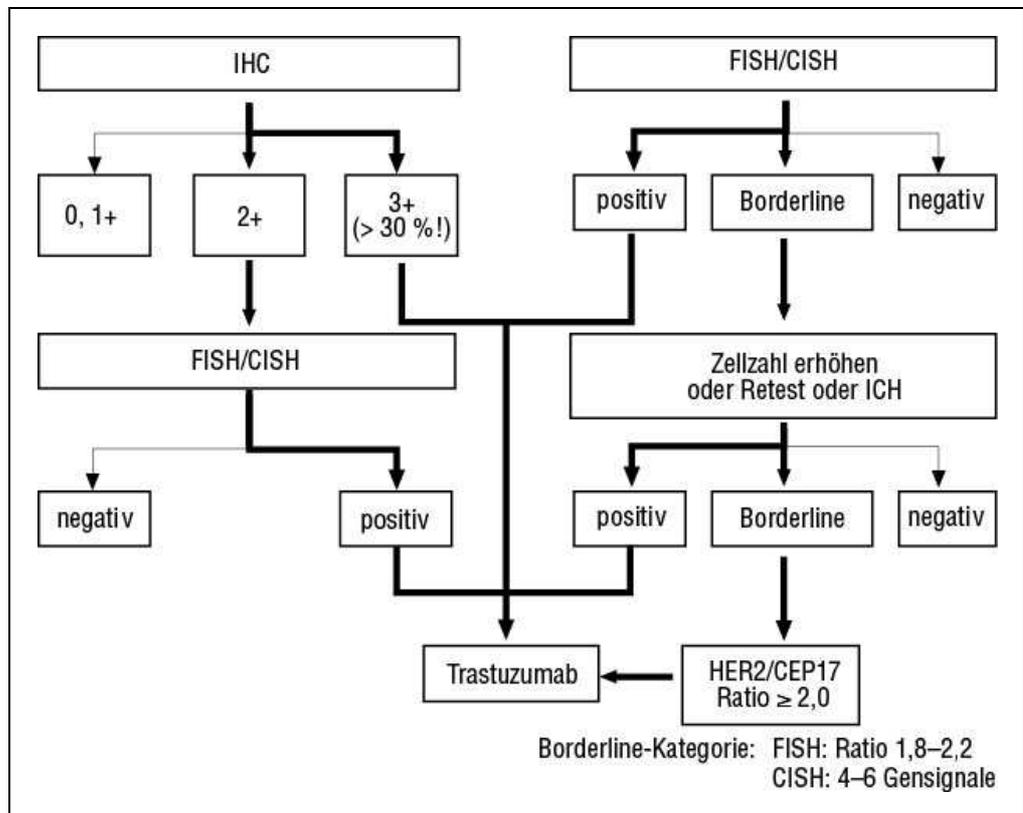
Die Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte eventuell an einer anderen Probe wiederholt werden, wenn

- externe Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale epitheliale Zellen innerhalb der Probe und/oder einer auf dem gleichen Schnitt aufgezogenen Kontrolle keine nukleäre Anfärbung zeigen,
- das Gewebe in starken Säuren entkalkt wurde,
- ein ER-negativer/PgR-positiver Phänotyp vorliegt (um eine falsch-negative oder falsch-positive PgR-Testung auszuschließen),
- die Fixation des Gewebes nicht optimal war (kalte Ischämiezeit > 1h, Fixation < 6h oder > 72h) und das Testergebnis bei fehlender interner Kontrolle negativ ist.

Auch bei Vorliegen eines histologischen Typs, der üblicherweise ER-/PgR-positiv ist (tubulär, muzinös), sollte vorsichtshalber die Testung (evtl. auch an einer anderen Gewebeprobe) wiederholt werden.

Neben dem Prozentsatz positiver Tumorzellkerne ist gemäß den ASCO/CAP-Leitlinien auch die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben (Hammond, ME et al. 2010). Als Ergänzung kann der international akzeptierte Allred-Score (Harvey, JM et al. 1999) oder der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner (Remmele W et al. 1987) mitgeteilt werden (s. Anhang 8.3 Tabelle 22).

### Testalgorithmus und Interpretation des HER2-Status



**Abbildung 1: Aktueller empfohlener HER2-Testalgorithmus (adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007a).**

Der empfohlene Testalgorithmus (siehe Abbildung 1) und die Bewertung der Ergebnisse orientieren sich an den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007a):

- positiver HER2-Status:
  - IHC-Score 3+ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH-positiv:
    - HER2/CEP17-Quotient > 2,2
    - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern

- zweifelhafter HER2-Status:
  - IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in < 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH zweifelhaft:
    - HER2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
    - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
  - Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER2-Status erforderlich (s. u.)
- negativer HER2-Status:
  - IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)
  - oder FISH/CISH-negativ:
    - HER2/CEP17-Quotient < 1,8
    - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl < 4 pro Kern.

Die in den ASCO/CAP- und NCCN-Leitlinien empfohlene Anhebung des immunhistochemischen Cut-off für den Score 3+ auf 30 % und die Einführung der „Borderline“-Kategorie für die FISH/CISH spiegelt im Wesentlichen das Anliegen wider, bei einem zweifelhaften Testergebnis eine Re-Testung durch eine andere validierte Methode auszulösen (Hammond, ME et al. 2011). Ziel ist, die Rate falsch-positiver Befunde zu senken und weitere Informationen für die klinische Entscheidungsfindung zu liefern. Bei den „Borderline“-Kategorien handelt es sich um bislang unzureichend untersuchte Subgruppen, bei denen unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen tatsächlich von einer Trastuzumab-Therapie profitieren.

Fälle mit einem immunhistochemischen Ergebnis im zweifelhaften Bereich (Score 2+) benötigen eine Bestätigung durch eine FISH oder CISH. Auch ein Ergebnis der FISH oder CISH in der neu eingeführten „Borderline“-Kategorie (HER2/CEP17-Quotient 1,8–2,2 oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern) sollte weitere Maßnahmen zur Klärung nach sich ziehen: Die Auszählung weiterer invasiver Tumorzellen oder ggf. die Wiederholung des FISH/CISH-Tests. Bleibt das Ergebnis unklar, wird empfohlen, eine Immunhistochemie durchzuführen (falls diese noch nicht erfolgt ist). Außerdem kann bei FISH/CISH-Assays, die nur die HER2-Sonde enthalten, eine zusätzliche CEP17-Kontrolle hilfreich sein, um Polysomien abzugrenzen.

Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Zulassungskriterien für Trastuzumab auch Tumoren mit einer starken zirkulären Membranreaktion in mehr als 10 % und weniger als 30 % der Zellen (Score 3+ gemäß den Zulassungskriterien) oder mit einem HER2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 als positiv gewertet werden und im Rahmen der adjuvanten Studien mit Trastuzumab behandelt wurden (Dowsett, M et al. 2009; Perez, EA et al. 2010; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005). Demgemäß rechtfertigen aus Sicht der Experten der ASCO/CAP-Leitlinie die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie nicht, diesen Patientinnen die Behandlung vorzuenthalten (Hammond, ME et al. 2011). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass bei adäquater Methodik nur sehr selten solche Testergebnisse zu erwarten sind. Deutlich weniger als 0,5 % der Mammakarzinome zeigen eine starke zirkuläre Membranreaktion in mehr als

10 % und weniger als 30 % der Zellen und sind FISH-negativ (Wolff, AC et al. 2007b). Tumoren mit einem HER2/CEP17-Quotient von 2,0-2,2 machen weniger als 2 % der Mammakarzinome aus (Sauter, G et al. 2009).

Dies bedeutet in der Praxis, dass bei diesen seltenen Fällen eine Re-Testung, eventuell auch an einer anderen Gewebeprobe, hilfreich sein kann. Bleibt aber auch dann das Ergebnis in diesem kritischen Bereich, ist das Testergebnis entsprechend den Zulassungskriterien für Trastuzumab als positiv zu werten und rechtfertigt die Therapie.

In Analogie dazu empfiehlt es sich, bei FISH/CISH-Assays ohne CEP17-Kontrolle bei durchschnittlich 4-6 Signalen pro Kern ähnlich zu verfahren und für die endgültige Bewertung den Cut-off (> 5 Kopien pro Kern in mehr als 50 % der Tumorzellen) anzuwenden. Alternativ lässt sich durch Ergänzung der CEP17-Kontrolle der entsprechende Quotient ermitteln.

Die HER-Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte eventuell wiederholt oder durch eine FISH/CISH ersetzt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale Gangepithelien eine starke Membranfärbung aufweisen (interne Kontrolle).

Die HER-FISH/CISH ist nicht verwertbar und sollte wiederholt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- nicht mindestens zwei Tumoreale ausgewertet werden können (FISH),
- > 25 % der Signale zu schwach sind, um ausgewertet zu werden,
- > 10 % der Signale im Zytoplasma erscheinen,
- Kernauflösung schlecht ist,
- Autofluoreszenz stark ist (FISH).

Patho-5.1	Prognose und Prädiktion
	<p>Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sollen die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin dokumentiert werden.</p> <p>Als Prognosefaktoren sollen erhoben werden:</p>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. - pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bundred, NJ 2001; Carter, CL et al. 1989; NCCN 2011; NZGG 2009; Page, DL et al. 1992; Page, DL et al. 1998; Rosen, PP et al. 1991; Rosen, PP et al. 1993)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. - Resektionsrand (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bundred, NJ 2001; Kurtz, JM et al. 1989; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Park, CC et al. 2000)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. - histologischer Typ
Level of Evidence <b>2b</b>	(Fisher, ER et al. 1990; NCCN 2011; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. - Grading
Level of Evidence <b>2a</b>	(Elston, CW et al. 1991; NCCN 2011; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	e. - Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch (Lx, Vx)
Level of Evidence <b>2b</b>	(Colleoni, M et al. 2007; Gasparini, G et al. 1994; Kato, T et al. 2003; NCCN 2011; NZGG 2009)
<b>GCP</b>	f. - Alter
Empfehlungsgrad <b>0</b>	g. Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Harbeck, N et al. 2009; Harris, L et al. 2007; Janicke F et al. 2001; Look, MP et al. 2002)

	Für die adjuvante Therapie sollen folgende prädiktive Faktoren erhoben werden:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	h. - Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bundred, NJ 2001; EBCTCG 1992; EBCTCG 1998; NCCN 2011; Osborne, CK 1998)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	i. - HER2/neu-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie
Level of Evidence <b>1b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; Nothacker, M et al. 2007; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	j. - Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie
Level of Evidence <b>1c</b>	(EBCTCG 2000; NCCN 2011)
	k. Der prognostische und prädiktive Wert des Proliferationsmarkers Ki-67 ist nicht ausreichend belegt. Außerhalb von Studien soll er daher nicht zur Subtypisierung ER-positiver Mammakarzinome (z. B. Ki-67 < 14 %: Luminal A; Ki-67 ≥ 14 %: Luminal B) als Entscheidungsgrundlage für die systemische Therapie klinisch angewendet werden.
<b>GCP</b>	(de Azambuja, E et al. 2007; Dowsett, M et al. 2011; Stuart-Harris, R et al. 2008; Yerushalmi, R et al. 2010)
	l. Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden.
<b>GCP</b>	(EGAPP Working Group 2009; Marchionni, L et al. 2008; Paik, S et al. 2004; Paik, S et al. 2006)

Mithilfe der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 kann das Rezidivrisiko für Patientinnen mit nodal-negativem G2-Mammakarzinom besser abgeschätzt werden. Bei niedriger uPA/PAI-1-Konzentration kann insbesondere Patientinnen mit nach traditionellen Kriterien unklarem Rezidivrisiko (G2) eine adjuvante Chemotherapie erspart werden (Harbeck, N et al. 2002; Janicke F et al. 2001). Die prognostische Aussagekraft von uPA und PAI-1 ist ausschließlich bei Bestimmung mittels ELISA im Gewebeaufschluss aus frischem oder tiefgefrorenem Tumorgewebe (200–300 mg) validiert. Das entnommene

Gewebe sollte nicht aus dem Rand einer Biopsiehöhle stammen, da uPA und PAI-1 auch im Rahmen der Wundheilung exprimiert werden und sonst die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse besteht (Haas, S et al. 2008). Eine immunhistochemische Bestimmung ergibt aus methodischen Gründen (extrazelluläre Faktoren) keine verlässliche Aussage.

Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, HER2-positiv, Basal-ähnlich (Perou, CM et al. 2000; Sorlie, T et al. 2001). Weil die hierfür erforderlichen Array-Analysen in der täglichen Diagnostik nicht realisierbar sind, wurde als Ersatz eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden (Cheang, MC et al. 2009; Hugh, J et al. 2009):

- Luminal A: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig (< 14 %)
- Luminal B:
  - HER2-negativ: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch (>= 14 %)
  - HER2-positiv: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PgR-negativ und HER2-positiv
- triple-negativ: ER-, PgR- und HER2-negativ.

In dem aktuellen St. Gallen-Konsensus folgen die Therapieempfehlungen dieser Klassifikation (Goldhirsch, A et al. 2011): Bei einem Tumor des Typs Luminal A wird lediglich eine endokrine Therapie für erforderlich gehalten, während bei den übrigen Subtypen in der Mehrzahl der Fälle eine Chemotherapie empfohlen wird, bei HER2-positiver Erkrankung zusätzlich Trastuzumab. Die Indikation zur Chemotherapie bei ER-/PgR-positiven Tumoren hängt somit letztlich vom Ki-67-Proliferationsindex ab. Allerdings ist die technische Durchführung und Auswertung des Ki-67-Proliferationsindex keineswegs standardisiert (Mengel, M et al. 2002). Die Inter- und Intraobserver-Variabilität ist gerade in dem kritischen Bereich zwischen 10 % und 20 % hoch (Varga, Z et al. 2011). In der Literatur werden unterschiedliche Grenzwerte für Ki-67 verwendet. Der in der o. g. Klassifikation empfohlene Cut-off von 14 % basiert auf einer retrospektiven Studie (Cheang, MC et al. 2009) und wurde bislang nicht von anderen Arbeitsgruppen validiert.

Kürzlich publizierte Metaanalysen und Übersichtsarbeiten zum prognostischen und prädiktiven Wert von Ki-67 kommen zu dem Schluss, dass derzeit keine ausreichende Evidenz vorliegt, die den klinischen Nutzen von Ki-67 belegt (de Azambuja, E et al. 2007; Stuart-Harris, R et al. 2008; Yerushalmi, R et al. 2010). Derzeit sei nicht geklärt, ob mithilfe des Ki-67-Proliferationsindex Patientinnen sicher identifiziert werden könnten, die von einer bestimmten systemischen Therapie profitieren. Vor der klinischen Anwendung dieses Markers ist eine Harmonisierung der Methodik und die Herstellung einer besseren Vergleichbarkeit zwischen den Labors und Studien notwendig (Dowsett, M et al. 2011).

Abweichend von dem St. Gallen-Konsensus wird deshalb die klinische Anwendung von Ki-67 und die o. g. immunhistochemische Subklassifikation der Mammakarzinome an dieser Stelle als Entscheidungsgrundlage für die Therapie nicht empfohlen.

Mittlerweile sind eine Reihe weiterer Genexpressionsprofile publiziert worden. Sie zielen darauf ab, prognostische Information über die herkömmliche klinisch-pathologische Risikostratifizierung hinaus zu liefern, um ggf. die Therapieentscheidung zu beeinflussen. Hierdurch soll das Behandlungsergebnis verbessert werden.

Der Mehrheit der Signaturen ist gemeinsam, dass bei der Gewichtung der analysierten Signalwege jene an erster Stelle stehen, die die Proliferation steuern – trotz allen Unterschieden, was technologische Plattformen, Selektion und Zusammenstellung der analysierten Gene sowie Biostatistik angeht. Für bestimmte Gensignaturen sind mittlerweile standardisierte kommerzielle Tests erhältlich. Derzeit wird die Aussagekraft von zwei dieser kommerziellen Assays in großen prospektiv-randomisierten Studien in den USA und Europa untersucht: dem Recurrence Score (OncotypeDX™) und der 70-Gensignatur des Netherland Cancer Institute (MammaPrint®). Beide Tests werden ausschließlich zentralisiert in firmeneigenen Labors durchgeführt. Sie unterscheiden sich u. a. im Hinblick auf den bestimmungsgemäßen Verwendungszweck und die Ausführungsvoraussetzungen: z. B. ER-positive, nodal-negative Tumoren, die mit Tamoxifen behandelt werden sollen, (OncotypeDX™) versus nodal-negative Tumoren < 5cm, ER-positiv oder -negativ (MammaPrint®); Frischmaterial (MammaPrint®) versus Formalin-fixiertes Paraffinmaterial (OncotypeDX™); Unterteilung in zwei Risikogruppen (low und high: MammaPrint®) versus drei Risikogruppen (Low, Intermediate, High: OncotypeDX™).

Trotz des Fehlens prospektiver Daten wird der OncotypeDX™ in den aktuellen ASCO- und NCCN-Leitlinien sowie dem St. Gallen-Konsensus zur Prognoseabschätzung bei ER-positiven, nodal-negativen Karzinomen empfohlen (Goldhirsch, A et al. 2011; Harris, L et al. 2007; NCCN 2011). Wenn die herkömmlichen Marker keine eindeutige Risikozuordnung erlauben, könne dieser Test angewandt werden, um den Benefit einer Chemotherapie abzuschätzen. Dagegen wurde MammaPrint® 2007 als prognostischer Test von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, aber in keiner der Leitlinien empfohlen. Es ist darauf hinzuweisen, dass keine dieser genannten Leitlinien eine systemische Literaturrecherche zum Thema des Genprofiling vorweist.

Dagegen basiert die Empfehlung der „Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group“ zur Frage, ob Genexpressionsprofile die Behandlungsergebnisse von Patientinnen mit Mammakarzinom verbessern können, auf einer systematischen Recherche mit Evidenzbericht (EGAPP Working Group 2009). Die EGAPP kommt zu dem Schluss, dass wegen mangelhafter Evidenz keine Empfehlung zum Einsatz von Genexpressionsprofilen gegeben werden kann. Diese Einschätzung basiert auf einer differenzierten Betrachtung der analytischen Validität, klinischen Validität und dem klinischen Nutzen der analysierten Tests (Übersicht auf [http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/recommend/GEP\\_provider.htm](http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/recommend/GEP_provider.htm)). Der OncotypeDX™ zeige zwar eine vorläufige Evidenz für den Benefit durch den Test für einige Patientinnen (herabgesetzte Nebenwirkungsrate bei low-risk Patientinnen, die infolge des Testergebnisses keine Chemotherapie erhalten), allerdings lässt sich der potenzielle Schaden für andere Patientinnen nicht ausschließen (Rezidive, die durch Chemotherapie hätten verhindert werden können). Insgesamt reiche die Evidenz nicht aus, das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Anwendung solcher Tests abzuschätzen. Es wird auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen, um wichtige Informationslücken zu schließen.

Da die zwischenzeitlich publizierten Studien diese generellen Defizite nicht aufheben, lässt sich entsprechend der EGAPP-Leitlinie derzeit keine Empfehlung aussprechen, in

der täglichen Praxis Therapieentscheidungen auf dem Boden von Genexpressions-Analysen zu treffen.

Patho-5.2	Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Prädiktive Faktoren, die im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie erhoben werden sollen, da sie einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR) besitzen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• cT</li> <li>• cN</li> <li>• histologischer Typ</li> <li>• histologisches Grading</li> <li>• ER- und PgR-Status</li> <li>• HER2-Status</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(von Minckwitz, G et al. 2011)

Patienten mit einer pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie haben eine signifikant bessere Überlebenschance als Patienten, bei denen keine pCR erreicht wurde. Dies zeigt eine Metaanalyse von 16 Studien mit 3776 Patienten (Kong, X et al. 2011). Die pCR wird heute als Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten definiert (Gralow, JR et al. 2008). DCIS-Reste nach primärer Chemotherapie beeinträchtigen das Langzeitüberleben der Patientinnen nicht (Mazouni, C et al. 2007).

Für die folgenden Faktoren konnten Subgruppen definiert werden, die sich in ihrer pCR-Rate signifikant unterscheiden:

- Alter: < 40 Jahre vs. > 40 Jahre (Huober, J et al. 2010)
- cT: cT1, cT2 vs. cT3, cT4 (Huober, J et al. 2010; Kaufmann, P et al. 2006)
- cN: cN neg. vs. cN pos. (Fernandez-Sanchez, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2008)
- histologischer Typ: non-lobulär vs. lobulär (Cristofanilli, M et al. 2005; Huober, J et al. 2010)
- Grading: Grad 3 vs. Grad 1/2 (Huober, J et al. 2010; Jones, RL et al. 2010; Untch, M et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2008)
- ER- und PgR-Status: negativ vs. positiv (Gianni, L et al. 2005; Guarneri, V et al. 2006; Huober, J et al. 2010; Jones, RL et al. 2010; Untch, M et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2008)

Bei Patientinnen mit einem positiven HER2-Status wird durch die zusätzliche neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab eine signifikant höhere pCR-Rate erreicht als durch eine primäre Chemotherapie alleine (Petrelli, F et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2011).

#### 4.5.2.4. Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

Bei der Abklärung von mammographisch suspektem Mikrokalk ist die Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren notwendig (Präparat-Radiographie erforderlich).

Zu berücksichtigen ist, dass mammographisch nicht nur das sich mit Hämatoxylin-Eosin anfärbbare Kalziumphosphat erfasst wird, sondern seltener auch Kalziumoxalat (Weddelit). Letzteres kann nur im polarisierten Licht nachgewiesen werden.

Bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk (> 100 µm) in den initialen Schnitten sollten weitere Schnittstufen angefertigt werden, evtl. ergänzt durch Spezialfärbungen (Kossa).

Gelegentlich ist zum Auffinden des radiologisch relevanten Mikrokalks bei größeren Gewebeproben auch eine Radiographie der Paraffin-Blöcke hilfreich oder des noch nicht eingebetteten restlichen Gewebes.

Beim Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk soll dessen Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung angegeben werden.

#### 4.5.2.5. Schnellschnittuntersuchung

Patho-6	Schnellschnittuntersuchung
	<p>Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.</p> <p>Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel</li> <li>• die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen &gt; 10 mm)</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; NZGG 2009; O'Higgins, N et al. 1998)

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome),
- Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde),
- Sicherheitsabstände zu den Resektionsrändern (optional).

Die intraoperative Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten

und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten gefunden werden (Cserni, G et al. 2003). Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur orientierenden Untersuchung des SLN-Status bei entsprechender Fachkenntnis auch die Imprintzytologie durchgeführt werden (Kuehn, T et al. 2005).

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

### 4.5.3. **Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik**

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z. B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (z. B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z. B. 21 Gauge)

#### 4.5.3.1. **Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)**

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

##### 4.5.3.1.1. **Makroskopische Bearbeitung**

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und Gesamtlänge der Stanzzylinder/-anteile; Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebseinbettung:

- vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

##### 4.5.3.1.2. **Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung**

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER2/neu, Ki-67)

**Begutachtung:**

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 8.3: Formblatt 2A).

Im Rahmen von Stanzbiopsien ist die Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig.

Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei

- fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung,
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich erfolgt im Rahmen des Mammographie-Screenings eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die 5 Kategorien der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien (NHSBSP 2001), und der E. C. Working Group on breast screening pathology (Amendoeira, I 2006a). Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer“ der NHSBSP (NHSBSP 2001) verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind:

<http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>.

**Tabelle 4: B-Klassifikation histopathologischer Befunde.**

B1	nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	benigne u. a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial u. a. atypische intraduktale Epithelproliferationen (z. B. atypische duktale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); lobuläre Neoplasie (LN); papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: ggf. auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor
B4	malignitätsverdächtig u. a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)
B5 B5a B5b B5c B5d	maligne DCIS invasive Karzinome unsicher, ob DCIS oder invasiv andere Malignome (z. B. maligne Lymphome, Sarkome, Metastasen)

**4.5.3.2. Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie**

Wird in Deutschland nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinomverdacht empfohlen, u. a. weil eine sichere Unterscheidung zwischen nichtinvasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist.

**4.5.4. Exzisionsbiopsien**

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (mögliche Ausnahme: diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen

(bei nicht tastbaren Befunden nach präoperativer Lokalisation mittels Markierungsdraht)

#### 4.5.4.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- gesamte eingegangene Gewebeprobe:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - eingeschnitten/nicht eingeschnitten
  - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
  - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- palpabler Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie
  - minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
  - weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei entsprechender topographischer Markierung ggf. nach der Mamille orientiert (Decker, T et al. 1997)

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Anmerkung:

Die Zahl der Gewebelöcke ist abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

#### Nicht tastbarer Befund:

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes (insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt). Die Gewebeentnahmen erfolgen systematisch und orientiert, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Paräparat-Radiographie der Gewebslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (vgl. Abbildung 2).

#### Tastbarer Tumor:

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich:
  - kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto
  - größere invasive Karzinome: Mindestens 3 Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (vgl. Abbildung 3); nach Möglichkeit Erfassung des Tumorrandes mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block
- stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe

#### Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS:

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums
- Gewebeentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; s. o.)

Die mammographische Größenbestimmung alleine ist unzuverlässig. In etwa 30 % der Fälle, die brusterhaltend operiert werden, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind (Thomas, J et al. 2010). Deshalb ist bei brusterhaltender Therapie eine vollständige, sequenzielle histopathologische Einbettung des Operationspräparates unter Beachtung der topographischen Orientierung zu empfehlen. Auch große DCIS sollten vollständig eingebettet werden, da gerade sie Herde einer Mikroinvasion enthalten können.

Operationspräparate nach neoadjuvanter Therapie:

- Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie.
- Die therapiebedingte Ausdünnung des Tumors kann allerdings die makroskopische Identifikation residueller Tumorherde erschweren und macht häufig die Einbettung von mehr Gewebeproben erforderlich (weitere Erläuterungen s. Anhang 8.3).

#### **4.5.4.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung**

Bearbeitung:

- Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms: spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER2/neu), falls nicht bereits an prätherapeutischer Stanzbiopsie erfolgt

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 8.3: Formblatt 2B).

Orientierung des Präparates angeben (siehe\*) !

Entnahmelokalisation: Mamma  re  li

\*z.B. kranial

\*z.B. lateral

Durchmesser 1 (D1) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Anzahl der Scheiben: \_\_\_\_\_

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe\*)

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

1

2

3

4

5

6

7

8

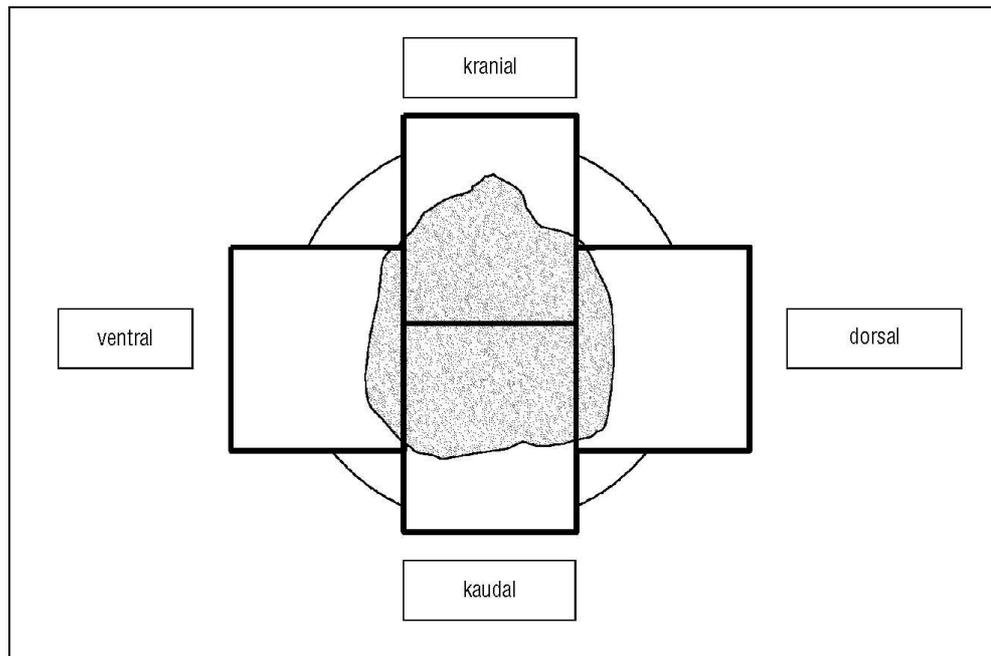
9

10

\*z.B. ventral

\*z.B. dorsal

**Abbildung 2: Skizzierung der Gewebeentnahmen.**



**Abbildung 3: Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.**

#### 4.5.5. Mastektomiepräparate

Eine Mastektomie erfolgt in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie. Sie führt zur endgültigen Tumorklassifikation und Bestimmung des Differenzierungsgrades mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen.

Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen.

Formen der Mastektomie sind die einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.

##### 4.5.5.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - anhängende Gewebe (z. B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
  - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)

- Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
- Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Bezug zum Resektionsrand
- weitere auffällige Befunde (z. B. Prothesen-Implantat, fibrozystische Veränderungen)

#### Präparation:

- ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5-10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben

#### Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
- Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3-4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- weiteren Veränderungen
- speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Wenn die Mastektomie wegen eines DCIS erfolgte oder radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Präparat-Radiographie der Gewebelamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsrändern vornehmen zu können.

#### 4.5.5.2. **Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung**

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 4.5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 8.3: Formblatt 2B).

### 4.5.6. Lymphknoten

Patho-7	Lymphknotenstatus
	Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Es sollen dabei obligat angegeben werden: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 7. Auflage UICC 2010).
<b>GCP</b>	(ICSI 2005; NHMRC 2001; NZGG 2009; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010)

#### Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB):

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung).
- Heutzutage übliches primäres Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus. Voraussetzung ist die Beachtung der empfohlenen Qualitätskriterien (Kuehn, T et al. 2005).
- Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm; Amendoeira, I 2006b; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005). Wünschenswert, aber nicht obligat, ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen (< 2 mm, aber > 0,2 mm). Beim Vorliegen von Mikrometastasen ist in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen (Cserni, G et al. 2004), bei einer Größe von > 1 mm sogar in ca. 30 % der Fälle (Viale, G et al. 2005). Die histologische Untersuchung der SLN zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (s. unten) zu achten.

#### Axilläre Lymphadenektomie:

- Heutzutage nur noch in Ausnahmefällen primäres operatives Verfahren zur Bestimmung des Lymphknotenstatus. Meist zur Komplettierung bei befallenen SLN.
- Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm).

#### 4.5.6.1. Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe (bei axillärem Lymphknotendissektat)
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens

Präparation:

- sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten
- histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten
- bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes
- bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung
- wenn es die Größe der Lymphknoten erlaubt, sollten diese entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2–3 mm Dicke lamelliert werden

#### 4.5.6.2. Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Sentinel-Lymphknoten (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005):
  - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
  - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Schnittstufen (Abstand  $\leq$  500  $\mu$ m) H&E-gefärbt; Anzahl zur sicheren Detektion aller Makrometastasen abhängig von der Gewebedicke
  - immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine werden nicht als Standardvorgehen empfohlen, können aber im Einzelfall (z. B. invasives lobuläres Karzinom) diagnostisch hilfreich sein
- axilläre Lymphknotendissektate:
  - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
  - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Gemäß internationalen Leitlinien ist ein H&E-Schnitt ausreichend (Amendoeira, I 2006b; Fitzgibbons, PL et al. 2000). Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500  $\mu$ m) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicherzustellen.

**Begutachtung:**

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 8.3: Formblatt 2B):
  - Art der Gewebeprobe
  - Seitenangabe
  - Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
  - Anzahl der befallenen Lymphknoten
  - Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
  - extranodale Infiltration, falls vorhanden
  - pTNM-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe(n)) (siehe Abschnitte 4.5.4 und 4.5.5)

**Anmerkungen:**

- Wenn die pathologische Klassifikation auf einer Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung basiert, wird dies durch das Suffix (sn) gekennzeichnet, also beispielsweise pN0(sn) (UICC 2010).
- Der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten wird als pN0(i+) klassifiziert. ITC sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) in diese Kategorie einzuschließen (UICC 2010).

## Literatur

- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006a: 221-256.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006b: 256-311.
- Andrade V. P., Gobbi H. Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch* 2004; 445(6):597-602.
- ASCO clinical notice. HER2 clinical notice. <http://www.asco.org/guidelines/her2> 2011.
- Badoual C., Maruani A., Ghorra C., Lebas P., Avigdor S., Michenet P. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies-correlation with subsequent surgical excisions. *Breast* 2005; 14(1):22-27.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2263-2271.
- Bundred N. J. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3):137-142.
- Burge C. N., Chang H. R., Apple S. K. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast* 2006; 15(2):167-172.

- Cahill R. A., Walsh D., Landers R. J., Watson R. G. Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1):45-51.
- Carlson R. W., Moench S. J., Hammond M. E., Perez E. A., Burstein H. J., Allred D. C., Vogel C. L., Goldstein L. J., Somlo G., Gradishar W. J., Hudis C. A., Jahanzeb M., Stark A., Wolff A. C., Press M. F., Winer E. P., Paik S., Ljung B. M. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3:S1-22.
- Carter C. L., Allen C., Henson D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181-187.
- Cheang M. C., Chia S. K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P. S., Parker J. S., Perou C. M., Ellis M. J., Nielsen T. O. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10):736-750.
- Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P., Sonzogni A., Pruneri G., Casadio C., Luini A., Veronesi P., Intra M., Galimberti V., Torrisi R., Andrighetto S., Ghisini R., Goldhirsch A., Viale G. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10):1632-1640.
- Cristofanilli M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N., Kau S. W., Broglio K., Theriault R. L., Valero V., Buzdar A. U., Kuerer H., Bucholz T. A., Hortobagyi G. N. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):41-48.
- Crump M. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. 2005.
- Cserni G., Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Bussolati G., Boecker W., Borisch B., Connolly C. E., Decker T., Dervan P., Drijkoningen M., Ellis I. O., Elston C. W., Eusebi V., Faverly D., Heikkila P., Holland R., Kerner H., Kulka J., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., De Miguel C., Peterse J. L., Rank F., Regitnig P., Reiner A., Sapino A., Sigal-Zafrani B., Tanous A. M., Thorstenson S., Zozaya E., Wells C. A. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1654-1667.
- Cserni G., Gregori D., Merletti F., Sapino A., Mano M. P., Ponti A., Sandrucci S., Baltas B., Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91(10):1245-1252.
- de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G., Jr., Colozza M., Mano M. S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M. J., Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96(10):1504-1513.
- Decker T., Ruhnke M., Schneider W. [Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy]. *Pathologe* 1997; 18(1):53-59.
- Di Loreto C., Puglisi F., Rimondi G., Zuiani C., Anania G., Della Mea, V, Beltrami C. A. Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A(10):1693-1700.
- Dowsett M., Nielsen T. O., A'hern R., Bartlett J., Coombes R. C., Cuzick J., Ellis M., Henry N. L., Hugh J. C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I. E., Viale G., Zujewski J. A., Hayes D. F. Assessment of ki67 in breast cancer: recommendations from the international ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22):1656-1664.
- Dowsett M., Procter M., McCaskill-Stevens W., de Azambuja E., Dafni U., Rueschoff J., Jordan B., Dolci S., Abramovitz M., Stoss O., Viale G., Gelber R. D., Piccart-Gebhart M., Leyland-Jones B. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):2962-2969.
- EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339(8785):71-85.
- EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114):1451-1467.

- EBCTCG. Ovarian ablation for early breast cancer. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000485.
- EGAPP Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009; 11(1):66-73.
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
- Faverly D. R., Burgers L., Bult P., Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3):193-198.
- Fernandez-Sanchez M., Gamboa-Dominguez A., Uribe N., Garcia-Ulloa A. C., Flores-Estrada D., Candelaria M., Arrieta O. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol* 2006; 23(2):171-183.
- Fisher E. R., Redmond C., Fisher B., Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65(9 Suppl):2121-2128.
- Fitzgibbons P. L., Connolly J. L., Page D. L. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):1026-1033.
- Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P., Maluta S., Dalla Palma P., Caffo O., Barbareschi M., Boracchi P., Marubini E., Pozza F. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(3):454-466.
- Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Guillem Porta, V, Semiglazov V., Lluch A., Zambetti M., Sabadell D., Raab G., Llombart Cussac A., Bozhok A., Martinez-Agullo A., Greco M., Byakhov M., Lopez Lopez J. J., Mansutti M., Valagussa P., Bonadonna G. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(24 Pt 1):8715-8721.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
- Gralow J. R., Burstein H. J., Wood W., Hortobagyi G. N., Gianni L., von Minckwitz G., Buzdar A. U., Smith I. E., Symmans W. F., Singh B., Winer E. P. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):814-819.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S. W., Cristofanilli M., Buzdar A. U., Valero V., Buchholz T., Meric F., Middleton L., Hortobagyi G. N., Gonzalez-Angulo A. M. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1037-1044.
- Haas S., Park T. W., Hahne J. C., Fischer H. P. Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue. *Virchows Arch* 2008; 452(3):277-283.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M., Allred D. C., Hagerty K. L., Badve S., Fitzgibbons P. L., Francis G., Goldstein N. S., Hayes M., Hicks D. G., Lester S., Love R., Mangu P. B., McShane L., Miller K., Osborne C. K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J. N., Sweep F. C., Taube S., Torlakovic E. E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R. B., Wittliff J. L., Wolff A. C. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2784-2795.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Wolff A. C. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):e458.
- Harbeck N, Schmitt M., Meisner C., Friedel C., Untch M., Schmidt M., Lisboa B., Sweep C., Jänicke F., Thomssen C. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;(27):15s (suppl; abstr. 511).

- Harbeck N., Kates R. E., Look M. P., Meijer-Van Gelder M. E., Klijn J. G., Kruger A., Kiechle M., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16):4617-4622.
- Harris G. C., Denley H. E., Pinder S. E., Lee A. H., Ellis I. O., Elston C. W., Evans A. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1):11-15.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5287-5312.
- Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1474-1481.
- Hugh J., Hanson J., Cheang M. C., Nielsen T. O., Perou C. M., Dumontet C., Reed J., Krajewska M., Treilleux I., Rupin M., Magherini E., Mackey J., Martin M., Vogel C. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1168-1176.
- Huober J., von Minckwitz G., Denkert C., Tesch H., Weiss E., Zahm D. M., Belau A., Khandan F., Hauschild M., Thomssen C., Hogel B., Darb-Esfahani S., Mehta K., Loibl S. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1):133-140.
- ICSI. Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. 2005.
- Janicke F., Prechtel A., Thomssen C., Harbeck N., Meisner C., Untch M., Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M, German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12):913-920.
- Jones R. L., Salter J., A'hern R., Nerurkar A., Parton M., Reis-Filho J. S., Smith I. E., Dowsett M. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(2):315-323.
- Kato T., Kameoka S., Kimura T., Nishikawa T., Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
- Kaufmann P., Dauphine C. E., Vargas M. P., Burla M. L., Isaac N. M., Gonzalez K. D., Rosing D., Vargas H. I. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg* 2006; 72(10):935-938.
- Kong X., Moran M. S., Zhang N., Haffty B., Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47(14):2084-2090.
- Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3):451-461.
- Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J. C., Hans D., Pollet J. F., Bressac C., Spitalier J. M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10):1912-1917.
- Kwok T. C., Rakha E. A., Lee A. H., Grainge M., Green A. R., Ellis I. O., Powe D. G. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 2010; 57(2):212-219.
- Lebeau A., Turzynski A., Braun S., Behrhof W., Fleige B., Schmitt W. D., Grob T. J., Burkhardt L., Holzel D., Jackisch C., Thomssen C., Muller V., Untch M. Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3264-3270.
- Lester S. C., Bose S., Chen Y. Y., Connolly J. L., de Baca M. E., Fitzgibbons P. L., Hayes D. F., Kleer C., O'Malley F. P., Page D. L., Smith B. L., Tan L. K., Weaver D. L., Winer E. Protocol for the examination

- of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009a; 133(10):1515-1538.
- Lester S. C., Bose S., Chen Y. Y., Connolly J. L., de Baca M. E., Fitzgibbons P. L., Hayes D. F., Kleer C., O'Malley F. P., Page D. L., Smith B. L., Weaver D. L., Winer E. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009b; 133(1):15-25.
- Look M. P., van Putten W. L., Duffy M. J., Harbeck N., Christensen I. J., Thomssen C., Kates R., Spyrtos F., Ferno M., Eppenberger-Castori S., Sweep C. G., Ulm K., Peyrat J. P., Martin P. M., Magdelenat H., Brunner N., Duggan C., Lisboa B. W., Bendahl P. O., Quillien V., Daver A., Ricolleau G., Meijer-Van Gelder M. E., Manders P., Fiets W. E., Blankenstein M. A., Broet P., Romain S., Daxenbichler G., Windbichler G., Cufer T., Borstnar S., Kueng W., Beex L. V., Klijn J. G., O'Higgins N., Eppenberger U., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2):116-128.
- Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B., III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S., III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramanian V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7703-7720.
- Marchionni L., Wilson R. F., Wolff A. C., Marinopoulos S., Parmigiani G., Bass E. B., Goodman S. N. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5):358-369.
- Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S., Andre F., Gonzalez-Angulo A. M., Symmans W. F., Meric-Bernstam F., Valero V., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2650-2655.
- Mengel M., von Wasielewski R., Wiese B., Rudiger T., Muller-Hermelink H. K., Kreipe H. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol* 2002; 198(3):292-299.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NCRI. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive Early breast Cancer. 2005.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001.
- NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50.
- NHSBSP. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. 2005.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., and Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Mattheiem W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2):96-98.
- Osborne C. K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3):227-238.
- Ough M., Velasco J., Hieken T. J. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg* 2011; 201(5):692-694.

- Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3):195-208.
- Page D. L., Rogers L. W. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10):1095-1097.
- Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M., Baehner F. L., Walker M. G., Watson D., Park T., Hiller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Bryant J., Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2817-2826.
- Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W., Cronin M., Baehner F. L., Watson D., Bryant J., Costantino J. P., Geyer C. E., Jr., Wickerham D. L., Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23):3726-3734.
- Park C. C., Mitsumori M., Nixon A., Recht A., Connolly J., Gelman R., Silver B., Hetelekidis S., Abner A., Harris J. R., Schnitt S. J. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1668-1675.
- Park S. Y., Kim K. S., Lee T. G., Park S. S., Kim S. M., Han W., Noh D. Y., Kim S. W. The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. *Am J Surg* 2009; 197(2):266-269.
- Perez E. A., Reinholz M. M., Hillman D. W., Tenner K. S., Schroeder M. J., Davidson N. E., Martino S., Sledge G. W., Harris L. N., Gralow J. R., Dueck A. C., Ketterling R. P., Ingle J. N., Lingle W. L., Kaufman P. A., Visscher D. W., Jenkins R. B. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(28):4307-4315.
- Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lonning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797):747-752.
- Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22(2):128-135.
- Piccant-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Ruschoff J., Suto T., Grotzer V., Ward C., Straehle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
- Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 1987; 8:138-140.
- Richter-Ehrenstein C., Muller S., Noske A., Schneider A. Diagnostic accuracy and prognostic value of core biopsy in the management of breast cancer: a series of 542 patients. *Int J Surg Pathol* 2009; 17(4):323-326.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9(9):1650-1661.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2090-2100.
- Sauter G., Lee J., Bartlett J. M., Slamon D. J., Press M. F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1323-1333.

- Schnitt S. J., Abner A., Gelman R., Connolly J. L., Recht A., Duda R. B., Eberlein T. J., Mayzel K., Silver B., Harris J. R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6):1746-1751.
- Sharifi S., Peterson M. K., Baum J. K., Raza S., Schnitt S. J. Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsies. *Mod Pathol* 1999; 12(10):941-945.
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345(8958):1154-1157.
- Sinn, H. P., Hermanek, P., Wagner, G., and Wittekind, C. *Organspezifische Tumordokumentation*. 2003.
- Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Thorsen T., Quist H., Matese J. C., Brown P. O., Botstein D., Eystein Lonning P., Borresen-Dale A. L. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(19):10869-10874.
- Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S. E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17(4):323-334.
- The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 Suppl 1:1-21.
- The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80(9):1798-1802.
- Thomas J., Evans A., Macartney J., Pinder S. E., Hanby A., Ellis I., Kearins O., Roberts T., Clements K., Lawrence G., Bishop H. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *Br J Cancer* 2010; 102(2):285-293.
- UICC. *TNM Classification of malignant tumours* (Sobin, L.; Gospodarowicz, M.; Wittekind, C., eds.). 7 ed. Wiley-Liss, New York: 2010.
- Untch M., Fasching P. A., Konecny G. E., von Koch F., Conrad U., Fett W., Kurzeder C., Luck H. J., Stickeler E., Urbaczyk H., Liedtke B., Salat C., Harbeck N., Muller V., Schmidt M., Hasmuller S., Lenhard M., Schuster T., Nekljudova V., Lebeau A., Loibl S., von Minckwitz G. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22(9):1988-1998.
- Usami S., Moriya T., Amari M., Suzuki A., Ishida T., Sasano H., Ohuchi N. Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(4):250-255.
- Varga Z., Diebold J., Domman-Scherrer C. Efforts to standardise Ki-67 counting in breast cancer. *Pathologie* 2011; 32 (Supplement 1): 143 (Abstr. So-089).
- Viale G., Maiorano E., Pruneri G., Mastropasqua M. G., Valentini S., Galimberti V., Zurrida S., Maisonneuve P., Paganelli G., Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2):319-325.
- von Minckwitz G., Sinn H. P., Raab G., Loibl S., Blohmer J. U., Eidtmann H., Hilfrich J., Merkle E., Jackisch C., Costa S. D., Caputo A., Kaufmann M. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10(2):R30.
- von Minckwitz G., Untch M., Nuesch E., Loibl S., Kaufmann M., Kummel S., Fasching P. A., Eiermann W., Blohmer J. U., Costa S. D., Mehta K., Hilfrich J., Jackisch C., Gerber B., du Bois A., Huober J., Hanusch C., Konecny G., Fett W., Stickeler E., Harbeck N., Muller V., Juni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1):145-156.

- Wasielowski R., Hasselmann S., Ruschoff J., Fisseler-Eckhoff A., Kreipe H. Proficiency testing of immunohistochemical biomarker assays in breast cancer. *Virchows Arch* 2008; 453(6):537-543.
- WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007a; 25(1):118-145.
- Wolff A. C., Hammond M. E. H., Schwartz J. N., Hayes D. F. In Reply. *J Clin Oncol* 2007b;(25):4021-4023.
- Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P. M., Hayes M. M., Gelmon K. A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11(2):174-183.

## 4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

### 4.6.1. Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie

<b>RT-1</b>	<b>Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie (allgemein)</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei invasivem Karzinom soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; Harnett, A et al. 2009; NZGG 2009; Peto, R 2006)

Die Evidenz für die verschiedenen Indikationen zur Radiotherapie ist in den letzten Jahren auf der Grundlage von Metaanalysen, systematischen Reviews und randomisierten klinischen kontrollierten Studien belastbarer geworden. Daraus abgeleitete Bewertungen von Behandlungsoptionen und Therapiemodalitäten konnten kontinuierlich präzisiert werden. Berücksichtigt sind dabei weiterhin wichtige klinische Prognosefaktoren wie z. B. die Tumorgroße, Nodalstatus u.a.m. Daten aus prospektiven Studien zur Prädiktion des Ansprechens und der Effizienz einer Radiotherapie auf Grundlage von einzelnen molekulargenetischen Faktoren bzw. Genexpressionsanalysen sind derzeit nicht verfügbar. Demzufolge kann – im Gegensatz zur individualisierten Indikationsstellung von zielgerichteten systemischen Therapien – bei der Entscheidungsfindung über eine Radiotherapie nicht auf prädiktive Marker zurückgegriffen werden.

Eine postoperative perkutane Hochvoltbestrahlungsbehandlung führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens. Abhängig vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird durch eine Bestrahlungsbehandlung die Rate lokaler bzw. lokoregionaler Rückfälle gesenkt (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011). Die perkutane Radiotherapie verringert bei pN0 die lokoregionäre Rückfallrate („any recurrence“) von 28,3 % auf 10,4 % (15 Jahre) und bei pN+ von 39,9 % auf 10,9 % (15 Jahre) und die Rate aller Rückfälle (lokoregionäre und distant) bei pN0 von 31,0 % auf 15,6 % (10 Jahre) und bei pN+ von 63,7 % auf 42,5 % (10 Jahre). Obwohl auch primäre bzw. adjuvante antineoplastische Systemtherapien signifikant die lokoregionale Tumorkontrolle erhöhen, reicht deren Effekt – und das ist entscheidend hierbei – für die meisten Patientinnen jedoch nicht aus, um auf eine Radiotherapie verzichten zu können (Potter, R et al. 2007).

Metaanalysen (Anderson, SJ et al. 2009; Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011) haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt werden kann. In der aktuellen Metaanalyse (EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011) bewirkt die perkutane Radiotherapie eine Reduktion der erkrankungsspezifischen Mortalität bei pN0-Patientinnen um absolut 3,3 % und bei pN+-Patientinnen um absolut 8,5 % nach 15 Jahren (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; Mannino, M et al. 2009; Peto, R 2006; Poortmans, P 2007; Weaver, DL et al. 2011).

Diese Effekte sind für alle Altersgruppen nachgewiesen, jedoch verringert sich der individuelle Vorteil bei älteren Patientinnen (Anderson, SJ et al. 2009; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; Peto, R 2006; Poortmans, P 2007; Potter, R et al. 2007; Prescott, RJ et al. 2007; Sautter-Bihl, ML et al. 2011).

Klinisch ist bei der Bewertung von Langzeiteffekten der Radiotherapie zu berücksichtigen, dass der Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit invasivem Karzinom – anders als die lokoregionale Tumorkontrolle! – zumeist erst nach mehr als 5 Jahren erkennbar und (statistisch) wirksam wird. Dieser Benefit verstärkt sich im weiteren zeitlichen Verlauf (Darby, S et al. 2009; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011). Den größten Nutzen von einer Radiotherapie haben Patientinnen, bei denen durch die adjuvante Strahlentherapie eine Verminderung des Rückfallrisikos um > 10 % erreicht wird. So kann, statistisch gesehen, durch 4 innerhalb der ersten 10 Jahre verhinderte Lokalrezidive ein krebsbedingter Todesfall im Verlauf von 15 Jahren vermieden werden (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; Peto, R 2006; Whelan, T et al. 2007).

Bisher ist keine Subgruppe von Patientinnen identifiziert worden, die nicht von einer Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie im Hinblick auf eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle profitiert (Anderson, SJ et al. 2009; Antonini, N et al. 2007; Bouchardy, C et al. 2003; Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; Peto, R 2006; Potter, R et al. 2007; Prescott, RJ et al. 2007; van Wely, BJ et al. 2011; Winzer, KJ et al. 2010). Somit sollte bei Patientinnen in hohem Lebensalter und bei günstigen biologischen und morphologischen Tumoreigenschaften (pN0-Status, ER-Positivität, niedriges Grading) ein etwaiger Verzicht auf eine Radiotherapie nur bei die Lebenserwartung beeinflussenden Komorbiditäten bzw. mutmaßlich geringer Nutzen-Risiko-Relation erwogen und begründet werden (Belkacemi, Y et al. 2011; Buchholz, TA et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Clarke, M 2006; EBCTCG 2000; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; Giordano, SH et al. 2005; Hancke, K et al. 2010; Peto, R 2006; Sautter-Bihl, ML et al. 2011; Truong, PT et al. 2006; Van de, SJ et al. 2000; Van de, SJ et al. 2004; Varga, D et al. 2010; Vinh-Hung, V et al. 2004; Weaver, DL et al. 2011; Wildiers, H et al. 2007).

Daten aus populationsbezogenen Analysen zeigen, dass bei Patientinnen in höherem Lebensalter relativ häufig auf die adjuvante Radiotherapie verzichtet wird und dass dies mit einer erhöhten Brustkrebssterblichkeit verbunden ist (Hancke, K et al. 2010; Varga, D et al. 2010).

Nach neoadjuvanter Systemtherapie besteht auch bei histopathologisch bestätigter Vollremission (pCR) in Analogie zur adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Operation die Indikation zur Radiotherapie der Brust. Die Indikation hierfür ist begründet in fehlenden prospektiven Phase-III-Studien und höheren Lokalrezidivraten nach neoadjuvanter Systemtherapie bei Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie (Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011).

<b>RT-2</b>		<b>Durchführung der Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie (BET)</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a.	Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen.	
Level of Evidence <b>1a</b>		(EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; SIGN 2005)	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b.	Die Dosis soll ca. 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung betragen (5 x 1,8-2,0 Gy/Woche).	
Level of Evidence <b>1a</b>		(Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; Peto, R 2006; SIGN 2005)	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	c.	Bei älteren Patientinnen ohne lokoregionären Lymphknotenbefall mit < 5 cm großen Tumoren, die keine Chemotherapie benötigen, können alternativ zur konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung für die perkutane Homogenbestrahlung der Brust auch hypofraktionierte Schemata eingesetzt werden (z. B. 5 x 2,666 Gy pro Woche bis 40 Gy).	
Level of Evidence <b>1a</b>		(Goldhirsch, A et al. 2011; Harnett, A 2010; NCCN 2011; NICE 2009; Smith, BD et al. 2011a; Whelan, TJ et al. 2010)	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d.	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boost-Bestrahlung ist in der Regel indiziert. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt (10-)16 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8-2,0 Gy/Woche).	
Level of Evidence <b>1a</b>		(Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Jones, HA et al. 2009; Livi, L et al. 2009; Poortmans, P 2007; Poortmans, PM et al. 2008; Poortmans, PM et al. 2009; Romestaing, P et al. 1997; Romestaing, P et al. 2009; Sautter-Bihl, ML et al. 2007; SIGN 2005)	
Empfehlungsgrad <b>C</b>	e.	Bei postmenopausalen Patientinnen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko (insbes. Alter > 60 Jahre, kleinen Tumoren und günstigen Prognosefaktoren) ist der absolute Vorteil der Boost-Bestrahlung geringer. In dieser Subgruppe kann ggf. auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>		(EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; NZGG 2009)	

### **Perkutane Homogenbestrahlung der Brust**

Die perkutane Homogenbestrahlung der betroffenen Brust unter Einschluss der angrenzenden Brustwandabschnitte mit Photonen des Linearbeschleunigers (Primärenergie 4–6 MV) wird international als Therapiestandard angesehen.

Zur optimalen Schonung von Risikogewebe (Lunge, Herz) ist eine moderne Bestrahlungsplanungsausrüstung und -technik (Verwendung schnittbildgestützter (CT, MRT) konventioneller 3D-Bestrahlungsplanung mit Einsatz von Kompensatoren; Echtzeit-Feldkontrollverfahren) erforderlich und kann differente Lagerungen notwendig machen (Bauchlage statt üblicher Rückenlage der Patientin) (Harris, EE 2008; Hughes, KS et al. 2004; Kirby, AM et al. 2010; NCCN 2011; NZGG 2009; Poortmans, P 2007; Prescott, RJ et al. 2007; Sautter-Bihl, ML et al. 2007; Smith, BD et al. 2011b; White, JR et al. 2011). Alternative Bestrahlungstechniken wie intensitätsmodulierte (IMRT) oder eine atemgetriggerte Radiotherapie (IGRT) können die radiogene Toxizität weiter mindern (Barnett, GC et al. 2011a; Barnett, GC et al. 2011b; Donovan, EM et al. 2011; Pignol, JP et al. 2011); der klinische Nutzen dieser Techniken ist jedoch noch nicht eindeutig belegt.

Sämtliche Bestrahlungstechniken, die zur homogenen Durchstrahlung der gesamten Brust eingesetzt werden, führen zur Mitbestrahlung von Teilen des ipsilateralen axillären Lymphabflussgebietes (Aristei, C et al. 2001; Barnett, GC et al. 2011a; Barnett, GC et al. 2011b; Castro, PP et al. 2009; Donovan, EM et al. 2011; Garg, AK et al. 2009; Pignol, JP et al. 2011; Rabinovitch, R et al. 2008; Sanli, I et al. 2009; Straver, ME et al. 2010a; Straver, ME et al. 2010b; Valachis, A et al. 2010; van Wely, BJ et al. 2011; Veronesi, U et al. 2009; Weaver, DL et al. 2011). Die Höhe dieses Anteils und der dort jeweils erreichten Dosis differieren je nach Volumen der zu bestrahlenden Brust in den Levels I und II und sind auch abhängig von der individuellen Lagerung der Patientin während der Bestrahlungsbehandlung. Die in diesen Axillaanteilen resultierenden Gesamtdosen liegen bei einer Standard-RT der gesamten Brust mit 50 Gy zwischen 20–40 Gy und beeinflussen somit die Rate axillärer Rezidive (van Wely, BJ et al. 2011).

### **Hypofraktionierung**

Die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zur Hypofraktionierung haben zu einer differenzierteren Bewertung geführt und bestimmen die derzeitige kontrovers geführte Diskussion (Goldhirsch, A et al. 2011). In Großbritannien und Kanada wird die hypofraktionierte RT als „neuer Standard“ definiert, gleichwertig zur normofraktionierten RT angesehen (Haffty, BG 2010; Harnett, A 2010; Holloway, CL et al. 2010; NICE 2009; Rodger, A 2010; Whelan, TJ et al. 2010) und in den dortigen aktualisierten Leitlinien generell empfohlen (Harnett, A et al. 2009; NICE 2009; Whelan, TJ et al. 2010; Yarnold, J 2009). In anderen nationalen Leitlinien wird sie als gleichwertig zur normofraktionierten RT (NZGG 2009) bzw. als eine Option für bestimmte Gruppen von Patientinnen angesehen (Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; Tsoutsou, PG et al. 2010). International sind die Bewertungen als gleichwertige Option in Diskussion, da lediglich von der kanadischen Studie Langzeitdaten (10 Jahre) vorliegen (Cardoso, F et al. 2010; Goldhirsch, A et al. 2011; Smith, BD et al. 2011a; Whelan, TJ et al. 2010). Dieser Umstand führte in der aktuellen Beurteilung im „systematic review“ der Cochrane-Collaboration vom November 2010 zu einer Neubewertung der o.a. vier großen Studien zur Hypofraktionierung und einer substanziellen Änderung der daraus abgeleiteten

Schlussfolgerungen (Cochrane: James, ML et al. 2008; Cochrane: James, ML et al. 2010). Die Studien wurden gegenüber der von der Cochrane-Collaboration vorgenommenen Bewertung aus dem Jahr 2008 auf „Studien mit niedriger bis mittlerer Qualität“ herabgestuft. Besonders kritisch und bezüglich einer Bewertung als gleichwertig zu den bisherigen etablierten „normofraktionierten“ Behandlungskonzepten wird von den Autoren herausgestellt, dass bei den 7095 innerhalb dieser randomisierten Studien behandelten Patientinnen nur eine relativ kleine Anzahl von ihnen über mehr als 5 Jahre nachbeobachtet worden ist und daher längere Nachbeobachtungszeiten für eine fundierte Bewertung erforderlich wären.

Die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) stellte dazu fest, dass eine hypofraktionierte RT eine Option sein kann für Patientinnen ohne lokoregionale lymphonodale Metastasen, mit Tumoren < 5 cm und mit freien Resektionsrändern (R0), sodass ausgewählte Patientinnen über diese Option informiert werden sollten (Smith, BD et al. 2011a). Die derzeitige Evidenz unterstützt eine Gleichwertigkeit von normo- gegenüber hypofraktionierter RT lediglich für Patientinnen im Alter von über 50 Jahren mit pT1–2, (p)N0-Status, bei denen keine Chemotherapie erfolgt, wenn eine ausreichend homogene Dosisverteilung technisch realisiert werden kann und bei denen keine Dosiserhöhung im Tumorgebiet (Boost-Radiotherapie) vorgesehen ist. Nur bei Vorliegen aller Kriterien kann eine hypofraktionierte RT als Alternative zur normofraktionierten (= Standard) RT nach BET erwogen werden (Smith, BD et al. 2011a). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) teilt diese Bedenken und empfiehlt weiterhin eine Zurückhaltung bezüglich einer Hypofraktionierung, da aufgrund (zu) kurzer Nachbeobachtungszeiten insbesondere keine ausreichenden Daten zur kardialen Spättoxizität vorliegen. Die ersten 10-Jahres-Nachsorgedaten belegen eine (geringe) Erhöhung kardialer Todesfälle („crude“ risk: ca. 1 %) mit ansteigender Tendenz in späteren Jahren. Daraus abgeleitet wird die Empfehlung, bei Indikationstellung zur hypofraktionierten RT das Herz als das kritische Organ zu beachten, da die sehr lange klinische Latenzzeit für radiogene peri-, myokardiale und kardiovaskuläre Spättoxizitäten bisher unterschätzt wurde. Somit sollte eine Hypofraktionierung nur unter Berücksichtigung des Lebensalters bzw. der Lebenserwartung ggf. für ältere Patientinnen (z. B. > 70 Jahre) erwogen werden, bei denen eine kardiale Spättoxizität klinisch keine Bedeutung erlangt (Souchon, R 2010).

### **Boost-Bestrahlung**

Eine umschriebene, lokal auf den Primärtumorbereich („Tumorbett“) begrenzte Boost-Bestrahlungsbehandlung nach Tumorexzision unter Brustershalt zusätzlich zur postoperativen perkutanen Bestrahlung der gesamten Brust mit 50 oder 50,4 Gy senkt die Lokalrezidivrate in allen Altersgruppen. Bei R0-resezierten Patientinnen wird die Rezidivrate von 10,2 % auf 6,2 % gesenkt, bezogen auf einen Zeitraum von 10 Jahren (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Jones, HA et al. 2009; Poortmans, PM et al. 2008; Poortmans, PM et al. 2009).

Den größten Nutzen von einer Boost-Radiotherapie, gemessen an der absoluten Minderung des lokalen Rückfallrisikos, haben jüngere Patientinnen und Frauen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko.

Für eine Boost-Radiotherapie sind geeignet: Photonen, Elektronen, interstitielle Bestrahlungsformen unter Einsatz von Multikatheter- oder Ballonkathetertechniken, dreidimensionale konformale perkutane sowie intraoperative Bestrahlungen. Eine Boost-Radiotherapie mit Protonen ist experimentell. Die verwendete Technik und

Strahlenart hatten in dem EORTC-22881-10882-Trial keinen Einfluss auf das onkologische Therapieergebnis (Poortmans, P et al. 2004). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren ergab eine Boost-Radiotherapie keinen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Aktuell liegen Erfahrungen mit dem Vorteil einer erheblichen Verkürzung der radioonkologischen Behandlungsdauer vor, wobei die Boost-Bestrahlung als „vorgezogener Boost“ intraoperativ mit Röntgenstrahlen bzw. schnellen Elektronen erfolgen kann und der perkutanen postoperativen Boostbestrahlung gleichwertig ist (Sedlmayer, F et al. 2007).

## Literatur

- Anderson S. J., Wapnir I., Dignam J. J., Fisher B., Mamounas E. P., Jeong J. H., Geyer C. E., Jr., Wickerham D. L., Costantino J. P., Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15):2466-2473.
- Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Poortmans P., Struikmans H., Van den Bogaert W., Barillot I., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Collette L., Pierart M., Hart G., Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):265-271.
- Aristei C., Chionne F., Marsella A. R., Alessandro M., Rulli A., Lemmi A., Perrucci E., Latini P. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1):69-73.
- Barnett G. C., Wilkinson J. S., Moody A. M., Wilson C. B., Twyman N., Wishart G. C., Burnet N. G., Coles C. E. Randomized Controlled Trial of Forward-Planned Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: Interim Results at 2 Years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011a.
- Barnett G. C., Wilkinson J. S., Moody A. M., Wilson C. B., Twyman N., Wishart G. C., Burnet N. G., Coles C. E. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011b; 23(10):662-673.
- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W. J., Oei S. B., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-3265.
- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):91-102.
- Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G., Laissue P., Neyroud-Caspar I., Schafer P., Kurtz J., Sappino A. P., Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21(19):3580-3587.
- Buchholz T. A., Theriault R. L., Niland J. C., Hughes M. E., Ottesen R., Edge S. B., Bookman M. A., Weeks J. C. The use of radiation as a component of breast conservation therapy in National Comprehensive Cancer Network Centers. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):361-369.
- Cardoso F., Stordeur S., Vlayen J., Bourgain C., Carly B., Christiaens M. R., Cocquyt V., Lifrange E., Neven P., Scalliet P., Schobbens J. C., Van Goethem M., and Villeirs G. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. *Good Clinical Practice (GCP)*. 2010.
- Castro Pena P., Kirova Y. M., Campana F., Dendale R., Bollet M. A., Fournier-Bidoz N., Fourquet A. Anatomical, clinical and radiological delineation of target volumes in breast cancer radiotherapy planning: individual variability, questions and answers. *Br J Radiol* 2009; 82(979):595-599.
- Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 10:x59-x62.

- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
- Cochrane: James M. L., Lehman M., Hider P. N., Jeffery M., Francis D. P., Hickey B. E. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD003860.
- Cochrane: James M. L., Lehman M., Hider P. N., Jeffery M., Hickey B. E., Francis D. P. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003860.
- Darby, S. and on Behalf of the Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group University of Oxford, GB. Overview of the randomised trials of radiotherapy in early breast cancer. SABCS 2009; Minisymposium 3, 1. [MS3-1], Slides of the oral presentation at the 32nd Annual SABCS 2009: [www.sabcs.org/](http://www.sabcs.org/). 2009.
- Donovan E. M., Ciurlionis L., Fairfoul J., James H., Mayles H., Manktelow S., Raj S., Tsang Y., Tywman N., Yarnold J., Coles C. Planning with intensity-modulated radiotherapy and tomotherapy to modulate dose across breast to reflect recurrence risk (IMPORT High trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4):1064-1072.
- EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9217):1757-1770.
- EBCTCG 2011: Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804):1707-1716.
- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Article ID: evd02580 (025.023). 2006.
- Garg A. K., Frija E. K., Sun T. L., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Yu T. K., Woodward W. A., Tereffe W. A., Salehpour M., Buchholz T. A. Effects of variable placement of superior tangential/supraclavicular match line on dosimetric coverage of level III axilla/axillary apex in patients treated with breast and supraclavicular radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2):370-374.
- Giordano S. H., Hortobagyi G. N., Kau S. W., Theriault R. L., Bondy M. L. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):783-791.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
- Haffty B. G. Radiotherapy. Hypofractionation for breast cancer--clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6):304-306.
- Hancke K., Denking M. D., Konig J., Kurzeder C., Wockel A., Herr D., Blettner M., Kreienberg R. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21(4):748-753.
- Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010; 19(3):159-162.
- Harnett A., Smallwood J., Titshall V., Champion A. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease--summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338:b438.
- Harris E. E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* 2008; 15(2):120-129.
- Holloway C. L., Panet-Raymond V., Olivetto I. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast* 2010; 19(3):163-167.
- Hughes K. S., Schnaper L. A., Berry D., Cirrincione C., McCormick B., Shank B., Wheeler J., Champion L. A., Smith T. J., Smith B. L., Shapiro C., Muss H. B., Winer E., Hudis C., Wood W., Sugarbaker D.,

- Henderson I. C., Norton L. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10):971-977.
- Jones H. A., Antonini N., Hart A. A., Peterse J. L., Horiot J. C., Collin F., Poortmans P. M., Oei S. B., Collette L., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Schinagl D. A., Warlam-Rodenhuis C. C., Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):4939-4947.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kirby A. M., Evans P. M., Donovan E. M., Convery H. M., Haviland J. S., Yarnold J. R. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010; 96(2):178-184.
- Livi L., Borghesi S., Saieva C., Fambrini M., Iannalfi A., Greto D., Paia F., Scocciati S., Simontacchi G., Bianchi S., Cataliotti L., Biti G. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4):1029-1034.
- Mannino M., Yarnold J. R. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* 2009; 90(1):14-22.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Pignol J. P., Keller B. M., Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques--implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. *Radiat Oncol* 2011; 6:5.
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):84-101.
- Poortmans P., Bartelink H., Horiot J. C., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Rodrigus P., Warlam-Rodenhuis C., Collette L., Pierart M. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72(1):25-33.
- Poortmans P. M., Collette L., Bartelink H., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W., Muller R. P., Dubois J. B., Bolla M., Van Der Hulst M., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Horiot J. C. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008; 12(6-7):565-570.
- Poortmans P. M., Collette L., Horiot J. C., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Kuten A., Noordijk E. M., Hoogenraad W., Mirimanoff R. O., Pierart M., Van Limbergen E., Bartelink H. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):80-85.
- Potter R., Gnant M., Kwasny W., Tausch C., Handl-Zeller L., Pakisch B., Taucher S., Hammer J., Luschin-Ebengreuth G., Schmid M., Sedlmayer F., Stierer M., Reiner G., Kapp K., Hofbauer F., Rottenfusser A., Postlberger S., Haider K., Draxler W., Jakesz R. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2):334-340.
- Prescott R. J., Kunkler I. H., Williams L. J., King C. C., Jack W., van der Pol M., Goh T. T., Lindley R., Cairns J. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess* 2007; 11(31):1-iv.

- Rabinovitch R., Ballonoff A., Newman F., Finlayson C. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(5):1468-1471.
- Rodger A. Should fewer fractions be the new standard for postoperative radiotherapy in patients with early breast cancer? *Breast* 2010; 19(3):157-158.
- Romestaing P., Belot A., Hennequin C. Ten-year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (Suppl. 3) p S1 [Abstract 1].
- Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C., Coquard R., Montbarbon X., Ardiet J. M., Mabelle N., Gerard J. P. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):963-968.
- Sanli I., Lemaire B. M., Muller A. J., van Kleffens H. J., Poll-Franse L. V., van Dijk M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy: frequency and factors influencing recurrence on the long term. *Breast J* 2009; 15(3):236-241.
- Sautter-Bihl M. L., Budach W., Dunst J., Feyer P., Haase W., Harms W., Sedlmayer F., Souchon R., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(12):661-666.
- Sautter-Bihl M. L., Souchon R., Gerber B. Adjuvant therapy for women over age 65 with breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(21):365-371.
- Sedlmayer F., Fastner G., Merz F., Deutschmann H., Reitsamer R., Menzel C., Ciabattini A., Petrucci A., Hager E., Willich N., Orecchia R., Valentini V. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISiORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 2007; 183 Spec No 2:32-34.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Smith B. D., Bentzen S. M., Correa C. R., Hahn C. A., Hardenbergh P. H., Ibbott G. S., McCormick B., McQueen J. R., Pierce L. J., Powell S. N., Recht A., Taghian A. G., Vicini F. A., White J. R., Haffty B. G. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011a; 81(1):59-68.
- Smith B. D., Pan I. W., Shih Y. C., Smith G. L., Harris J. R., Puniglia R., Pierce L. J., Jaggi R., Hayman J. A., Giordano S. H., Buchholz T. A. Adoption of intensity-modulated radiation therapy for breast cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011b; 103(10):798-809.
- Souchon R. Adjuvante perkutane hypo (hf) - vs. normofraktionierte (nf) Radiotherapie (RT) der Brust nach organerhaltender Operation (WBI) wegen Mammakarzinom - für welche Patientinnen ist dieser Ansatz als gleichwertig gesichert? - Eine Bewertung der DEGRO Organgruppe Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1)(35):abstract W6-12.
- Straver M. E., Meijnen P., van Tienhoven G., van de Velde C. J., Mansel R. E., Bogaerts J., Demonty G., Duez N., Cataliotti L., Klinkenbijl J., Westenberg H. A., van der Mijle H., Hurkmans C., Rutgers E. J. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010a; 28(5):731-737.
- Straver M. E., Meijnen P., van Tienhoven G., van de Velde C. J., Mansel R. E., Bogaerts J., Duez N., Cataliotti L., Klinkenbijl J. H., Westenberg H. A., van der Mijle H., Snoj M., Hurkmans C., Rutgers E. J. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010b; 17(7):1854-1861.
- Truong P. T., Bernstein V., Lesperance M., Speers C. H., Olivetto I. A. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191(6):749-755.
- Tsoutsou P. G., Belkacemi Y., Gligorov J., Kuten A., Bousset H., Bese N., Koukourakis M. I. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist* 2010; 15(11):1169-1178.
- Valachis A., Mauri D., Polyzos N. P., Mavroudis D., Georgoulas V., Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010; 16(3):245-251.
- Van de Steene J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55(3):263-272.

- Van de Steene J., Vinh-Hung V., Cutuli B., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 2004; 72(1):35-43.
- van Wely B. J., Teerenstra S., Schinagl D. A., Aufenacker T. J., de Wilt J. H., Strobbe L. J. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2011; 98(3):326-333.
- Varga D., Wischnewsky M., Atassi Z., Wolters R., Geyer V., Strunz K., Kreienberg R., Woekel A. Does guideline-adherent therapy improve the outcome for early-onset breast cancer patients? *Oncology* 2010; 78(3-4):189-195.
- Veronesi U., Galimberti V., Paganelli G., Maisonneuve P., Viale G., Orecchia R., Luini A., Intra M., Veronesi P., Caldarella P., Renne G., Rotmensz N., Sangalli C., De Brito Lima L., Tullii M., Zurrada S. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009; 45(8):1381-1388.
- Vinh-Hung V., Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(2):115-121.
- Weaver D. L., Ashikaga T., Krag D. N., Skelly J. M., Anderson S. J., Harlow S. P., Julian T. B., Mamounas E. P., Wolmark N. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(5):412-421.
- Whelan T., Darby S., Taylor C., McGale P., Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. *ASCO's Annual Meeting Educational Book* 2007;3-6.
- Whelan T. J., Pignol J. P., Levine M. N., Julian J. A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J., Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6):513-520.
- White J. R., Meyer J. L. Intensity-modulated radiotherapy for breast cancer: advances in whole and partial breast treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 2011; 43:292-314.
- Wildiers H., Kunkler I., Biganzoli L., Fracheboud J., Vlastos G., Bernard-Marty C., Hurria A., Extermann M., Girre V., Brain E., Audisio R. A., Bartelink H., Barton M., Giordano S. H., Muss H., Aapro M. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8(12):1101-1115.
- Winzer K. J., Sauerbrei W., Braun M., Liersch T., Dunst J., Guski H., Schumacher M. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010; 46(1):95-101.
- Yarnold J. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment National Institute for Health and Clinical Excellence guideline 2009. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21(3):159-160.

## 4.6.2. Teilbrustbestrahlung

RT-3	<b>Radiotherapie unter Beschränkung auf Teilbereiche der Brust (Teilbrustbestrahlung, PBI) als alleinige Bestrahlungsform einschließlich alleinige intraoperative Radiotherapie (IORT)</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung stellt keinen Therapiestandard dar.
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2006; NCCN 2007)

Eine am individuellen Risiko orientierte Indikation zur adjuvanten alleinigen Teilbrustbestrahlung (PBI oder APBI) nach kompletter Tumorexzision unter Brusterhalt und Beschränkung des Bestrahlungsvolumens auf die Tumorregion ist weiterhin noch nicht ausreichend definiert.

Die Bestrahlungsbehandlung von Teilen der Brust (PBI) unter Beschränkung auf den Primärtumorbereich als alleinige („definitive“) intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung kann eine Option sein für Patientinnen, bei denen eine Homogenbestrahlung der gesamten Brust nicht durchführbar ist (Keshtgar, MR et al. 2011; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Offersen, BV et al. 2009; Polgar, C et al. 2010).

Die unterschiedlichen Konzepte mit verschiedenen Strahlenqualitäten und technischen Verfahren zur Teilbrustbestrahlung entsprechen zumeist denen, die auch bei der PBI als Boost-RT nach Bestrahlung der gesamten Brust (WBI) eingesetzt werden (Chen, PY et al. 2010; Dirbas, FM 2009; Jeruss, JS et al. 2011; Lee, LJ et al. 2009; Lehman, M et al. 2010; Livi, L et al. 2010; Mannino, M et al. 2009; Nelson, JC et al. 2009; Njeh, CF et al. 2010; Offersen, BV et al. 2009; Strauss, JB et al. 2009; Strnad, V et al. 2011). Bisher vorliegende Studienergebnisse ergaben für bestimmte Subgruppen von Patientinnen mit unifokalem kleinem Mammakarzinom lokale Tumorkontrollraten, die mit denen einer Radiotherapie der gesamten Brust erreichbaren vergleichbar waren. Allerdings sind die Nachbeobachtungszeiten für die innerhalb von prospektiven randomisierten Studien mit einer alleinigen APBI therapierten Patientinnen insgesamt noch zu gering.

Die Teilbrustbestrahlung sollte möglichst unter klinischen Studienbedingungen durchgeführt werden. Unabhängig davon kann sie in Einzelfällen bei geringem onkologischem Risiko erwogen werden (Alter, Komorbidität).

### Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Eine IORT als alleinige Radiotherapiemodalität stellt die extreme Variante der Kombination einer Hypofraktionierung und einer APBI dar und erfolgt unmittelbar nach der chirurgischen Tumorexzision als einzeitige Bestrahlungsbehandlung unter Beschränkung auf die Tumorsektionshöhle mit Applikation einer als kurativ angesehenen Gesamtdosis. Für eine IORT werden Elektronen eines Linearbeschleunigers (= IOERT) oder eine Orthovolttherapie mit 50 kV-Röntgenstrahlen

eines konventionellen Röntgengerätes verwendet oder eine Ballon-Brachytherapie-Technik eingesetzt (Herskind, C et al. 2008; Ivanov, O et al. 2011; Lemanski, C et al. 2010; Njeh, CF et al. 2010; Vaidya, JS et al. 2011; Veronesi, U et al. 2010).

Wie allgemein zur APBI (s.o.) sind auch für die IORT als alleinigem Verfahren am individuellen Risiko orientierte Indikationsstellungen noch nicht definiert. Die bisherigen Studien hierzu differieren im Ausmaß der operativen Therapie (im TARGIT-Trial eine Lumpektomie, in der ELIOT-Studie eine Quadrantektomie), ihren Einschlusskriterien, Strahlenqualitäten, Dosierungen sowie dem zu bestrahlenden Brustvolumen und somit in wesentlichen onkologisch-therapeutischen Punkten (Ivanov, O et al. 2011; Lemanski, C et al. 2010; Mancias, JD et al. 2010; Njeh, CF et al. 2010; Vaidya, JS et al. 2010; Vaidya, JS et al. 2011; Veronesi, U et al. 2010). Die relative biologische Effektivität der Verfahren untereinander und gegenüber der perkutanen Homogenbestrahlung der gesamten Brust sowie die jeweiligen Nebenwirkungs- und chronischen Komplikationsraten der verschiedenen APBI- bzw. IORT-Verfahren sind derzeit noch nicht ausreichend abzuschätzen.

## Literatur

- Chen P. Y., Wallace M., Mitchell C., Grills I., Kestin L., Fowler A., Martinez A., Vicini F. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(4):991-997.
- Dirbas F. M. Accelerated partial breast irradiation: where do we stand? *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(2):215-225.
- Herskind C., Griebel J., Kraus-Tiefenbacher U., Wenz F. Sphere of equivalence--a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5):1575-1581.
- Ivanov O., Dickler A., Lum B. Y., Pellicane J. V., Francescatti D. S. Twelve-month follow-up results of a trial utilizing Axxent electronic brachytherapy to deliver intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2):453-458.
- Jeruss J. S., Kuerer H. M., Beitsch P. D., Vicini F. A., Keisch M. Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(1):65-71.
- Keshtgar M. R., Vaidya J. S., Tobias J. S., Wenz F., Joseph D., Stacey C., Metaxas M. G., Keller A., Corica T., Williams N. R., Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):31-38.
- Lee L. J., Harris J. R. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. *Breast* 2009; 18 Suppl 3:S103-S111.
- Lehman M., Hickey B. The less than whole breast radiotherapy approach. *Breast* 2010; 19(3):180-187.
- Lemanski C., Azria D., Gourgon-Bourgade S., Gutowski M., Rouanet P., Saint-Aubert B., Ailleres N., Fenoglio P., Dubois J. B. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3):698-703.
- Livi L., Buonamici F. B., Simontacchi G., Scotti V., Fambrini M., Compagnucci A., Paiar F., Scoccianti S., Pallotta S., Detti B., Agresti B., Talamonti C., Mangoni M., Bianchi S., Cataliotti L., Marrazzo L., Bucciolini M., Biti G. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(2):509-515.
- Mancias J. D., Taghian A. G. Accelerated partial breast irradiation using TARGIT: the pros, cons and the need for long-term results. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10(12):1869-1875.
- Mannino M., Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):16-22.

- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- Nelson J. C., Beitsch P. D., Vicini F. A., Quiet C. A., Garcia D., Snider H. C., Gittleman M. A., Zannis V. J., Whitworth P. W., Fine R. E., Keleher A. J., Kuerer H. M. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. *Am J Surg* 2009; 198(1):83-91.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Njeh C. F., Saunders M. W., Langton C. M. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5:90.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Offersen B. V., Overgaard M., Kroman N., Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):1-13.
- Polgar C., Van Limbergen E., Potter R., Kovacs G., Polo A., Lyczek J., Hildebrandt G., Niehoff P., Guinot J. L., Guedea F., Johansson B., Ott O. J., Major T., Strnad V. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94(3):264-273.
- Strauss J. B., Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 2009; 91(2):157-165.
- Strnad V., Hildebrandt G., Potter R., Hammer J., Hindemith M., Resch A., Spiegl K., Lotter M., Uter W., Bani M., Kortmann R. D., Beckmann M. W., Fietkau R., Ott O. J. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):17-24.
- Vaidya J. S., Baum M., Tobias J. S., Wenz F., Massarut S., Keshtgar M., Hilaris B., Saunders C., Williams N. R., Brew-Graves C., Corica T., Roncadin M., Kraus-Tiefenbacher U., Sutterlin M., Bulsara M., Joseph D. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):1091-1097.
- Vaidya J. S., Joseph D. J., Tobias J. S., Bulsara M., Wenz F., Saunders C., Alvarado M., Flyger H. L., Massarut S., Eiermann W., Keshtgar M., Dewar J., Kraus-Tiefenbacher U., Sutterlin M., Esserman L., Holtveg H. M., Roncadin M., Pigorsch S., Metaxas M., Falzon M., Matthews A., Corica T., Williams N. R., Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735):91-102.
- Veronesi U., Orecchia R., Luini A., Galimberti V., Zurrada S., Intra M., Veronesi P., Arnone P., Leonardi M. C., Ciocca M., Lazzari R., Caldarella P., Rotmensz N., Sangalli C., Sances D., Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1):141-151.

### 4.6.3. Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie

RT-4	Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie
	a. Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2007)
	b. Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko wird auch das Gesamtüberleben verbessert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009; Fernando, SA et al. 2007; GebSKI, V et al. 2006; Harris, EE 2008; Jagsi, R et al. 2009; Kyndi, M et al. 2008b; Kyndi, M et al. 2008a; NCCN 2011; NICE 2009; Nielsen, HM et al. 2006a; Nielsen, HM et al. 2006b; NZGG 2009; Overgaard, M et al. 2007; Peto, R 2006; Poortmans, P 2007; Rowell, NP 2009; Rowell, NP 2010; Voordeckers, M et al. 2009; Whelan, T et al. 2007)
	c. Bei folgenden Situationen ist daher die nachfolgende Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- T3/T4
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- pT3 pN0 R0 nur bei Vorliegen von sonstigen Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, Grading G3, „close resection margin“, Prämenopausalstatus, Alter < 50 Jahre)
Level of Evidence <b>2b</b>	(Floyd, SR et al. 2009; Kunkler, I 2010; McCammon, R et al. 2008; Rowell, NP 2009; Russell, NS et al. 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	- pN+ (> 3 Lymphknoten)
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie richten, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Buchholz, TA et al. 2002; Buchholz, TA et al. 2008; Buchholz, TA 2009; Garg, AK et al. 2007; Goldhirsch, A et al. 2009; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2007; NCCN 2011)

Analog zur Situation nach brusterhaltender operativer Therapie kann eine postoperative Radiotherapie nach Mastektomie ebenfalls neben der verbesserten lokoregionalen Tumorkontrolle einen positiven Einfluss auf die brustkrebspezifische Mortalität und die Überlebenschancen haben.

Je höher das individuelle Rückfallrisiko, desto größer der individuelle Benefit bezüglich der lokoregionalen Tumorkontrolle und der Überlebenschancen durch die postoperative Strahlentherapie (Clarke, M et al. 2005; Poortmans, P 2007; Rowell, NP 2009). Hierbei sind als hohes Rückfallrisiko eine > 20 %ige, als intermediäres Risiko eine 10–20 %ige Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Wiederauftreten definiert. Ein hohes Rückfallrisiko haben Patientinnen mit T3- und T4-Tumoren, R1- und R2-Resektion bzw. einem ipsilateralen axillären Befall von mehr als 3 Lymphknoten. Ein intermediäres Rückfallrisiko besteht für diejenigen Patientinnen mit T1- oder T2-Tumoren und nur 1–3 befallenen axillären Lymphknoten und dem gleichzeitigen Vorhandensein weiterer Risikofaktoren, wie z. B. einem Grading G3, einem intravasalen Tumorzellnachweis (Blut- und/oder Lymphbahnen; V1, L1) sowie mit lobulärem histologischem Subtyp (Poortmans, P 2007).

Für Patientinnen mit hohem lokoregionärem Rückfallrisiko ist der Nutzen einer RT der Brustwand gesichert. Für diese Patientinnen wird die Radiotherapie international einheitlich empfohlen (Belkacemi, Y et al. 2011; Benson, JR et al. 2009; Buchholz, TA 2009; Cardoso, F et al. 2010; Clarke, M et al. 2005; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Overgaard, M et al. 2007; Ragaz, J et al. 2005; Sautter-Bihl, ML et al. 2008). Für Patientinnen mit pN1 (1–3 LK) und intermediärem Risiko kann sich ein Überlebensvorteil durch die Radiotherapie ergeben (NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009).

Für Patientinnen mit pN0 und intermediärem Risiko ist diese Indikation zur Strahlentherapie nach Mastektomie aufgrund ausstehender Daten nicht abgesichert (Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; Kunkler, IH et al. 2008).

Für die Subgruppe von Patientinnen mit lobulärem Karzinom ist der Vorteil einer Radiotherapie nach Mastektomie belegt (Diepenmaat, LA et al. 2009; Poortmans, P 2007).

Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie richtet sich die Indikation zur Radiotherapie der Brustwand, ggf. unter Einschluss lokoregionärer Lymphabflussgebiete, nach der prätherapeutischen T-N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie (Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009). Es gelten dieselben Bestrahlungsindikationen wie für die Mastektomie ohne vorgezogene neoadjuvante Therapie (Belkacemi, Y et al. 2011; Buchholz, TA et al. 2008; Buchholz, TA 2009; Cardoso, F et al. 2010; Goldhirsch, A et al. 2009; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009).

In Analogie zur adjuvanten Bestrahlung nach Mastektomie wird die Indikation zur Radiotherapie trotz nicht ausreichender Datenlage auch für den Fall einer histopathologisch bestätigten Vollremission nach primärer (neoadjuvanter) systemischer (Chemo-)Therapie (ypT0) gestellt (Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; Goldhirsch, A et al. 2009; Goldhirsch, A et al. 2011; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009). Prospektive randomisierte Phase-III-Studien, die diese Empfehlung absichern, fehlen. Demzufolge ist die Indikation hierfür lediglich begründet in fehlenden Daten zur Lokalrezidivrate bei einem Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie.

## Literatur

- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):91-102.
- Benson J. R., Jatoi I., Keisch M., Esteva F. J., Makris A., Jordan V. C. Early breast cancer. *Lancet* 2009; 373(9673):1463-1479.
- Buchholz T. A. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; 360(1):63-70.
- Buchholz T. A., Lehman C. D., Harris J. R., Pockaj B. A., Khouri N., Hylton N. F., Miller M. J., Whelan T., Pierce L. J., Esserman L. J., Newman L. A., Smith B. L., Bear H. D., Mamounas E. P. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):791-797.
- Buchholz T. A., Tucker S. L., Masullo L., Kuerer H. M., Erwin J., Salas J., Frye D., Strom E. A., McNeese M. D., Perkins G., Katz A., Singletary S. E., Hunt K. K., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):17-23.
- Cardoso, F., Stordeur, S., Vlayen, J., Bourgain, C., Carly, B., Christiaens, M. R., Cocquyt, V., Lifrange, E., Neven, P., Scalliet, P., Schobbens, J. C., Van Goethem, M., and Villeirs, G. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. *Good Clinical Practice (GCP)*. 2010.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
- Darby, S. and on Behalf of the Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group University of Oxford, GB. Overview of the randomised trials of radiotherapy in early breast cancer. *SABCS 2009; Minisymposium 3, 1. [MS3-1], Slides of the oral presentation at the 32nd Annual SABCS 2009: www.sabcs.org/. 2009.*
- Diepenmaat L. A., van der Sangen M. J., van de Poll-Franse LV, van Beek M. W., van Berlo C. L., Luiten E. J., Nieuwenhuijzen G. A., Voogd A. C. The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):49-53.

- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Article ID: evd02580 (025.023). 2006.
- Fernando S. A., Edge S. B. Evidence and controversies in the use of post-mastectomy radiation. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(3):331-338.
- Floyd S. R., Taghian A. G. Post-mastectomy radiation in large node-negative breast tumors: does size really matter? *Radiother Oncol* 2009; 91(1):33-37.
- Garg A. K., Oh J. L., Oswald M. J., Huang E., Strom E. A., Perkins G. H., Woodward W. A., Yu T. K., Tereffe W., Meric-Bernstam F., Hahn K., Buchholz T. A. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5):1478-1483.
- Gebski V., Lagleva M., Keech A., Simes J., Langlands A. O. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1):26-38.
- Goldhirsch A., Ingle J. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
- Harris E. E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* 2008; 15(2):120-129.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):352-357.
- Jagsi R., Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4):236-243.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzebec P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittke R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13):2600-2608.
- Kunkler I. Adjuvant chest wall radiotherapy for breast cancer: black, white and shades of grey. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(4):331-334.
- Kunkler I. H., Canney P., van Tienhoven G., Russell N. S. Elucidating the role of chest wall irradiation in 'intermediate-risk' breast cancer: the MRC/EORTC SUPREMO trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20(1):31-34.
- Kyndi M., Sorensen F. B., Knudsen H., Alsner J., Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Impact of BCL2 and p53 on postmastectomy radiotherapy response in high-risk breast cancer. A subgroup analysis of DBCG82 b&c. *Acta Oncol* 2008a; 47(4):608-617.
- Kyndi M., Sorensen F. B., Knudsen H., Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008b; 26(9):1419-1426.
- McCammon R., Finlayson C., Schwer A., Rabinovitch R. Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2008; 113(4):683-689.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.

- Nielsen H. M., Overgaard M., Grau C., Jensen A. R., Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006a; 79(2):147-155.
- Nielsen H. M., Overgaard M., Grau C., Jensen A. R., Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006b; 24(15):2268-2275.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):247-253.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):84-101.
- Ragaz J., Olivetto I. A., Spinelli J. J., Phillips N., Jackson S. M., Wilson K. S., Knowling M. A., Coppin C. M., Weir L., Gelmon K., Le N., Durand R., Coldman A. J., Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2):116-126.
- Rowell N. P. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):23-32.
- Rowell N. P. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast* 2010; 19(1):14-22.
- Russell N. S., Kunkler I. H., van Tienhoven G., Canney P. A., Thomas J., Bartlett J., van de Vijver M. J., Belkacemi Y., Yarnold J. R., Barrett-Lee P. J. Postmastectomy radiotherapy: will the selective use of postmastectomy radiotherapy study end the debate? *J Clin Oncol* 2009; 27(6):996-997.
- Sautter-Bihl M. L., Souchon R., Budach W., Sedlmayer F., Feyer P., Harms W., Haase W., Dunst J., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(7):347-353.
- Shafiq J., Delaney G., Barton M. B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):11-17.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Voordeckers M., Vinh-Hung V., Lamote J., Bretz A., Storme G. Survival benefit with radiation therapy in node-positive breast carcinoma patients. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(10):656-662.
- Whelan T., Darby S., Taylor C., McGale P., Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. *ASCO's Annual Meeting Educational Book* 2007;3-6.

#### 4.6.4. Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

RT-5	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei pN0-Situation soll eine Nachbestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009)
	b. Eine Strahlentherapie der Axilla wird nur empfohlen bei:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- Resttumor in der Axilla
Level of Evidence <b>2b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- eindeutigem klinischem Befall und nicht erfolgter Axilladisektion
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Der Nutzen einer Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege bei Nachweis isolierter Tumorzellen oder von Mikrometastasen in regionären Lymphknoten (pNmic) ist nicht belegt, sodass diese nicht durchgeführt werden soll.
Level of Evidence <b>3b</b>	(de Boer, M et al. 2009; de Boer, M et al. 2010; Lupe, K et al. 2011; Tjan-Heijnen, VC et al. 2009; Truong, PT et al. 2008)
	d. Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion soll nicht durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)

	e. Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- > 3 befallenen axillären Lymphknoten (> pN2a)
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- Befall des Level III der Achselhöhle
Level of Evidence <b>3b</b>	(NZGG 2009; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle (Resttumor in der Axilla)
Level of Evidence <b>3b</b>	(NZGG 2009; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	f. Die Indikation zur Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege nach primärer systemischer Therapie ist abhängig zu machen von der prätherapeutischen Ausgangssituation und unabhängig vom Ansprechen der Tumormanifestationen auf die Systemtherapie.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Buchholz, TA et al. 2002; Garg, AK et al. 2007; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2010; McGuire, SE et al. 2007; NCCN 2011)
<b>GCP</b>	g. Falls die Indikation zur Bestrahlung von Lymphabflussgebieten gestellt wird, erfolgt die Strahlentherapie mit ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraclaviculären Lymphabflussregion sollte eine Einzeldosis von 1,8 Gy bevorzugt werden.

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist belegt für einen Befall von > 3 axillären Lymphknoten und einer nicht in sano erfolgten axillären Resektion (Befall von Level 3 bzw. R1-/R2-Resektion in Level 1 und 2) (NICE 2009; NZGG 2009).

Bei allen diesen Patientinnen kann durch eine Radiotherapie und unabhängig von der Durchführung und dem Effekt einer primären oder adjuvanten Systemtherapie zusätzlich zur Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle auch ein Überlebensvorteil resultieren (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009; Kyndi, M et

al. 2009; Overgaard, M et al. 2007; Peto, R 2006; Ragaz, J et al. 2005; Shafiq, J et al. 2007; Vinh-Hung, V et al. 2009; Vinh-Hung, V et al. 2010; Voordeckers, M et al. 2009; Wai, ES et al. 2010; Whelan, TJ et al. 2011). Die Höhe dieses radiogenen Effektes hängt ab von der Ausgangssituation, den individuellen tumorbiologischen Risikofaktoren, dem Ausmaß und der Durchführung der axillären operativen Therapie und der Systemtherapie (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009). Er besteht insbesondere dann, wenn durch die Bestrahlungsbehandlung das Risiko eines lokalen oder lokoregionalen Rückfalls um > 10 % gesenkt werden kann (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009). Aufgrund der geringen axillären Rezidivraten nach adäquater Axillaoperation mit Exstirpation von mindestens 10 Lymphknoten beschränkt sich eine Nachbestrahlung der Axilla auf Fälle mit R2-Resektionsstatus und fehlender Möglichkeit zur sanierenden Nachresektion.

Da heutzutage nahezu alle Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus oder mit Risikofaktoren eine primäre oder adjuvante Systemtherapie erhalten, kann derzeit nicht abgeschätzt werden, ob und inwieweit diese die Radiotherapie ersetzen können.

Der Wert der Nachbestrahlung bei einem ausgedehnten extrakapsulären Tumorbefall in der Axilla ist derzeit nicht belegt. Eine Indikation zur Radiotherapie bei dieser Konstellation besteht in der Regel nicht (NCCN 2011; Recht, A et al. 2001; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005a; Wallgren, A et al. 2003; Wapnir, IL et al. 2006; Whelan, T et al. 2005). Sie kann lediglich bei ausgedehnter extrakapsulärer Ausbreitung erwogen werden (Gruber, G et al. 2008; NZGG 2009; Sautter-Bihl, ML et al. 2008; Yu, JI et al. 2010).

In noch nicht abgeschlossenen prospektiven randomisierten Studien wird gegenwärtig der Wert einer Nachbestrahlung der Mammaria-interna- und der supra-/infra-klavikulären Lymphabflusswege bei zentralem oder medialem Tumorsitz untersucht. Die Indikation und die Durchführung einer eventuellen Strahlentherapie bei positiver Sentinel-Node-Biopsie und bei gleichzeitigem Verzicht auf konventionelle Axilladisektion ist derzeit noch nicht festgelegt und bedarf weiterer Studienergebnisse. Der Stand der Diskussion über die Möglichkeiten des Vorgehens in diesen Fällen wird in Kapitel 4.4.5 Axilladisektion ausführlich dargestellt. Eine Ausweitung der Bestrahlungsindikation bei Reduktion der operativen Radikalität soll grundsätzlich vermieden werden.

Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen, wenn axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden oder ein hohes Risiko für einen okkulten Befall besteht (Arriagada, R et al. 2007; Belkacemi, Y et al. 2011; Buchholz, TA et al. 2008; Buchholz, TA 2009; Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009; EBCTCG 2011; Darby, S et al. 2011; Huang, O et al. 2008; Jagsi, R et al. 2009; Kyndi, M et al. 2009; NCCN 2011; NZGG 2009; Poortmans, P 2007; Sautter-Bihl, ML et al. 2007; Sautter-Bihl, ML et al. 2008; Shafiq, J et al. 2007; Truong, PT et al. 2007; Truong, PT et al. 2008; Truong, PT et al. 2009; Vinh-Hung, V et al. 2009; Vinh-Hung, V et al. 2010). Diese Konstellation liegt vor bei:

- Befall der Achsellymphknoten (obligat bei > 3 befallenen Lymphknoten)
- Befall des Level III der Achselhöhle
- Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle (R1-/R2-Resektion)
- Indikation zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten (Einzelfallentscheidung)

(Auberdiac, P et al. 2011; Belkacemi, Y et al. 2011; Cardoso, F et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Romestaing, P et al. 2009; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004).

## Literatur

- Arriagada R., Le M. G. Number of positive axillary lymph nodes and post-mastectomy radiotherapy effect in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):102-103.
- Auberdiac P., Cartier L., Chargari C., Hau Desbat N. H., Zioueche A., Melis A., Kirova Y. M., de Laroche G., Magne N. [Internal mammary chain irradiation in breast cancer: state of the art]. *Cancer Radiother* 2011; 15(2):148-153.
- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):91-102.
- Buchholz T. A. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; 360(1):63-70.
- Buchholz T. A., Lehman C. D., Harris J. R., Pockaj B. A., Khouri N., Hylton N. F., Miller M. J., Whelan T., Pierce L. J., Esserman L. J., Newman L. A., Smith B. L., Bear H. D., Mamounas E. P. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):791-797.
- Buchholz T. A., Tucker S. L., Masullo L., Kuerer H. M., Erwin J., Salas J., Frye D., Strom E. A., McNeese M. D., Perkins G., Katz A., Singletary S. E., Hunt K. K., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):17-23.
- Cardoso, F., Stordeur, S., Vlayen, J., Bourgain, C., Carly, B., Christiaens, M. R., Cocquyt, V., Lifrange, E., Neven, P., Scalliet, P., Schobbens, J. C., Van Goethem, M., and Villeirs, G. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. *Good Clinical Practice (GCP)*. 2010.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
- Darby, S. and on Behalf of the Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group University of Oxford, GB. Overview of the randomised trials of radiotherapy in early breast cancer. *SABCS 2009; Minisymposium 3, 1. [MS3-1], Slides of the oral presentation at the 32nd Annual SABCS 2009: www.sabcs.org/*. 2009.
- de Boer M., van Deurzen C. H., van Dijck J. A., Borm G. F., van Diest P. J., Adang E. M., Nortier J. W., Rutgers E. J., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. B., Bult P., Tjan-Heijnen V. C. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7):653-663.
- de Boer M., van Dijck J. A., Bult P., Borm G. F., Tjan-Heijnen V. C. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(6):410-425.
- EBCTCG 2011: Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804):1707-1716.
- Garg A. K., Oh J. L., Oswald M. J., Huang E., Strom E. A., Perkins G. H., Woodward W. A., Yu T. K., Tereffe W., Meric-Bernstam F., Hahn K., Buchholz T. A. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5):1478-1483.
- Gartlehner, G., Chapman, A., Strobelberger, M., Kerschner, B., Thaler, K., Griebler, U., and Glechner, A. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder

kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011.

- Gruber G., Cole B. F., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Golouh R., Collins J., Crivellari D., Thurlimann B., Simoncini E., Fey M. F., Gelber R. D., Coates A. S., Price K. N., Goldhirsch A., Viale G., Gusterson B. A. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1393-1401.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):352-357.
- Huang O., Wang L., Shen K., Lin H., Hu Z., Liu G., Wu J., Lu J., Shao Z., Han Q., Shen Z. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(3):379-387.
- Jagsi R., Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4):236-243.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kyndi M., Overgaard M., Nielsen H. M., Sorensen F. B., Knudsen H., Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):74-79.
- Lupe K., Truong P. T., Alexander C., Speers C., Tyldesley S. Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5):e681-e688.
- McGuire S. E., Gonzalez-Angulo A. M., Huang E. H., Tucker S. L., Kau S. W., Yu T. K., Strom E. A., Oh J. L., Woodward W. A., Tereffe W., Hunt K. K., Kuerer H. M., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1004-1009.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):247-253.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):84-101.
- Ragaz J., Olivetto I. A., Spinelli J. J., Phillips N., Jackson S. M., Wilson K. S., Knowling M. A., Coppin C. M., Weir L., Gelmon K., Le N., Durand R., Coldman A. J., Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2):116-126.
- Recht A., Edge S. B., Solin L. J., Robinson D. S., Estabrook A., Fine R. E., Fleming G. F., Formenti S., Hudis C., Kirshner J. J., Krause D. A., Kuske R. R., Langer A. S., Sledge G. W., Jr., Whelan T. J., Pfister D. G. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5):1539-1569.
- Romestaing P., Belot A., Hennequin C. Ten-year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (Suppl. 3) p S1 [Abstract 1].

- Sautter-Bihl M. L., Budach W., Dunst J., Feyer P., Haase W., Harms W., Sedlmayer F., Souchon R., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(12):661-666.
- Sautter-Bihl M. L., Souchon R., Budach W., Sedlmayer F., Feyer P., Harms W., Haase W., Dunst J., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(7):347-353.
- Shafiq J., Delaney G., Barton M. B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):11-17.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Tjan-Heijnen V. C., de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med* 2009; 8(42):137-139.
- Truong P. T., Jones S. O., Kader H. A., Wai E. S., Speers C. H., Alexander A. S., Olivotto I. A. Patients with t1 to t2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2):357-364.
- Truong P. T., Lee J., Kader H. A., Speers C. H., Olivotto I. A. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005a; 41(9):1267-1277.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Kader H. A., Panades M., Speers C. H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005b; 61(5):1337-1347.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8):1263-1273.
- Truong P. T., Vinh-Hung V., Cserni G., Woodward W. A., Tai P., Vlastos G. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(12):1670-1677.
- Truong P. T., Woodward W. A., Thames H. D., Ragaz J., Olivotto I. A., Buchholz T. A. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1):59-65.
- Vinh-Hung V., Joseph S. A., Coutty N., Ly B. H., Vlastos G., Nguyen N. P. Age and axillary lymph node ratio in postmenopausal women with T1-T2 node positive breast cancer. *Oncologist* 2010; 15(10):1050-1062.
- Vinh-Hung V., Truong P. T., Janni W., Nguyen N. P., Vlastos G., Cserni G., Royce M. E., Woodward W. A., Promish D., Tai P., Soete G., Balmer-Majno S., Cutuli B., Storme G., Bouchardy C. The effect of adjuvant radiotherapy on mortality differs according to primary tumor location in women with node-positive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(3):161-168.
- Voordeckers M., Vinh-Hung V., Lamote J., Bretz A., Storme G. Survival benefit with radiation therapy in node-positive breast carcinoma patients. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(10):656-662.
- Wai E. S., Lesperance M., Speers C. H., Truong P. T., Jones S., Tyldesley S., Olivotto I. A. Increased use of regional radiotherapy is associated with improved outcome in a population-based cohort of women with breast cancer with 1-3 positive nodes. *Radiother Oncol* 2010; 97(2):301-306.
- Wallgren A., Bonetti M., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Thurlimann B., Fey M., Werner I. D., Forbes J. F., Price K., Coates A. S., Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1205-1213.
- Wapnir I. L., Anderson S. J., Mamounas E. P., Geyer C. E., Jr., Jeong J. H., Tan-Chiu E., Fisher B., Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2028-2037.

- Whelan T., Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):1-4.
- Whelan T. J., Olivetto I., Ackerman I., Chapman J. W., Chua B., Nabid A., Vallis K. A., White J. R., Rousseau R., Fortin A., Pierce L. J., Manchul L., Craighead P., Nolan M. C., Bowen J., McCready D. R., Pritchard K. I., Levine M. N., Parulekar W. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl; abstr LBA1003).
- Yu J. I., Park W., Huh S. J., Choi D. H., Lim Y. H., Ahn J. S., Yang J. H., Nam S. J. Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4):1135-1141.

#### 4.6.5. Radiotherapie des fortgeschrittenen bzw. inoperablen Tumors

RT-6	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Für Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009)
	b. Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.
<b>GCP</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2007; NCCN 2011; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004)

Einheitlich als lokal fortgeschritten wird ein Mammakarzinom bezeichnet (LABC), wenn es > 5 cm klinisch, mammographisch oder sonographisch ist, eine gesicherte Hautbeteiligung (Rötung, Ulzeration) besteht, die Thoraxwand infiltriert ist (Muskel oder Rippen), wenn tumordurchsetzte axilläre Lymphknoten fixiert sind, metastatisch befallene Lymphknoten in der Axillaspitze oder infraklavikulär vorhanden sind oder klinische Zeichen einer Mastitis carcinomatosa vorliegen (Giordano, SH et al. 2003; Giordano, SH 2003; Rutgers, EJ 2001; Shenkier, T et al. 2004).

Das inflammatorische Karzinom wird zumeist als eine Subgruppe des LABC angesehen (Anderson, WF et al. 2003; Cristofanilli, M et al. 2003; Cristofanilli, M et al. 2004).

Die präoperative Radiotherapie kann bei fortgeschrittenen Karzinomen (nicht bei inflammatorischen Karzinomen) die Rate brusterhaltender Therapien erhöhen und scheint auch das kosmetische Ergebnis nicht negativ zu beeinflussen, ist aber kein Ersatz für eine nachfolgend notwendige Operation. Die Radiotherapie allein erzielt keine ausreichende lokale Tumorkontrolle und rechtfertigt nicht einen Verzicht auf die operative Tumorentfernung (Adams, S et al. 2010; Daveau, C et al. 2011; Huang, EH et al. 2004; Ring, A et al. 2003; Shenkier, T et al. 2004; Toi, M et al. 2003; Truong, PT et al. 2004).

Die Indikation zur Radiotherapie nach primärer systemischer Therapie und Operation sollte noch vor Beginn der primären Systemtherapie besprochen werden (Shenkier, T et al. 2004; Toi, M et al. 2003; Truong, PT et al. 2004). Sie richtet sich dabei nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie und somit nach denselben Kriterien, die für die adjuvante Situation gelten (Jagsi, R et al. 2009; Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; Sautter-Bihl, ML et al. 2008; Shenkier, T et al. 2004).

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen operablen Tumoren sollte eine Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie angeboten werden: entweder postoperativ oder als primäre Therapie mit nachfolgender Lokalthherapie (Operation und Radiotherapie) (Adams, S et al. 2010; Jagsi, R et al. 2009; Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Sautter-Bihl, ML et al. 2008; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004).

Die Mitbestrahlung der Axilla kann vom Ausmaß der operativen Therapie und dem histopathologischen Befall nach systemischer Primärtherapie abhängig gemacht werden (Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004). Der Wert einer Mitbestrahlung der Mammaria-interna-Lymphregion ist unklar (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2011; Shenkier, T et al. 2004).

## Literatur

- Adams S., Chakravarthy A. B., Donach M., Spicer D., Lymberis S., Singh B., Bauer J. A., Hochman T., Goldberg J. D., Muggia F., Schneider R. J., Pietenpol J. A., Formenti S. C. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(3):723-732.
- Anderson W. F., Chu K. C., Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2254-2259.
- Cristofanilli M., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003; 8(2):141-148.
- Cristofanilli M., Singletary E. S., Hortobagyi G. N. Inflammatory breast carcinoma: the sphinx of breast cancer research. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):381-383.
- Daveau C., Savignoni A., Abrous-Anane S., Pierga J. Y., Reyat F., Gautier C., Kirova Y. M., Dendale R., Campana F., Fourquet A., Bollet M. A. Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5):1452-1459.
- Giordano S. H. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003; 8(6):521-530.
- Giordano S. H., Hortobagyi G. N. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003; 5(6):284-288.
- Huang E. H., Tucker S. L., Strom E. A., McNeese M. D., Kuerer H. M., Buzdar A. U., Valero V., Perkins G. H., Schechter N. R., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22(23):4691-4699.
- Jagsi R., Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4):236-243.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzeboc P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittek R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13):2600-2608.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.

- Ring A., Webb A., Ashley S., Allum W. H., Ebbs S., Gui G., Sacks N. P., Walsh G., Smith I. E. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4540-4545.
- Rutgers E. J. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(4):447-453.
- Sautter-Bihl M. L., Souchon R., Budach W., Sedlmayer F., Feyer P., Harms W., Haase W., Dunst J., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(7):347-353.
- Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivotto I., Whelan T., Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170(6):983-994.
- Toi M., Bando H., Saji S. Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy. *Med Sci Monit* 2003; 9(5):RA90-RA95.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8):1263-1273.

#### 4.6.6. Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- sowie endokriner systemischer und Radiotherapie

RT-7	Therapiesequenz von Chemo- und Radiotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Chemo- und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt. Grundsätzlich ist die Sequenz postoperativ von dem dominierenden Rezidivrisiko abhängig, zumal der optimale Zeitpunkt nicht ausreichend abgesichert ist.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Hickey, BE et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; Poortmans, P 2007; Recht, A 2003; Recht, A 2010; Rouesse, J et al. 2006; Tsoutsou, PG et al. 2010)

Die Sequenz von Operation, Chemo- und Radiotherapie ist auszurichten am individuellen Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Tumordiagnose und sollte, orientiert an individuellen Risikofaktoren, interdisziplinär entschieden werden.

Für die optimale Sequenz von postoperativer adjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie liegen bislang keine ausreichenden Daten vor (Adamowicz, K et al. 2009; Aristei, C et al. 2010; Balduzzi, A et al. 2010; Bellon, JR et al. 2004; Bellon, JR et al. 2005; Buchholz, TA et al. 2008; Buchholz, TA 2009; Cochrane: Hickey, BE et al. 2006; NCCN 2011; Recht, A et al. 1996; Recht, A 2003; Recht, A 2010; Rouesse, J et al. 2006; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Tsoutsou, PG et al. 2010). Aufgrund unzureichender Evidenz für einen Einfluss einer besonderen Therapiesequenz auf die Überlebenschancen wird allgemein empfohlen, die Sequenz auf patientenbezogener individueller Basis festzulegen. Orientiert an vorliegenden Risikofaktoren und Therapiedauer sollte die zeitliche Abfolge von postoperativer antineoplastischer System- und Radiotherapie hierbei am dominierenden individuellen Rezidivrisiko (systemisch oder lokoregional) ausgerichtet und eine interdisziplinäre Entscheidung über die geeignete Therapiesequenz angestrebt werden.

Sowohl eine Chemo- als auch eine Radiotherapie sollten so früh als möglich postoperativ aufgenommen werden (Belkacemi, Y et al. 2011; Bowden, SJ et al. 2006; Poortmans, P 2007; Tsoutsou, PG et al. 2010). Bezogen auf die Prognose steht die Verhinderung von Metastasen durch den frühzeitigen Einsatz einer systemischen Therapie klar im Vordergrund der adjuvanten Therapiemaßnahmen und wird mehrheitlich so praktiziert (NCCN 2011). Die für den Beginn der adjuvanten Radiotherapie nach der Operation geeignete Zeitspanne wird uneinheitlich mit einem Korridor von einem bis zwei (drei) Monaten angegeben; erfolgt vorgeschaltet zunächst eine Chemotherapie, sollte der Abstand zur Aufnahme der Radiotherapie weniger als 7 Monate betragen (Arcangeli, G et al. 2006; Belkacemi, Y et al. 2011; Bellon, JR et al. 2004; Bellon, JR et al. 2005; Hebert-Croteau, N et al. 2004; Knauerhase, H et al. 2008; NHS 2003; NICE 2009; NZGG 2009; Olivotto, IA et al. 2009; Recht, A 2004; SIGN 2005; Tsoutsou, PG et al. 2010).

Während bei einer (anthrazyklinhaltigen) Chemo- und Radiotherapie ein sequenzielles Vorgehen sinnvoll ist, können eine Radio- und eine endokrine systemische Therapie synchron durchgeführt werden.

<b>RT-8</b>	<b>Therapiesequenz von Antikörper- und Radiotherapie</b>
	Die simultane Applikation von Trastuzumab zur Strahlentherapie kann verantwortet werden, sofern keine Bestrahlung des Mammaria-interna-Lymphabflusses vorgesehen ist.
<b>GCP</b>	(Azria, D et al. 2010b; Balduzzi, A et al. 2010; Belkacemi, Y et al. 2008; Chargari, C et al. 2011a; Chargari, C et al. 2011b; Halyard, MY et al. 2009; Kirova, YM et al. 2009; Romond, EH et al. 2005; Shaffer, R et al. 2009)

Trastuzumab ist etabliert in der adjuvanten Therapie von HER2/neu-Onkogen-überexprimierenden Tumoren.

Die potenzielle Kardiotoxizität des Trastuzumab begründet Befürchtungen gegen eine simultane Applikation von Radio- und systemischer Antikörpertherapie. Wenn Herzanteile innerhalb der Bestrahlungsvolumina miterfasst werden, ist eine additive oder supraadditive radiogene Kardiotoxizität zu berücksichtigen (Chargari, C et al. 2011a; Chargari, C et al. 2011b; Halyard, MY et al. 2006; Romond, EH et al. 2005). Diese ist insbesondere bei Patientinnen mit linksseitig manifestiertem Mammakarzinom von Bedeutung und bei denen auch noch eine mit potenziell kardiotoxischen Substanzen (Anthrazykline) vorzunehmende Chemotherapie erfolgt. Randomisierte Studien zur Klärung von Unterschieden einer sequenziellen gegenüber einer simultanen Radio- und Trastuzumab-Therapie gibt es nicht. Auswertungen von Beobachtungsstudien zur kardialen Akuttoxizität bei simultaner Trastuzumab-Gabe und Radiotherapie ergaben bisher keinen signifikanten Anstieg abnormaler linksventrikulärer Ejektionsfraktionsraten bzw. Minderungen des therapeutischen Benefits. Da keine Kenntnisse über mögliche kardiale Spättoxizitäten vorliegen, kann derzeit Trastuzumab simultan zur Bestrahlungsbehandlung appliziert werden, wenn keine zusätzliche Mitbestrahlung der Mammaria-interna-Region erforderlich ist (Azria, D et al. 2010b; Belkacemi, Y et al. 2008; Belkacemi, Y et al. 2011; Chargari, C et al. 2011a; Chargari, C et al. 2011b). Bei Patientinnen mit kardialer Vorschädigung muss über die simultane Radio- und Antikörpertherapie im Einzelfall entschieden werden.

<b>RT-9</b>	<b>Therapiesequenz von endokriner System- und Radiotherapie</b>
	Endokrine Therapieformen können simultan zur Radiotherapie oder sequenziell durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Ahn, PH et al. 2005; Harris, EE et al. 2005; Hoeller, U et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Whelan, T et al. 2005)

Antiöstrogene endokrine Substanzen können simultan zur Radiotherapie gegeben werden (Ahn, PH et al. 2005; Azria, D et al. 2004; Azria, D et al. 2010a; Belkacemi, Y et al. 2011; Chargari, C et al. 2009; Harris, EE et al. 2005; Hoeller, U et al. 2007; Ishitobi, M et al. 2009; Ishitobi, M et al. 2011; Killander, F et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Potter, R et al. 2007; Whelan, T et al. 2005). Unklar war bisher, ob die antiöstrogene Therapie die Wirksamkeit der Radiotherapie negativ beeinflusst. In retrospektiven und

randomisierten Studien konnten bisher keine negativen Einflüsse von Tamoxifen auf die Wirksamkeit der Radiotherapie nachgewiesen werden (Hoeller, U et al. 2007).

Die adjuvante endokrine Systemtherapie mit Aromataseinhibitoren ist für hormonrezeptorpositive postmenopausale Patientinnen etabliert (Kesisis, G et al. 2009). Mögliche Unterschiede in Bezug auf eine Akuttoxizität bei einer sequenziell gegenüber einer simultan zur Radiotherapie erfolgenden Einnahme des Aromatasehemmers wurden bei postmenopausalen Patientinnen in einer randomisierten Studie untersucht. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten ergaben sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiesequenzen bezüglich therapieassoziierter kutaner Akuttoxizitäten (Azria, D et al. 2010a; Belkacemi, Y et al. 2011). Aussagen zur kardialen Toxizität oder zu Effekten auf das tumorspezifische Überleben sind aufgrund der kurzen Untersuchungsperiode nicht möglich.

## Literatur

- Adamowicz K., Marczevska M., Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(5):409-416.
- Ahn P. H., Vu H. T., Lannin D., Obedian E., DiGiovanna M. P., Burtneß B., Haffty B. G. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):17-23.
- Arcangeli G., Pinnaro P., Rambone R., Giannarelli D., Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):161-167.
- Aristei C., Palumbo I., Perrucci E. The association of chemotherapy and radiotherapy: Breast cancer. *Current Drug Therapy* 2010;(5):192-201.
- Azria D., Belkacemi Y., Romieu G., Gourgou S., Gutowski M., Zaman K., Moscardo C. L., Lemanski C., Coelho M., Rosenstein B., Fenoglio P., Crompton N. E., Ozsahin M. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010a; 11(3):258-265.
- Azria D., Betz M., Bourgier C., Sozzi W. J., Ozsahin M. Identifying patients at risk for late radiation-induced toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010b.
- Azria D., Gourgou S., Sozzi W. J., Zouhair A., Mirimanoff R. O., Kramar A., Lemanski C., Dubois J. B., Romieu G., Pelegrin A., Ozsahin M. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 2004; 91(7):1251-1260.
- Balduzzi A., Leonardi M. C., Cardillo A., Orecchia R., Dellapasqua S., Iorfida M., Goldhirsch A., Colleoni M. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(6):443-450.
- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):91-102.
- Belkacemi Y., Gligorov J., Ozsahin M., Marsiglia H., de Lafontan B., Laharie-Mineur H., Aimard L., Antoine E. C., Cutuli B., Namer M., Azria D. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann Oncol* 2008; 19(6):1110-1116.
- Bellon J. R., Come S. E., Gelman R. S., Henderson I. C., Shulman L. N., Silver B. J., Harris J. R., Recht A. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1934-1940.
- Bellon J. R., Shulman L. N., Come S. E., Li X., Gelman R. S., Silver B. J., Harris J. R., Recht A. A prospective study of concurrent cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil and reduced-dose radiotherapy in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(7):1358-1364.

- Bowden S. J., Fernando I. N., Burton A. Delaying radiotherapy for the delivery of adjuvant chemotherapy in the combined modality treatment of early breast cancer: is it disadvantageous and could combined treatment be the answer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(3):247-256.
- Buchholz T. A. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; 360(1):63-70.
- Buchholz T. A., Lehman C. D., Harris J. R., Pockaj B. A., Khouri N., Hylton N. F., Miller M. J., Whelan T., Pierce L. J., Esserman L. J., Newman L. A., Smith B. L., Bear H. D., Mamounas E. P. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):791-797.
- Chargari C., Kirov K. M., Bollet M. A., Magne N., Vedrine L., Cremades S., Beuzeboc P., Fourquet A., Kirova Y. M. Cardiac toxicity in breast cancer patients: from a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treat Rev* 2011a; 37(4):321-330.
- Chargari C., Levy A., Vedrine L., Magne N. Current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer: the caveat of radiotherapy. *Ann Oncol* 2011b; 22(5):1243-1244.
- Chargari C., Toillon R. A., Macdermed D., Castadot P., Magne N. Concurrent hormone and radiation therapy in patients with breast cancer: what is the rationale? *Lancet Oncol* 2009; 10(1):53-60.
- Cochrane: Hickey B. E., Francis D., Lehman M. H. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
- Halyard M. Y., Pisansky T. M., Dueck A. C., Suman V., Pierce L., Solin L., Marks L., Davidson N., Martino S., Kaufman P., Kutteh L., Dakhil S. R., Perez E. A. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27(16):2638-2644.
- Halyard M. Y., Pisansky T. M., Solin L. J., Marks L. B., Pierce L. J., Dueck A., Perez E. A. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. *Clin Oncol* 2006.
- Harris E. E., Christensen V. J., Hwang W. T., Fox K., Solin L. J. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):11-16.
- Hebert-Croteau N., Freeman C., Latreille J., Brisson J. Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1342-1343.
- Hoeller U., Borgmann K., Feyer P., Souchon R. [On the interaction of adjuvant radiotherapy and tamoxifen treatment for breast cancer]. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(10):535-544.
- Ishitobi M., Komoike Y., Motomura K., Koyama H., Nishiyama K., Inaji H. Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(11):4791-4794.
- Ishitobi M., Nakahara S., Komoike Y., Motomura K., Koyama H., Inaji H. Risk of Ipsilateral breast tumor recurrence in patients treated with Tamoxifen or Anastrozole following breast-conserving surgery with or without radiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31(1):367-371.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kesisis G., Makris A., Miles D. Update on the use of aromatase inhibitors in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(5):211.
- Killander F., Anderson H., Ryden S., Moller T., Aspegren K., Ceberg J., Danewid C., Malmstrom P. Radiotherapy and tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women -- 20 year follow-up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SSBG II:1. *Eur J Cancer* 2007; 43(14):2100-2108.
- Kirova Y. M., Causa L., Granger B., Savignoni A., Dendale R., Campana F., Tournat H., Pierga J. Y., Fourquet A., Bollet M. A. [Monocentric evaluation of the skin and cardiac toxicities of the concomitant administration of trastuzumab and radiotherapy]. *Cancer Radiother* 2009; 13(4):276-280.

- Knauerhase H., Strietzel M., Gerber B., Reimer T., Fietkau R. Tumor location, interval between surgery and radiotherapy, and boost technique influence local control after breast-conserving surgery and radiation: retrospective analysis of monoinstitutional long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4):1048-1055.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NHS. NHS Quality Improvement Scotland. Breast cancer services.: national overview. Edinburgh:NHSQIS:2003. 2003.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Olivotto I. A., Lesperance M. L., Truong P. T., Nichol A., Berrang T., Tyldesley S., Germain F., Speers C., Wai E., Holloway C., Kwan W., Kennecke H. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(1):16-23.
- Pierce L. J., Hutchins L. F., Green S. R., Lew D. L., Gralow J. R., Livingston R. B., Osborne C. K., Albain K. S. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):24-29.
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):84-101.
- Potter R., Gnant M., Kwasny W., Tausch C., Handl-Zeller L., Pakisch B., Taucher S., Hammer J., Luschin-Ebengreuth G., Schmid M., Sedlmayer F., Stierer M., Reiner G., Kapp K., Hofbauer F., Rottenfusser A., Postberger S., Haider K., Draxler W., Jakesz R. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2):334-340.
- Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2):104-113.
- Recht A. Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1341-1342.
- Recht A. Radiotherapy, antihormonal therapy, and personalised medicine. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):215-216.
- Recht A., Come S. E., Henderson I. C., Gelman R. S., Silver B., Hayes D. F., Shulman L. N., Harris J. R. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(21):1356-1361.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Rouesse J., de la Lande B., Bertheault-Cvitkovic F., Serin D., Graic Y., Combe M., Leduc B., Lucas V., Demange L., Nguyen T. D., Castera D., Krzisch C., Villet R., Mouret-Fourme E., Garbay J. R., Nogues C. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1072-1080.
- Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M., Chia S., Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):122-126.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8):1263-1273.
- Tsoutsou P. G., Belkacemi Y., Gligorov J., Kuten A., Bousset H., Bese N., Koukourakis M. I. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist* 2010; 15(11):1169-1178.

Whelan T., Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. J Clin Oncol 2005; 23(1):1-4.

## 4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

<b>Adj-1</b>	<b>Diagnostik vor Chemotherapiebeginn</b>
	Vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie sollte bei cN0 eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden, bei cN1 kann die Diagnose auch durch Stanzbiopsie oder Feinnadelpunktion erfolgen.
<b>GCP</b>	

<b>Adj-2</b>	<b>Medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti-HER2-Antikörpertherapie oder in einer Kombination bzw. Sequenz dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2005; NCCN 2006)

<b>Adj-3</b>	<b>Rezidivrate und Mortalität</b>
	Durch die systemische Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. Dies gilt für die Polychemotherapie, insbesondere bei Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Das absolute Ausmaß dieser Effekte ist abhängig vom Risiko der Erkrankung.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; EBCTCG 1998; EBCTCG 2005; EBCTCG 2011; NIH 2001)

<b>Adj-4</b>	<b>Supportive Begleittherapie</b>
	Integraler Bestandteil aller systemischen Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (z. B. Granulopoesestimulation, Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.). Alle Patientinnen sollen über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

Adj-5	Systemische Therapie bei älteren Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Ältere* Patientinnen sollten eine den jüngeren Patientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Die veränderte Organfunktion und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.</p> <p>* Als „älter“ gelten alle Patientinnen &gt; 65 Jahre. Entscheidend für die Auswahl der adjuvanten Therapie sind die Organfunktionen und die Komorbiditäten.</p>
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2011)

Die Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) haben wiederholt gezeigt, dass die adjuvante systemische Therapie in Form einer zytotoxischen Polychemotherapie und/oder einer endokrinen Therapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Nodalstatus substanzial verbessert (EBCTCG 2005; EBCTCG 2011). Die adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen) oder Chemotherapie (Anthrazykline) kann die kumulative 15-Jahres-Mortalitätsrate für sich alleine jeweils um etwa 30 % senken, die Kombination offenbar noch deutlicher.

Die aktuellen Ergebnisse belegen darüber hinaus die hohe Effektivität einer adjuvanten Antikörpertherapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren (Gianni, L et al. 2011; Joensuu, H et al. 2006; Perez, EA et al. 2011; Piccart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, D et al. 2011; Slamon, DJ et al. 2006; Yin, W et al. 2011). Bei bislang noch kurzer Nachbeobachtung (2 Jahre) wurde konsistent in allen Studien eine Reduktion der Rezidivrate um 45 % bis 50 % im Vergleich zur adjuvanten Standardtherapie gezeigt.

Deshalb muss für jede Frau mit einem invasiven Mammakarzinom eine an die individuelle Tumorbilologie angepasste adjuvante systemische Therapie in Betracht gezogen und mit ihr diskutiert werden.

Ältere Patientinnen sollten nicht allein aufgrund ihres Alters von einer adjuvanten systemischen Therapie ausgeschlossen werden. Ältere Patientinnen profitieren von einer Standardchemotherapie (Muss, HB et al. 2009). Sie profitieren von modernen Chemotherapien genauso wie jüngere Frauen, haben aber ein erhöhtes Risiko für hämatologische Toxizitäten und therapiebedingte Todesfälle (Muss, HB et al. 2007). Die veränderte Organfunktion im Alter, eventuell vorliegende Komorbiditäten oder eine Einschränkung des funktionellen Status sind bei der Indikationsstellung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen (Allan, SG et al. 1985; Crivellari, D et al. 2003; de la Haba Rodriguez JR et al. 2003). Ist bereits von vornherein zu erwarten, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht in der adäquaten Dosisintensität verabreicht werden kann, sollte auf eine Chemotherapie ganz verzichtet werden (de la Haba Rodriguez JR et al. 2003; DeMichele, A et al. 2003).

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil jeder systemischen Therapie.

Trotz des anerkannten Nutzens der adjuvanten systemischen Therapie sind nach wie vor viele Fragen bezüglich der Einzelheiten dieser Therapie offen, deshalb sollten

Patientinnen – wann immer möglich – innerhalb klinischer Therapiestudien behandelt werden.

### **Ovarprotektion und Fertilitätserhalt**

Nach adjuvanter Chemotherapie liegt das Risiko für eine Ovarialinsuffizienz bei Frauen unter 40 Jahren je nach Art und Anzahl der Chemotherapie-Zyklen zwischen 10 % und 80 % (Stearns, V et al. 2006). Daher sollte jede prämenopausale Patientin mit Kinderwunsch über dieses Risiko und die Möglichkeiten der Ovarprotektion aufgeklärt werden. Prinzipiell können die Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe (von Wolff, M et al. 2009), die hormonelle Stimulation mit nachfolgender Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen (Azim, AA et al. 2008) und die Gabe von GnRH-Agonisten (Badawy, A et al. 2009) kombiniert oder einzeln in Abhängigkeit von dem individuellen Risiko der Patientin durchgeführt werden. Insbesondere beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom soll das Metastasierungsrisiko vor der Ovarialgewebsentnahme diskutiert werden, des Weiteren soll die Möglichkeit des Tumorwachstums durch eine hormonelle Stimulation und eine eventuell veränderte Ansprechrate der Chemotherapie unter der Gabe von GnRH-Agonisten mit der Patientin besprochen werden. In Einzelfällen sollen bei jungen Frauen und metastasierten Tumoren vor einer Chemotherapie die Möglichkeiten der Ovarprotektion und des Fertilitätserhalts diskutiert werden.

#### **4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung**

Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie (EBCTCG 2005; Goldhirsch, A et al. 2001; Goldhirsch, A et al. 2009; Goldhirsch, A et al. 2011; Peto R et al. 1998).

Die St. Gallen Empfehlungen 2009 weisen auf die endokrine Sensitivität und die Empfehlungen von 2011 auf die molekularen Subtypen als entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie hin (Goldhirsch, A et al. 2009; Goldhirsch, A et al. 2011). Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 (Goldhirsch, A et al. 2011). Als Luminal A gelten ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Tumoren mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es bislang keinen validierten Schwellenwert für Ki-67 (z. B. für die Einteilung Luminal A vs. B oder für die Entscheidung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie) gibt.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)
- bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren

- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)
- G III
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v.a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist (NCCN 2011).

## Literatur

- Allan S. G., Rodger A., Smyth J. F., Leonard R. C., Chetty U., Forrest A. P. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6465):358.
- Azim A. A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2630-2635.
- Badawy A., Elnashar A., El Ashry M., Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91(3):694-697.
- Cochrane: Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., Ghersi D., Nowak A. K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- Crivellari D., Spazzapan S., Lombardi D., Berretta M., Magri M. D., Sorio R., Scalone S., Veronesi A. Treatment of older breast cancer patients with high recurrence risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46(3):241-246.
- de la Haba Rodriguez JR, Mendez Vidal M. J., Gomez Espana A., Serrano Blanch R., Tejera Vaquerizo A., Barneto Aranda, I, Aranda Aguilar E. Adjuvant treatment in elderly patients with breast cancer: critical review of clinical practice. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(4):398-401.
- DeMichele A., Putt M., Zhang Y., Glick J. H., Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer* 2003; 97(9):2150-2159.
- EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998; 352(9132):930-942.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimes for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011; Published online December 6, 2011.
- Gianni L., Dafni U., Gelber R. D., Azambuja E., Muehlbauer S., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Baselga J., Jackisch C., Cameron D., Mano M., Pedrini J. L., Veronesi A., Mendiola C., Pluzanska A., Semiglazov V., Vrdoljak E., Eckart M. J., Shen Z., Skiadopoulos G., Procter M., Pritchard K. I., Piccart-Gebhart M. J., Bell R. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):236-244.
- Goldhirsch A., Glick J. H., Gelber R. D., Coates A. S., Senn H. J. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol* 2001; 19(18):3817-3827.

- Goldhirsch A., Ingle J. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Bono P., Alanko T., Kataja V., Asola R., Utriainen T., Kokko R., Hemminki A., Tarkkanen M., Turpeenniemi-Hujanen T., Jyrkkio S., Flander M., Helle L., Ingalsuo S., Johansson K., Jaaskelainen A. S., Pajunen M., Rauhala M., Kaleva-Kerola J., Salminen T., Leinonen M., Elomaa I., Isola J. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8):809-820.
- Muss H. B., Berry D. A., Cirincione C., Budman D. R., Henderson I. C., Citron M. L., Norton L., Winer E. P., Hudis C. A. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3699-3704.
- Muss H. B., Berry D. A., Cirincione C. T., Theodoulou M., Mauer A. M., Kornblith A. B., Partridge A. H., Dressler L. G., Cohen H. J., Becker H. P., Kartcheske P. A., Wheeler J. D., Perez E. A., Wolff A. C., Gralow J. R., Burstein H. J., Mahmood A. A., Magrinat G., Parker B. A., Hart R. D., Grenier D., Norton L., Hudis C. A., Winer E. P. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(20):2055-2065.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. 2006.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm). Bethesda 2001. [CANADA]
- Perez E. A., Romond E. H., Suman V. J., Jeong J. H., Davidson N. E., Geyer C. E., Jr., Martino S., Mamounas E. P., Kaufman P. A., Wolmark N. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):3366-3373.
- Peto R, Clarke M, Collins R, et al. Facts and figures from the meta-analyses in breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34. [NHMRC]
- Piccant M. J., Burzykowski T., Sledge G., Carmichael J., Luck H. J., Mackey J. R., Nabholz J. M., Paridaens R., Biganzoli L., Jassem J., Blohmer J. U., Bontenbal M., Bonnetterre J., Chan S., Atalay G. Effects of taxanes alone or in combination with anthracyclines on tumor response, progression-free survival and overall survival in first-line chemotherapy of patients with metastatic breast cancer: an analysis of 4,256 patients randomized in 12 trials. *Breast Cancer Research & Treatment* 2005; 94(Suppl. 1):S278-S279.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M. C., Sauter G., von Minckwitz G., Visco F., Bee V., Buyse M., Bendahmane B., Tabah-Fisch I., Lindsay M. A., Riva A., Crown J. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-1283.
- Slamon D. J., Romond E. H., Perez E. A. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(3):suppl-9.
- Stearns V., Schneider B., Henry N. L., Hayes D. F., Flockhart D. A. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(11):886-893.

- von Wolff M., Donnez J., Hovatta O., Keros V., Maltaris T., Montag M., Salle B., Sonmezer M., Andersen C. Y. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009; 45(9):1547-1553.
- Yin W., Jiang Y., Shen Z., Shao Z., Lu J. 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.

### 4.7.2. Endokrine Therapie

Adj-6	Indikationen für eine endokrine Therapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)

Adj-7	Therapie bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen die endokrine Therapie der Wahl. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011)

Adj-8	Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Es können folgende endokrine Therapieschemata zum Einsatz kommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Jahre Tamoxifen</li> <li>• 5 Jahre Aromatasehemmer</li> <li>• 2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 2-3 Jahre Aromatasehemmer gefolgt von Tamoxifen bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmern</li> </ul>
Level of Evidence <b>1b</b>	(Burstein, HJ et al. 2010; NZGG 2009)

Die adjuvante Tamoxifen-Therapie kann nach Daten des Overviews der EBCTCG die Wahrscheinlichkeiten eines Rezidives (40 % relative Reduktion) oder der Sterblichkeit (31 % relative Reduktion) an einem Mammakarzinom langfristig (über 15 Jahre) deutlich senken (EBCTCG 2005; EBCTCG: Davies, C et al. 2011). Ein Nutzen der adjuvanten Tamoxifen-Einnahme besteht für Frauen jeden Alters und unabhängig von Nodalstatus, Menopausenstatus oder Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie, ist aber beschränkt auf Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom.

Auch bei der endokrinen Behandlung des Mammakarzinoms muss das jeweilige Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen und die Komorbiditäten der Patientinnen berücksichtigt werden.

Die Ausschaltung der Ovarialfunktion stellt eine wirksame adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen dar. In einer Metaanalyse wurden Daten von annähernd 12000 Patientinnen aus 16 Studien zur medikamentösen Ausschaltung der Ovarialfunktion mit LHRH-Agonisten ausgewertet (Cuzick, J et al. 2007). Die Hinzunahme von LHRH-Agonisten zur adjuvanten systemischen Therapie kann das Rezidivrisiko um 12,7 % (2,4–21,9;  $p = 0,02$ ) und das Sterberisiko um 15,1 % (1,8–26,7;  $p = 0,03$ ) reduzieren. Dieser Effekt beschränkt sich jedoch auf Patientinnen, die nicht gleichzeitig Tamoxifen erhalten. Bei nur 365 Patientinnen wurden LHRH-Agonisten zusätzlich zu einer Chemotherapie und Tamoxifen gegeben. Hier zeigte sich nur ein nicht signifikanter Trend zur Risikoreduktion. Die Gabe von Tamoxifen scheint der Gabe von LHRH-Agonisten gleichwertig zu sein. Die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen ist bei prämenopausalen Frauen mit höherem Risiko und hormonrezeptorpositivem Befund sinnvoll. Zeigt sich bei diesen Frauen unter dieser Therapie (unter 40 Jahren) keine Amenorrhö, können zusätzlich LHRH-Agonisten zum Einsatz kommen (Cuzick, J et al. 2007). LHRH-Agonisten haben keinen Effekt bei hormonrezeptornegativen Tumoren. Der Effekt einer Ovarialsuppression nach Chemotherapie bei nicht amenorrhöischen Frauen ist nicht nachgewiesen.

Für den Einsatz der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms liegen die Daten der verschiedenen Studiengruppen vor, die den Einsatz der Aromatasehemmer entweder im direkten 5-jährigen Vergleich zu Tamoxifen (ATAC (Cuzick, J et al. 2010), BIG 1-98 (Regan, MM et al. 2011; The BIG 1-98 Collaborative Group 2009), MA 27 (Goss, PE et al. 2010)) oder nach einer 2- bis 3-jährigen Tamoxifen-Vorbehandlung (ARNO (Kaufmann, M et al. 2007), ABCSG 8 (Dubsky, PC et al. 2012), ITA (Boccardo, F et al. 2006; Jonat, W et al. 2006), IES (Coombes, RC et al. 2007)) sowie in sog. inverser Sequenz AI 2–3 Jahre, gefolgt von Tam 2–3 Jahre (BIG 1 - 98 (Regan, MM et al. 2011; The BIG 1-98 Collaborative Group 2009)) oder gar nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifen-Therapie (MA-17 (Goss, PE 2007)) überprüft haben.

**Einsatz der Aromatasehemmer upfront** (ATAC (Cuzick, J et al. 2010) und BIG 1-98 (Regan, MM et al. 2011; The BIG 1-98 Collaborative Group 2009))

In der vierarmigen BIG-1-98-Studie (5 Jahre Letrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. Letrozol 2–3 Jahre gefolgt von Tamoxifen vs. Tamoxifen 2–3 Jahre gefolgt von Letrozol) zeigt sich bei einer medianen Nachbeobachtung von 26 Monaten eine deutliche Rückfallreduktion (Hazard Ratio (HR) = 0,81;  $p = 0,003$ ), insbesondere für das Auftreten von Fernmetastasen (HR = 0,73;  $p = 0,001$ ), im Vergleich zu Tamoxifen (Thurlimann, B et al. 2005).

In der ATAC-Studie (5 Jahre Anastrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. 5 Jahre Anastrozol + Tamoxifen) mit der längsten Nachbeobachtung von 68 Monaten zeigte sich für die Anastrozol-Monotherapie ein signifikant verbessertes disease-free survival (DFS) (HR = 0,87; p = 0,01) (Howell, A et al. 2005).

**Die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer** nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie bei bislang krankheitsfreier Patientin kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko (HR = 0,58, 95 % CI = 0,45–0,76; p < 0,001) sowie das distante Rezidivrisiko (HR = 0,60, 95 % CI = 0,43–0,84; p = 0,002) signifikant senken. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist bislang nur für Patientinnen mit Befall der axillären Lymphknoten nachgewiesen (HR = 0,61, 95 % CI = 0,38–0,98; p = 0,04). Nach Entblindung der Studie konnte weiter gezeigt werden, dass Patienten nach einem therapiefreien Intervall (Placebogruppe) durch die „nachträgliche“ Einnahme des AI bezüglich rezidivfreien, fernmetastasenfreien und Gesamtüberleben profitieren (Goss, PE et al. 2005).

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert wird (Goss, PE et al. 2005).

Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u. U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.

## Literatur

- Boccardo F., Rubagotti A., Guglielmini P., Fini A., Paladini G., Mesiti M., Rinaldini M., Scali S., Porgiglia M., Benedetto C., Restuccia N., Buzzi F., Franchi R., Massidda B., Distante V., Amadori D., Sismondi P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii10-vii14.
- Burstein H. J., Prestrud A. A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T. A., Davidson N. E., Gelmon K. E., Giordano S. H., Hudis C. A., Malin J., Mamounas E. P., Rowden D., Solky A. J., Sowers M. R., Stearns V., Winer E. P., Somerfield M. R., Griggs J. J. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(23):3784-3796.
- Coomes R. C., Kilburn L. S., Snowdon C. F., Paridaens R., Coleman R. E., Jones S. E., Jassem J., van de Velde C. J., Delozier T., Alvarez I., Del Mastro L., Ortmann O., Diedrich K., Coates A. S., Bajetta E., Holmberg S. B., Dodwell D., Mickiewicz E., Andersen J., Lonning P. E., Cocconi G., Forbes J., Castiglione M., Stuart N., Stewart A., Fallowfield L. J., Bertelli G., Hall E., Bogle R. G., Carpentieri M., Colajori E., Subar M., Ireland E., Bliss J. M. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561):559-570.
- Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574):1711-1723.
- Cuzick J., Sestak I., Baum M., Buzdar A., Howell A., Dowsett M., Forbes J. F. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12):1135-1141.

- Dubsky P. C., Jakesz R., Mlineritsch B., Postlberger S., Samonigg H., Kwasny W., Tausch C., Stoger H., Haider K., Fitzal F., Singer C. F., Stierer M., Sevela P., Luschin-Ebengreuth G., Taucher S., Rudas M., Bartsch R., Steger G. G., Greil R., Filipcic L., Gnant M. Tamoxifen and Anastrozole As a Sequencing Strategy: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012.
- EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352(9132):930-942.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- EBCTCG: Davies C., Godwin J., Gray R., Clarke M., Cutter D., Darby S., McGale P., Pan H. C., Taylor C., Wang Y. C., Dowsett M., Ingle J., Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., DeCillis A., Emir B., Wickerham D. L., Bryant J., Dimitrov N. V., Abramson N., Atkins J. N., Shibata H., Deschenes L., Margolese R. G. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(22):1673-1682.
- Goss P. E. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:45-53.
- Goss P. E., Ingle J. N., Chapman J. A. W. Final analysis of NCIC CTG MA.27: A randomized phase III trial of exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. Paper presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12. San Antonio, TX 2010.
- Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Cameron D. A., Palmer M. J., Pater J. L. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
- Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., Forbes J. F., Hocht-Boes G., Houghton J., Locker G. Y., Tobias J. S. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
- Jonat W., Gnant M., Boccardo F., Kaufmann M., Rubagotti A., Zuna I., Greenwood M., Jakesz R. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(12):991-996.
- Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., Eidtmann H., Gademann G., Zuna I., von Minckwitz G. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2664-2670.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Regan M. M., Neven P., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A., Ejlertsen B., Mauriac L., Forbes J. F., Smith I., Lang I., Wardley A., Rabaglio M., Price K. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12):1101-1108.
- The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):766-76.
- Thuerlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Forbes J, Holmberg S, Veronesi A, Bernhard J, Zahrich D. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10 (Suppl 3):130-138. [DKG-R]

Thurlimann B., Keshaviah A., Coates A. S., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Rabaglio M., Smith I., Wardley A., Price K. N., Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26):2747-2757.

### 4.7.3. Chemotherapie

Adj-9	Adjuvante Chemotherapie bei rezeptornegativen Tumoren
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Alle Patientinnen mit rezeptornegativen Tumoren (pN0 und pN+) sollen eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Budman, DR et al. 1998; EBCTCG 2011; Fisher, B et al. 1997; French Adjuvant Study Group 2001; Fumoleau, P et al. 2003)
	c. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bonadonna, G et al. 1995; Budman, DR et al. 1998; Cady, B et al. 1993; Fisher, B et al. 1990; French Adjuvant Study Group 2001)

Adj-10	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zytostatika sollen zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden. Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollen dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bonadonna, G et al. 1995; Citron, ML et al. 2003; Eiermann, W et al. 2011; Francis, P et al. 2008; Moebus, V et al. 2010; NIH 2001)

Adj-11	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-positiven Tumoren</li> <li>• endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)</li> <li>• nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko</li> <li>• G III</li> <li>• jungem Erkrankungsalter (&lt; 35 Jahre)</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; EBCTCG 2005; EBCTCG 2011; EBM Reviews 2003; NIH 2001; NZGG 2009)

Adj-12	Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan enthalten. Eine anthrazyklin- und taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie dauert 18–24 Wochen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bria, E et al. 2006; Citron, ML et al. 2003; Clavarezza, M et al. 2006; Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; Estevez, LG et al. 2007; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas, EP et al. 2005; Roche, H et al. 2006)

Die durch die Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben (EBCTCG 2005; EBCTCG 2011).

Im gleichen Overview (EBCTCG 2005; EBCTCG 2011) konnte die Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Schemata gegenüber CMF nur für Dreierkombinationen (z. B. FAC/FEC) in adäquater Dosierung und Zykluszahl (6 Zyklen) nachgewiesen werden. Für die Gabe von 4 oder 8 Zyklen der Zweierkombination EC oder AC konnte keine erhöhte Wirksamkeit gegenüber CMF nachgewiesen werden (Fisher, B et al. 1990; Piccart, MJ et al. 2001). Epirubicin sollte mindestens mit einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> pro Woche und Doxorubicin mit mindestens 20 mg/m<sup>2</sup> pro Woche gegeben werden. FAC wird 3-wöchentlich appliziert mit 60 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin, FEC wird entweder in der französischen Version („French FEC“) (3-wöchentlich, 100 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin (Bonnetterre, J et al. 2005)) oder in der kanadischen Version („Canadian-CEF“) (4-wöchentlich, 60 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin Tag 1 und 8 (Levine, MN et al. 2005)) gegeben. Welche Patientinnen besonders von Anthrazyklinen profitieren, ist noch nicht endgültig geklärt. In einer Metaanalyse älterer Studien (vor Trastuzumab-Therapie) scheint die Überlegenheit der Anthrazyklone auf die HER2-positiven Tumoren beschränkt zu sein (Gennari, A et al. 2008). Daten aus der neoadjuvanten Therapie zeigen jedoch auch bei triple-negativen Tumoren eine hohe Wirksamkeit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Dreierkombination (Huober, J et al. 2010).

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall bzw. mit nodal-negativen Karzinomen und zusätzlichen Risikokriterien (z. B. G2/3, ER- und PgR-negativ, pT > 2 cm, Alter < 35 Jahre (Martin, M et al. 2010)) profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie (Bedard, PL et al. 2010; Bria, E et al. 2006; Clavarezza, M et al. 2006; Estevez, LG et al. 2007; Francis, P et al. 2008; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas EP 2000; Martin, M et al. 2005; Martin, M et al. 2010; Roche, H et al. 2006).

Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung (NCCN 2011). Gegen einen adäquaten Anthrazylin-Standard wurden getestet: FEC x 3 → Doc x 3 (PACS-01), 3 x FEC → 8 x Pac weekly sowie DocAC („TAC“, BCIRG 006) (Martin, M et al. 2005; Martin, M et al. 2008; Martin, M et al. 2010; Roche, H et al. 2006). DocAC und 4 x AC → 4 x Doc sind äquieffektiv, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

In der Sequenz nach 4 x AC sind 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m<sup>2</sup>) und 12 x Paclitaxel wöchentlich (80 mg/m<sup>2</sup>) als gleichwertig anzusehen (Sparano, JA et al.

2008). Die Sequenz 4 Zyklen AC – 4 x Paclitaxel q21 („Henderson-like“) ist 6 x CEF unterlegen (MA-21 (Burnell, M et al. 2010)).

Die Zweifachkombination 4 x DocC (TC) ist hinsichtlich DFS und OS dem alten Standard 4 x AC überlegen und vermeidet anthrazyklinassoziierte Toxizitäten (Jones, S et al. 2009; Jones, SE et al. 2006). Wie effektiv TC im Vergleich zu modernen anthrazyklin- und taxanhaltigen Standardregimen ist und ob mehr als 4 Zyklen sinnvoll sind, wird derzeit noch im Rahmen von Studien untersucht. Bereits publizierte Studienergebnisse lassen aber Zweifel erkennen, ob die Gabe von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie äquivalent ist zur Gabe von 8 Zyklen (Henderson, IC et al. 2003; Swain, SM et al. 2010).

Der Stellenwert von neuen Substanzen in der adjuvanten Therapie (z. B. Gemcitabine, Capecitabine) als vierter Substanz zusätzlich zu Anthrazyklinen, Taxanen und Cyclophosphamid kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Während die Hinzunahme von Gemcitabine nicht mit einem Vorteil verbunden ist (Poole, CJ et al. 2008), lassen Daten zu Capecitabine einen Trend hinsichtlich einer weiteren Verbesserung von DFS bzw. OS erkennen (Joensuu, H et al. 2009; O`Shaughnessy, J et al. 2010). Diese Verbesserung war jedoch mit einer erhöhten Toxizität verbunden (Joensuu, H et al. 2009; O`Shaughnessy, J et al. 2010). In der FinXX Studie war die Verbesserung von DFS und OS nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant, nur noch bei Risikopatientinnen (triple-negativ, > 3 LK) (Joensuu, H et al. 2012).

In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten (q2w) (Citron, ML et al. 2003) bzw. der dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie (Moebus, V et al. 2010) im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (q3w) gezeigt werden.

Insbesondere für Patientinnen mit hohem Risiko ( $\geq 4$  befallene LK) ist die dosisintensivierte dosisdichte Chemotherapie (ETC) ein Standardregime. Bei Dosisreduktionen, die bei Dreifachkombinationen (FEC) im dosisdichten Schedule notwendig werden, führt die dosisdichte Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung im DFS und OS im Vergleich zum konventionellen dreiwöchentlichen Zyklus (Venturini, M et al. 2005).

Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien haben derzeit keinen Stellenwert in unselektierten Hochrisikokollektiven: Sie zeigen verglichen mit konventioneller Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben, das Gesamtüberleben bleibt jedoch unbeeinflusst (Berry, DA et al. 2011; Farquhar, CM et al. 2007).

Therapieassoziierte Sterblichkeit und Nebenwirkungen sind signifikant erhöht (Cochrane: Farquhar, C et al. 2005; Farquhar, CM et al. 2007).

## Literatur

Bedard P. L., Di Leo A., Piccart-Gebhart M. J. Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(1):22-36.

Berry D. A., Ueno N. T., Johnson M. M., Lei X., Caputo J., Rodenhuis S., Peters W. P., Leonard R. C., Barlow W. E., Tallman M. S., Bergh J., Nitz U. A., Gianni A. M., Basser R. L., Zander A. R., Coombes R. C., Roche H., Tokuda Y., de Vries E. G., Hortobagyi G. N., Crown J. P., Pedrazzoli P., Bregni M., Demirer T. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(24):3214-3223.

Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273(7):542-547.

- Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P., Bremond A., Fumoleau P., Namer M., Goudier M. J., Schraub S., Fargeot P., Chapelle-Marcillac I. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2686-2693.
- Bria E., Nistico C., Cuppone F., Carlini P., Ciccarese M., Milella M., Natoli G., Terzoli E., Cognetti F., Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106(11):2337-2344.
- Budman D. R., Berry D. A., Cirrincione C. T., Henderson I. C., Wood W. C., Weiss R. B., Ferree C. R., Muss H. B., Green M. R., Norton L., Frei E., III. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(16):1205-1211.
- Burnell M., Levine M. N., Chapman J. A., Bramwell V., Gelmon K., Walley B., Vandenberg T., Chalchal H., Albain K. S., Perez E. A., Rugo H., Pritchard K., O'Brien P., Shepherd L. E. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1):77-82.
- Cady B., Stone M. D., Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993; 218(3):338-347.
- Citron M. L., Berry D. A., Cirrincione C., Hudis C., Winer E. P., Gradishar W. J., Davidson N. E., Martino S., Livingston R., Ingle J. N., Perez E. A., Carpenter J., Hurd D., Holland J. F., Smith B. L., Sartor C. I., Leung E. H., Abrams J., Schilsky R. L., Muss H. B., Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1431-1439.
- Clavarezza M., Del Mastro L., Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii22-vii26.
- Cochrane: Farquhar C., Marjoribanks J., Bassler R., Hetrick S., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003142.
- Cochrane: Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., Ghersi D., Nowak A. K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimes for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011; Published online December 6, 2011.
- EBM Reviews. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003; 3. [DKG-R]
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J., Sadeghi S., Martin M., Chan A., Saleh M., Sehdev S., Provencher L., Semiglazov V., Press M., Sauter G., Lindsay M. A., Riva A., Buyse M., Drevot P., Taupin H., Mackey J. R. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(29):3877-3884.
- Estevez L. G., Munoz M., Alvarez I., Fernandez Y., Garcia-Mata J., Ruiz-Borrego M., Tusquets I., Segui M. A., Rodriguez-Lescure A., Adrover E., Lluch A. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007.
- Farquhar C. M., Marjoribanks J., Lethaby A., Bassler R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4):325-337.
- Fisher B., Anderson S., Wickerham D. L., DeCillis A., Dimitrov N., Mamounas E., Wolmark N., Pugh R., Atkins J. N., Meyers F. J., Abramson N., Wolter J., Bornstein R. S., Levy L., Romond E. H., Caggiano V., Grimaldi M., Jochimsen P., Deckers P. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1858-1869.

- Fisher B., Brown A. M., Dimitrov N. V., Poisson R., Redmond C., Margolese R. G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D. L., Kardinal C. G. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1483-1496.
- Francis P., Crown J., Di Leo A., Buyse M., Balil A., Andersson M., Nordenskjold B., Lang I., Jakesz R., Vorobiof D., Gutierrez J., van Hazel G., Dolci S., Jamin S., Bendahmane B., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Piccart-Gebhart M. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2):121-133.
- French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:602-611. [CANADA]
- Fumoleau P., Kerbrat P., Romestaing P., Fargeot P., Bremond A., Namer M., Schraub S., Goudier M. J., Mihura J., Monnier A., Clavere P., Serin D., Seffert P., Pourny C., Facchini T., Jacquin J. P., Sztarmer J. F., Datchary J., Ramos R., Luporsi E. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(2):298-305.
- Gennari A., Sormani M. P., Pronzato P., Puntoni M., Colozza M., Pfeffer U., Bruzzi P. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(1):14-20.
- Henderson I. C., Berry D. A., Demetri G. D., Cirrincione C. T., Goldstein L. J., Martino S., Ingle J. N., Cooper M. R., Hayes D. F., Tkaczuk K. H., Fleming G., Holland J. F., Duggan D. B., Carpenter J. T., Frei E., III, Schilsky R. L., Wood W. C., Muss H. B., Norton L. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6):976-983.
- Huober J., von Minckwitz G., Denkert C., Tesch H., Weiss E., Zahm D. M., Belau A., Khandan F., Hauschild M., Thomssen C., Hogel B., Darb-Esfahani S., Mehta K., Loibl S. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1):133-140.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Huovinen R., Jukkola-Vuorinen A., Tanner M., Asola R., Kokko R., Ahlgren J., Auvinen P., Hemminki A., Pajja O., Helle L., Nuortio L., Villman K., Nilsson G., Lahtela S. L., Lehtio K., Pajunen M., Poikonen P., Nyandoto P., Kataja V., Bono P., Leinonen M., Lindman H. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(12):1145-1151.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Huovinen R., Jukkola-Vuorinen A., Tanner M., Kokko R., Ahlgren J., Auvinen P., Pajja O., Helle L., Villman K., Nyandoto P., Nilsson G., Pajunen M., Asola R., Poikonen P., Leinonen M., Kataja V., Bono P., Lindman H. Adjuvant Capecitabine, Docetaxel, Cyclophosphamide, and Epirubicin for Early Breast Cancer: Final Analysis of the Randomized FinXX Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(1):11-18.
- Jones S., Holmes F. A., O'Shaughnessy J., Blum J. L., Vukelja S. J., McIntyre K. J., Pippen J. E., Bordelon J. H., Kirby R. L., Sandbach J., Hyman W. J., Richards D. A., Mennel R. G., Boehm K. A., Meyer W. G., Asmar L., Mackey D., Riedel S., Muss H., Savin M. A. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1177-1183.
- Jones S. E., Savin M. A., Holmes F. A., O'Shaughnessy J. A., Blum J. L., Vukelja S., McIntyre K. J., Pippen J. E., Bordelon J. H., Kirby R., Sandbach J., Hyman W. J., Khandelwal P., Negron A. G., Richards D. A., Anthony S. P., Mennel R. G., Boehm K. A., Meyer W. G., Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(34):5381-5387.
- Levine M. N., Pritchard K. I., Bramwell V. H., Shepherd L. E., Tu D., Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5166-5170.

- Mamounas EP. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary nodes. NIH Consensus Development Conference on adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda 2000. [AGO]
- Mamounas E. P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S. M., Fisher B., Wickerham D. L., Yothers G., Soran A., Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3686-3696.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J., Pawlicki M., Guastalla J. P., Weaver C., Tomiak E., Al Tweigeri T., Chap L., Juhos E., Guevin R., Howell A., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Vinholes J., Modiano M., Pinter T., Tang S. C., Colwell B., Prady C., Provencher L., Walde D., Rodriguez-Lescure A., Hugh J., Loret C., Rupin M., Blitz S., Jacobs P., Murawsky M., Riva A., Vogel C. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2302-2313.
- Martin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A., Alba E., Calvo L., Ruiz-Borrego M., Munarriz B., Rodriguez C. A., Crespo C., de Alava E., Lopez Garcia-Asenjo J. A., Guitian M. D., Almenar S., Gonzalez-Palacios J. F., Vera F., Palacios J., Ramos M., Gracia Marco J. M., Lluch A., Alvarez I., Segui M. A., Mayordomo J. I., Anton A., Baena J. M., Plazaola A., Modolell A., Pelegri A., Mel J. R., Aranda E., Adrover E., Alvarez J. V., Garcia Puche J. L., Sanchez-Rovira P., Gonzalez S., Lopez-Vega J. M. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(11):805-814.
- Martin M., Segui M. A., Anton A., Ruiz A., Ramos M., Adrover E., Aranda I., Rodriguez-Lescure A., Grosse R., Calvo L., Barnadas A., Isla D., Martinez del P., Ruiz Borrego M., Zaluski J., Arcusa A., Munoz M., Lopez Vega J. M., Mel J. R., Munarriz B., Llorca C., Jara C., Alba E., Florian J., Li J., Lopez Garcia-Asenjo J. A., Saez A., Rios M. J., Almenar S., Peiro G., Lluch A. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23):2200-2210.
- Moebus V., Jackisch C., Lueck H. J., du Bois A., Thomssen C., Kurbacher C., Kuhn W., Nitz U., Schneeweiss A., Huober J., Harbeck N., von Minckwitz G., Runnebaum I. B., Hinke A., Kreienberg R., Konecny G. E., Untch M. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28(17):2874-2880.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm). Bethesda 2001. [CANADA]
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O`Shaughnessy J., Paul D., Stokoe C., Pippin J., Blum J.L., Krekow L., Holmes F. A., Vukelja S., Lindquist D., Sedlacek S., Rivera R., Brooks R., McIntyre K., Plueneke R., Schwartz J., Jones S., Brownstein C., Gilberg F. First efficacy results of a randomized, open-label phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with or without capecitabine in high-risk early breast cancer. *SABCS 2010* 2010; Abstract S4-2.
- Piccart M. J., Di Leo A., Beauduin M., Vindevoghel A., Michel J., Focan C., Tagnon A., Ries F., Gobert P., Finet C., Closon-Dejardin M. T., Dufrane J. P., Kerger J., Liebens F., Beauvois S., Bartholomeus S., Dolci S., Lobelle J. P., Paesmans M., Nogaret J. M. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(12):3103-3110.
- Poole C. J., Hiller H. C., Dunn J. A., Canney P., Wardley A. M., Kennedy M. J., Coleman R. E., Leonard R. C., Earl H. M. tAnGo: A randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2008; 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 506.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J. L., Delozier T., Serin D., Symann M., Kerbrat P., Soulie P., Eichler F., Viens P., Monnier A., Vindevoghel A., Campone M., Goudier M. J., Bonnetterre J., Ferrero J. M., Martin A. L., Geneve J., Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5664-5671.

- Sparano J. A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E. A., Saphner T., Wolff A. C., Sledge G. W., Jr., Wood W. C., Davidson N. E. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1663-1671.
- Swain S. M., Jeong J. H., Geyer C. E., Jr., Costantino J. P., Pajon E. R., Fehrenbacher L., Atkins J. N., Polikoff J., Vogel V. G., Erban J. K., Rastogi P., Livingston R. B., Perez E. A., Mamounas E. P., Land S. R., Ganz P. A., Wolmark N. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(22):2053-2065.
- Venturini M., Del Mastro L., Aitini E., Baldini E., Caroti C., Contu A., Testore F., Brema F., Pronzato P., Cavazzini G., Sertoli M. R., Canavese G., Rosso R., Bruzzi P. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(23):1724-1733.

#### 4.7.4. Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)

<b>Adj-13</b>	<b>Neoadjuvante systemische Therapie</b>
	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
<b>GCP</b>	(Brito, RA et al. 2001; Fisher, B et al. 1997; Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)

<b>Adj-14</b>	<b>Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)
	b. Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005; von Minckwitz, G et al. 2011)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; von Minckwitz, G et al. 2011)

<b>Adj-15</b>	<b>Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen</b>
	Eine primäre antiöstrogene systemische Therapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem und HER2-negativem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.
<b>GCP</b>	

<b>Adj-16</b>	<b>Neoadjuvante Chemotherapiekombination</b>
	Wenn neoadjuvant eine Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan (bei HER2-Positivität Trastuzumab) enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 6–8 Zyklen (entspr. 18–24 Wochen) betragen.
<b>GCP</b>	(von Minckwitz, G et al. 2011)

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Einsatz einer Chemotherapie bestehen. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko bei neoadjuvanter Therapie erhöht, wobei hier zum Teil unterlegene bzw. heute nicht mehr dem Standard entsprechende Chemotherapieregime Anwendung fanden (Cochrane: Mieog, JS et al. 2007; Mauri, D et al. 2005).

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind, neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rahmen der neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwickeln (Kaufmann, M et al. 2006). Bei Patientinnen mit HER2-positiver/hormonrezeptornegativer oder triple-negativer Erkrankung kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden (von Minckwitz, G et al. 2011).

Die NACT sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Tumor kann die präoperative Gabe von Trastuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR signifikant erhöhen (Buzdar, AU et al. 2005; Gianni, L et al. 2010; Untch, M et al. 2011). Die Trastuzumab-Therapie sollte postoperativ für die Dauer von einem Jahr fortgesetzt werden.

Die Bestimmung der pCR, definiert als kein Tumorzellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, ist in Studien als valider Surrogatmarker für das Langzeitüberleben anerkannt. Patientinnen, die auf eine NACT bis zur Operation oder schon nach den ersten Chemotherapiezyklen nicht ansprechen, haben eine ungünstige Prognose (Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005).

Eine Kontrolle der Wirksamkeit der NACT empfiehlt sich nach zwei applizierten Chemotherapiezyklen.

Der wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines taxan-anthrazyklinhaltigen Regimes ist der Hormonrezeptorstatus. Bei Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus kann eine pCR von bis zu 40 % erzielt werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hoch hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. In dieser Indikation werden Aromatasehemmer der dritten Generation empfohlen (Ellis, MJ et al. 2001; Smith, IE et al. 2005).

Nach Abschluss der NACT sollte die Patientin eine typische operative Therapie, wie oben beschrieben, erhalten. Der Exzisionsumfang sollte den erzielten Effekt der

neoadjuvanten Therapie ausnutzen und kann in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Da bei Erreichen einer pCR die Identifizierung des ursprünglichen Tumorherdes erschwert sein kann, empfiehlt sich die Lokalisation des Tumorbettes mithilfe eines Clips bereits bei der prätherapeutischen Stanzbiopsie. Bei radiologisch kompletter Remission unter primärer systemischer Therapie soll dementsprechend eine Exzision der ehemaligen Tumorlokalisation zur Abklärung, ob noch vitale Tumorzellen im Tumorbett vorhanden sind, durchgeführt werden. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie entsprechen denen, die für die adjuvante Situation beschrieben wurden und orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund (Kaufmann, M et al. 2006).

## Literatur

- Bear H. D., Anderson S., Smith R. E., Geyer C. E., Jr., Mamounas E. P., Fisher B., Brown A. M., Robidoux A., Margolese R., Kahlenberg M. S., Paik S., Soran A., Wickerham D. L., Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2019-2027.
- Brito R. A., Valero V., Buzdar A. U., Booser D. J., Ames F., Strom E., Ross M., Theriault R. L., Frye D., Kau S. W., Asmar L., McNeese M., Singletary S. E., Hortobagyi G. N. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):628-633.
- Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D., Booser D. J., Thomas E. S., Theriault R. L., Puztai L., Green M. C., Arun B. K., Giordano S. H., Cristofanilli M., Frye D. K., Smith T. L., Hunt K. K., Singletary S. E., Sahin A. A., Ewer M. S., Buchholz T. A., Berry D., Hortobagyi G. N. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3676-3685.
- Cochrane: Mieog J. S., van der Hage J. A., van de Velde C. J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005002.
- Ellis M. J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombert-Cussac A., Janicke F., Miller W. R., Evans D. B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3808-3816.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz A. B., Jr., Fisher E. R., Wickerham D. L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7):2483-2493.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Manikhas A., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Vazquez F., Byakhov M., Lichinitser M., Climent M. A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Baronio R., Feyereislova A., Barton C., Valagussa P., Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712):377-384.
- Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M., von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1940-1949.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzeboc P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittke R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13):2600-2608.

- Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J. P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3):188-194.
- Smith I. E., Dowsett M., Ebbs S. R., Dixon J. M., Skene A., Blohmer J. U., Ashley S. E., Francis S., Boeddinghaus I., Walsh G. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5108-5116.
- Untch M., Fasching P. A., Konecny G. E., Hasmuller S., Lebeau A., Kreienberg R., Camara O., Muller V., du Bois A., Kuhn T., Stickeler E., Harbeck N., Hoss C., Kahlert S., Beck T., Fett W., Mehta K. M., von Minckwitz G., Loibl S. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):3351-3357.
- von Minckwitz G., Blohmer J. U., Raab G., Lohr A., Gerber B., Heinrich G., Eidtmann H., Kaufmann M., Hilfrich J., Jackisch C., Zuna I., Costa S. D. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16(1):56-63.
- von Minckwitz G., Untch M., Nuesch E., Loibl S., Kaufmann M., Kummel S., Fasching P. A., Eiermann W., Blohmer J. U., Costa S. D., Mehta K., Hilfrich J., Jackisch C., Gerber B., du Bois A., Huober J., Hanusch C., Konecny G., Fett W., Stickeler E., Harbeck N., Muller V., Juni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1):145-156.

### 4.7.5. Antikörpertherapie

Adj-17	Indikationen für eine Antikörpertherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser $\geq 1$ cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Petrelli, F et al. 2011)
	c. Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei Tumoren $< 10$ mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden.
<b>GCP</b>	

Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie ist die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status (Algorithmus siehe Kapitel Pathologie). Der Nachweis der Amplifikation des HER2-Gens mittels In-situ-Hybridisierung (ISH) kann technisch als Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) erfolgen (zugelassene Kits siehe Kapitel Pathologie). Für die Silber-verstärkte-in-situ-Hybridisierung (SISH) liegen weniger Daten vor (Bartlett, JM et al. 2011; Ellis, IO et al. 2004; Penault-Llorca, F et al. 2009; Wolff, AC et al. 2007). Die beteiligten Labore müssen sich einer Qualitätssicherung mittels Ringversuchen unterziehen (Checkliste Zertifizierung Brustzentren DKG/DGS 2010; Choritz, H et al. 2011).

Fünf Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass durch die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate bei HER2-überexprimierenden Tumoren konsistent um 45 % bis 50 % und die Mortalität um ca. 30 % gesenkt werden (relative Reduktion des Rezidivrisikos) (Dahabreh, IJ et al. 2008; Gianni, L et al. 2011; Joensuu, H et al. 2006; Madarnas, Y et al. 2008; Perez, EA et al. 2011; Petrelli, F et al. 2011; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, DJ et al. 2006; Smith, I et al. 2007; Spielmann, M et al. 2009; Viani, GA et al. 2007; Yin, W et al. 2011). In einer Metaanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 bis 5,5 Jahren (Medianwerte der untersuchten Studien) konnte gezeigt werden, dass die simultane Therapie (Trastuzumab simultan zur Taxan-Phase des eingesetzten adjuvanten Chemotherapieschemas) der sequenziellen Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wahrscheinlich überlegen ist: für DFS  $HR_{sim} = 0,62$  vs.

$HR_{seq} = 0,74$ , für OS signifikanter Benefit nur bei simultaner Applikation mit einer  $HR_{sim} = 0,68$  (Petrelli, F et al. 2011).

Mehrere retrospektive Fallserien zeigen, dass auch kleine Tumoren (Durchmesser < 1 cm) mit HER2-Überexpression ein vergleichsweise erhöhtes Rezidivrisiko haben (im Vergleich zu HER2-negativen einschließlich tripel-negativen). Aus Fallserien und aus den vorhandenen Studien kann geschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren würden. Da die Indikation einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie obligat eine adjuvante Chemotherapie impliziert, muss in die Entscheidung das individuelle absolute Rezidivrisiko einfließen (Banerjee, S et al. 2010; Curigliano, G et al. 2009; Gonzalez-Angulo, AM et al. 2009; Horio, A et al. 2011; Kelly, CM et al. 2011; McArthur, HL et al. 2011; Rodrigues, MJ et al. 2010; Theriault, RL et al. 2011; Untch, M et al. 2008).

Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab ist bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren > 1 cm Durchmesser mit HER2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Dauer der Therapie beträgt ein Jahr. Die Infusionen können in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden.

Weitere Voraussetzung für eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung ist eine adäquate Herzfunktion. Auch ein Monitoring der linksventrikulären Auswurfraction während der Therapie ist obligat, da Trastuzumab insbesondere in Zusammenhang mit Anthrazyklinen bis zu 4,1 % klinisch relevante Herzinsuffizienzen (NYHA III/IV) hervorrufen kann (Romond, EH et al. 2005; Tan-Chiu, E et al. 2005). In der retrospektiven Analyse scheint dies vor allem ältere Patientinnen (> 50 Jahre) mit kardialen Vorerkrankungen zu betreffen. Die 3-Jahres-Analyse der amerikanischen Studien ergab keine erhöhte Spätkardiotoxizität, sie lag nach 3 Jahren bei 2,5 %.

## Literatur

- Banerjee S., Smith I. E. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 2010; 11(12):1193-1199.
- Bartlett J. M., Campbell F. M., Ibrahim M., O'Grady A., Kay E., Faulkes C., Collins N., Starczynski J., Morgan J. M., Jasani B., Miller K. A UK NEQAS ISH multicenter ring study using the Ventana HER2 dual-color ISH assay. *Am J Clin Pathol* 2011; 135(1):157-162.
- Checkliste Zertifizierung Brustzentren DKG/DGS. Erhebungsbogen für Brustkrebszentren. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Senologie 2010.
- Choritz H., Busche G., Kreipe H. Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. *Virchows Arch* 2011; 459(3):283-289.
- Curigliano G., Viale G., Bagnardi V., Fumagalli L., Locatelli M., Rotmensz N., Ghisini R., Colleoni M., Munzone E., Veronesi P., Zurrida S., Nole F., Goldhirsch A. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34):5693-5699.
- Dahabreh I. J., Linardou H., Siannis F., Fountzilas G., Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6):620-630.
- Ellis I. O., Bartlett J., Dowsett M., Humphreys S., Jasani B., Miller K., Pinder S. E., Rhodes A., Walker R. Best Practice No 176: Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 2004; 57(3):233-237.
- Gianni L., Dafni U., Gelber R. D., Azambuja E., Muehlbauer S., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Baselga J., Jackisch C., Cameron D., Mano M., Pedrini J. L., Veronesi A., Mendiola C., Pluzanska A., Semiglazov V., Vrdoljak E., Eckart M. J., Shen Z., Skiadopoulou G., Procter M., Pritchard K. I., Piccart-

- Gebhart M. J., Bell R. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):236-244.
- Gonzalez-Angulo A. M., Litton J. K., Broglio K. R., Meric-Bernstam F., Rakhit R., Cardoso F., Peintinger F., Hanrahan E. O., Sahin A., Guray M., Larsimont D., Feoli F., Stranzl H., Buchholz T. A., Valero V., Theriault R., Piccart-Gebhart M., Ravdin P. M., Berry D. A., Hortobagyi G. N. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27(34):5700-5706.
- Horio A., Fujita T., Hayashi H., Hattori M., Kondou N., Yamada M., Adachi E., Ushio A., Gondou N., Sueta A., Yatabe Y., Iwata H. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *Int J Clin Oncol* 2011.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Bono P., Alanko T., Kataja V., Asola R., Utriainen T., Kokko R., Hemminki A., Tarkkanen M., Turpeenniemi-Hujanen T., Jyrkkio S., Flander M., Helle L., Ingalsuo S., Johansson K., Jaaskelainen A. S., Pajunen M., Rauhala M., Kaleva-Kerola J., Salminen T., Leinonen M., Elomaa I., Isola J. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8):809-820.
- Kelly C. M., Pritchard K. I., Trudeau M., Andreopoulou E., Hess K., Puzstai L. Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold? *Ann Oncol* 2011; 22(11):2387-2393.
- Madarnas Y., Trudeau M., Franek J. A., McCreedy D., Pritchard K. I., Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(6):539-557.
- McArthur H. L., Mahoney K. M., Morris P. G., Patil S., Jacks L. M., Howard J., Norton L., Hudis C. A. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011; 117(24):5461-5468.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Penault-Llorca F., Bilous M., Dowsett M., Hanna W., Osamura R. Y., Ruschoff J., van de, V. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(4):539-548.
- Perez E. A., Romond E. H., Suman V. J., Jeong J. H., Davidson N. E., Geyer C. E., Jr., Martino S., Mamounas E. P., Kaufman P. A., Wolmark N. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):3366-3373.
- Petrelli F., Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol* 2011.
- Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Ruschoff J., Suto T., Goretex V., Ward C., Straehle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
- Rodrigues M. J., Wassermann J., Albiges L., Brain E., Delalogue S., Stevens D., Guinebretiere J. M., Mathieu M. C., Kirova Y., Guillot E., Vincent-Salomon A., Cottu P. H. Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol* 2010; 28(28):e541-e542.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Slamon D. J., Romond E. H., Perez E. A. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(3):suppl-9.
- Smith I., Procter M., Gelber R. D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck

- N., Lopez R. I., Mallmann P., Gelmon K., Wilcken N., Wist E., Sanchez Rovira P., Piccart-Gebhart M. J. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29-36.
- Spielmann M., Roche H., Delozier T., Canon J. L., Romieu G., Bourgeois H., Extra J. M., Serin D., Kerbrat P., Machiels J. P., Lortholary A., Orfeuvre H., Campone M., Hardy-Bessard A. C., Coudert B., Maerevoet M., Piot G., Kramar A., Martin A. L., Penault-Llorca F. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6129-6134.
- Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E., Jr., Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):7811-7819.
- Theriault R. L., Litton J. K., Mittendorf E. A., Chen H., Meric-Bernstam F., Chavez-Macgregor M., Morrow P. K., Woodward W. A., Sahin A., Hortobagyi G. N., Gonzalez-Angulo A. M. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011; 11(5):325-331.
- Untch M., Gelber R. D., Jackisch C., Procter M., Baselga J., Bell R., Cameron D., Bari M., Smith I., Leyland-Jones B., de Azambuja E., Wermuth P., Khasanov R., Feng-Yi F., Constantin C., Mayordomo J. I., Su C. H., Yu S. Y., Lluch A., Senkus-Konefka E., Price C., Haslbauer F., Suarez Sahui T., Srimuninnimit V., Colleoni M., Coates A. S., Piccart-Gebhart M. J., Goldhirsch A. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19(6):1090-1096.
- Viani G. A., Afonso S. L., Stefano E. J., De Fendi L. I., Soares F. V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7:153.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1):118-145.
- Yin W., Jiang Y., Shen Z., Shao Z., Lu J. 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.

#### 4.7.6. Bisphosphonate

Die Gabe von Bisphosphonaten verringert Skelett Ereignisse und Knochenschmerzen statistisch signifikant (Cochrane: Pavlakis, N et al. 2005).

Derzeit liegen insgesamt sechs Studien zur adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten vor mit dem Ziel, das rezidivfreie und das Gesamtüberleben der Patientin zu beeinflussen.

Drei Studien zur adjuvanten Therapie mit Clodronat haben heterogene Ergebnisse gezeigt. Bei methodisch strenger Betrachtung (Diel, I et al. 2010) ist keine der Studien eindeutig: Die deutsche Studie (Diel, IJ et al. 1998; Diel, IJ et al. 2008) ist relativ klein und hat ein heterogenes Patientinnenkollektiv, die finnische Studie muss als negativ angesehen werden, bei rezeptornegativen Tumoren sogar als nachteilig im Clodronat-Arm (Saarto, T et al. 2001; Saarto, T et al. 2004), die britische Studie (Powles, T et al. 2002; Powles, T et al. 2006) muss unter statistisch formalen Kriterien zumindest für das OS als negativ angesehen werden (multiples Testen) (Diel, I et al. 2010).

Drei Studien liegen zur Behandlung mit Zoledronsäure vor.

In der ZO-FAST-Studie wurde die adjuvante Gabe von Zoledronsäure bei postmenopausalen Patientinnen unter endokriner adjuvanter Therapie mit Letrozol untersucht (Brufsky, AM et al. 2009; Bundred, NJ et al. 2008; Eidtmann, H et al. 2009; Eidtmann, H et al. 2010). Bei noch kurzer Nachbeobachtungszeit und noch wenigen Ereignissen konnte eine signifikante Verbesserung des DFS gezeigt werden, nicht aber des OS.

Überzeugend sind die Daten aus der österreichischen Studie ABCSG-12 für endokrin sensitive prämenopausale Patientinnen (Gnant, M et al. 2009): Es konnte eine relative Reduktion der Rezidivrate um 35 % durch den Einsatz von Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 6 Monate) gezeigt werden; der Vorteil für das Gesamtüberleben war bei noch kurzer Nachbeobachtungszeit bisher noch nicht signifikant (HR = 0,60 (95 % CI, 0,32-1,11)).

Die britische AZURE Studie (Coleman, RE et al. 2011) war in der Gesamtauswertung negativ. In einer geplanten Subgruppen-Analyse konnte gezeigt werden, dass postmenopausale Patientinnen hinsichtlich DFS und OS durchaus von der adjuvanten Zoledronattherapie profitieren (HR<sub>DFS</sub> = 0,75, p = 0.02; HR<sub>OS</sub> = 0,74, p = 0.04). Biologisch würde dies Sinn machen, da nur bei Patientinnen mit aufgrund Östrogen-Deprivation erhöhtem Knochenumsatz ein Effekt zu erwarten ist (Coleman, RE et al. 2011). Auch das Risiko für kontralaterale Mammakarzinome wird möglicherweise durch adjuvante Bisphosphonate vermindert (Monsees, GM et al. 2011).

Die AGO-Empfehlungen von 2011 ([www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)) befürworten bereits die adjuvante Gabe von Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 6 Monate für 2 Jahre) für postmenopausale Patientinnen und für endokrin behandelte prämenopausale Patientinnen. Die NCCN-Guidelines 2011 diskutieren die Frage der adjuvanten Bisphosphonatgabe nicht.

Aus diesem Grunde liegt eine Zulassung der Bisphosphonate für diese Indikation noch nicht vor.

Beim Einsatz von Bisphosphonaten müssen die Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von Kiefernekrosen, bei der Indikationsstellung mit berücksichtigt und die Patientin speziell darüber aufgeklärt werden.

## Literatur

- Brufsky A. M., Bosserman L. D., Caradonna R. R., Haley B. B., Jones C. M., Moore H. C., Jin L., Warsi G. M., Ericson S. G., Perez E. A. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(2):77-85.
- Bundred N. J., Campbell I. D., Davidson N., DeBoer R. H., Eidtmann H., Monnier A., Neven P., von Minckwitz G., Miller J. C., Schenk N. L., Coleman R. E. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112(5):1001-1010.
- Cochrane: Pavlakis N., Schmidt R., Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
- Coleman R. E., Marshall H., Cameron D., Dodwell D., Burkinshaw R., Keane M., Gil M., Houston S. J., Grieve R. J., Barrett-Lee P. J., Ritchie D., Pugh J., Gaunt C., Rea U., Peterson J., Davies C., Hiley V., Gregory W., Bell R. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365(15):1396-1405.
- Diel I., Aebi S. Routine adjuvant use of bisphosphonates in breast cancer arguments in favour and against. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74 Suppl 1:S11-S15.
- Diel I. J., Jaschke A., Solomayer E. F., Gollan C., Bastert G., Sohn C., Schuetz F. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(12):2007-2011.
- Diel I. J., Solomayer E. F., Costa S. D., Gollan C., Goerner R., Wallwiener D., Kaufmann M., Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339(6):357-363.
- Eidtmann H., Bundred N. J., DeBoer R. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 2):74S.
- Eidtmann H., de Boer R., Bundred N., Llombart-Cussac A., Davidson N., Neven P., von Minckwitz G., Miller J., Schenk N., Coleman R. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010; 21(11):2188-2194.
- Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W., Luschin-Ebengreuth G., Postlberger S., Menzel C., Jakesz R., Seifert M., Hubalek M., Bjelic-Radisic V., Samonigg H., Tausch C., Eidtmann H., Steger G., Kwasny W., Dubsy P., Fridrik M., Fitzal F., Stierer M., Rucklinger E., Greil R., Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(7):679-691.
- Monsees G. M., Malone K. E., Tang M. T., Newcomb P. A., Li C. I. Bisphosphonate use after estrogen receptor-positive breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(23):1752-1760.
- Powles T., Paterson A., McCloskey E., Schein P., Scheffler B., Tidy A., Ashley S., Smith I., Ottestad L., Kanis J. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006; 8(2):R13.
- Powles T., Paterson S., Kanis J. A., McCloskey E., Ashley S., Tidy A., Rosenqvist K., Smith I., Ottestad L., Legault S., Pajunen M., Nevantaus A., Mannisto E., Suovuori A., Atula S., Nevalainen J., Pylkkanen L. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(15):3219-3224.
- Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen P., Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):10-17.
- Saarto T., Vehmanen L., Virkkunen P., Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004; 43(7):650-656.

## 4.8. Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren

Unter einem lokal fortgeschrittenen Karzinom werden üblicherweise T3- und T4-Tumoren mit oder ohne Axillabefall verstanden, welche noch nicht metastasiert sind. Für manche der Patientinnen mit einem solchen Befund ist eine initiale operative Therapie möglich und sollte entsprechend den vorangegangenen Statements durchgeführt werden (NCCN 2007; Shenker, T et al. 2004). Bezüglich der primär systemischen Therapie siehe auch Kapitel 4.7.4 und Statement Adj-13, bezüglich der Strahlentherapie wird auf das Kapitel 4.6 verwiesen.

### 4.8.1. Primäre systemische Therapie

Für die meisten dieser Patientinnen ist eine systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl. Es ist mit einem Ansprechen von über 60 % zu rechnen. Ziel der Chemotherapie ist das Erreichen der Operabilität. Eine primäre Radiotherapie allein wird nicht empfohlen, kann jedoch in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden (De Lena, M et al. 1981; Hortobagyi GN et al. 1987).

### 4.8.2. Inflammatorisches Mammakarzinom

Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist beim inflammatorischen Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erforderlich (Lucas, FV et al. 1978; NCCN 2007; Thomas, F et al. 1995; Thoms, WW, Jr. et al. 1989; Ueno, NT et al. 1997).

Das inflammatorische Mammakarzinom erreicht nur bei optimaler Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von höchstens 50 % und stellt damit eine prognostisch besonders ungünstige Untergruppe des Mammakarzinoms dar (Genet, D et al. 2007). Die beste lokale Kontrolle sowie die besten Ergebnisse bezüglich des Überlebens werden durch eine Kombination von Chemotherapie, Mastektomie und Strahlentherapie erreicht.

### 4.8.3. Inoperable Patientinnen

Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.

Bei solchen Patientinnen sollte eine systemische endokrine Therapie versucht werden. Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meisten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption dar, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors (De Lena, M et al. 1978; De Lena, M et al. 1981; NCCN 2007; NHS 1994).

## Literatur

- De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Viganotti G., Valagussa P., Veronesi U., Bonadonna G. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4(3):229-236.
- De Lena M., Zucali R., Viganotti G., Valagussa P., Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1(1):53-59.
- Genet D., Lejeune C., Bonnier P., Aubard Y., Venat-Bouvet L., Adjadj D. J., Martin J., Labourey J. L., Benyoub A., Clavere P., Lebrun-Ly V., Juin P., Piana L., Tubiana-Mathieu N. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97(7):883-887.
- Hortobagyi GN, Kau SW, Buzdar AU, Ames FC, McNeese MD, Frye D, et al. Induction chemotherapy for stage III primary breast cancer. In: Salmon SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer V*. Orlando. Grune & Stratton 1987;419-428.
- Lucas F. V., Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41(4):1595-1605.
- NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1*. 2007.
- NHS. *NHS Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiographers*. NHSBSP Publication 1994; 30.
- Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivetto I., Whelan T., Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170(6):983-994.
- Thomas F., Arriagada R., Spielmann M., Mouriessse H., Le Chevalier T., Fontaine F., Tursz T. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995; 76(11):2286-2290.
- Thoms W. W., Jr., McNeese M. D., Fletcher G. H., Buzdar A. U., Singletary S. E., Oswald M. J. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4):739-745.
- Ueno N. T., Buzdar A. U., Singletary S. E., Ames F. C., McNeese M. D., Holmes F. A., Theriault R. L., Strom E. A., Wasaff B. J., Asmar L., Frye D., Hortobagyi G. N. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40(4):321-329.

## 5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

### 5.1. Definition und Prognose

#### 5.1.1. Definition

Als lokale bzw. lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Das lokale bzw. lokoregionale Rezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen (Bruce, J et al. 1970; Kurtz, JM et al. 1989; Recht A et al. 1996).

Die Früherkennung des isolierten lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Damit ist die regelmäßige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit eine wichtige Aufgabe der Nachsorge. Dementsprechend werden lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer (50–70 %) und lediglich bei ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert (Dunst, J et al. 2001).

#### 5.1.2. Häufigkeit und Prognose

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten mit einer Häufigkeit von 5–10 % (nach 10 Jahren) auf. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 65 (45–79) % (Haffty, BG et al. 1991). Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2–20) % und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8) % beobachtet. Diese Patientinnen weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24–78) % bzw. 55 (31–77) % auf (Haffty, BG et al. 1991). An verschiedenen Stellen gleichzeitig auftretende lokoregionale Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 16 (8–19) % beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18–23) % verbunden (Karabali-Dalamaga, S et al. 1978). Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich (Halverson, KJ et al. 1992; Jobsen, JJ et al. 2001; Katz, A et al. 2001; van Tienhoven, G et al. 1999). Für beide Konstellationen finden sich ohne Unterschiede die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten die primären Prognosefaktoren weiter, Unterschiede bestehen nur zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Lokalrezidiven. Die „frühen“ Rezidive können in einem geringeren Maße geheilt werden und sind auch mit einer höheren Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate korreliert (EBCTCG 1998; Haylock, BJ et al. 2000; Huang, E et al. 2002; Newman LA et al. 1998; Taylor, ME et al. 1995).

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorgöße (maximaler Durchmesser)
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Resektionsstatus (R0/R1/R2)
- Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisches LR)

Ein Lokalrezidiv bzw. ein lokoregionales Rezidiv werden lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. Eine postoperative Radiotherapie nach Exstirpation kann die lokale Tumorkontrolle verbessern (Schwaibold, F et al. 1991). Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeitüberleben möglich (Halverson, KJ et al. 1992). Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl (Schwaibold, F et al. 1991). Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden (Borner, M et al. 1994; Haylock, BJ et al. 2000). Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt (Haylock, BJ et al. 2000).

**Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf** nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Tumorgöße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narben-fern)
- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus

## Literatur

Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol 1994; 12(10):2071-2077.

Bruce J., Carter D. C., Fraser J. Patterns of recurrent disease in breast cancer. Lancet 1970; 1(7644):433-435.

- Dunst J., Steil B., Furch S., Fach A., Lautenschlager C., Diestelhorst A., Lampe D., Kolbl H., Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(10):504-510.
- EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114):1451-1467.
- Haffty B. G., Fischer D., Beinfeld M., McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):293-298.
- Halverson K. J., Perez C. A., Kuske R. R., Garcia D. M., Simpson J. R., Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2):285-291.
- Haylock B. J., Coppin C. M., Jackson J., Basco V. E., Wilson K. S. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):355-362.
- Huang E., Buchholz T. A., Meric F., Krishnamurthy S., Mirza N. Q., Ames F. C., Feig B. W., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., McNeese M. D., Strom E. A., Hunt K. K. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95(10):2059-2067.
- Jobsen J. J., van der Palen J., Meerwaldt J. H. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37(15):1820-1827.
- Karabali-Dalamaga S., Souhami R. L., O'Higgins N. J., Soumilas A., Clark C. G. Natural history and prognosis of recurrent breast cancer. *Br Med J* 1978; 2(6139):730-733.
- Katz A., Strom E. A., Buchholz T. A., Theriault R., Singletary S. E., McNeese M. D. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3):735-742.
- Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J. C., Hans D., Pollet J. F., Bressac C., Spitalier J. M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10):1912-1917.
- Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Kroll SS, Ames FC, Ross MI, Feig BW, Singletary SE. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 7:620-626. [AGO]
- Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: *Diseases of the breast* by JR Harris, ME Lippmann, M Morrow S Hellman. Lippincott Raven Publishers 1996; Philadelphia.
- Schwaibold F., Fowble B. L., Solin L. J., Schultz D. J., Goodman R. L. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):299-310.
- Taylor M. E., Perez C. A., Halverson K. J., Kuske R. R., Philpott G. W., Garcia D. M., Mortimer J. E., Myerson R. J., Radford D., Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):753-764.
- van Tienhoven G., Voogd A. C., Peterse J. L., Nielsen M., Andersen K. W., Mignolet F., Sylvester R., Fentiman I. S., van der Schueren E., van Zijl K., Blichert-Toft M., Bartelink H., van Dongen J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):32-38.

## 5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

Beim rein intramammären bzw. lokoregionalen Rezidiv ohne Fernmetastasierung besteht in der Regel eine kurative Therapiechance. Patientinnen in der Nachsorge nach abgeschlossener lokoregionaler Primärtherapie werden daher regelmäßige Untersuchungen zur möglichst frühzeitigen Detektion eines intramammären bzw. lokoregionalen Rezidivs angeboten. Während nach Mastektomie die regelmäßige körperliche und sonographische Untersuchung zur Überwachung der ipsilateralen Thoraxwand und der regionalen Lymphknotenstationen ausreichend ist, wird nach brusterhaltender Therapie zusätzlich die regelmäßige Durchführung einer Mammographie empfohlen (Houssami, N et al. 2011; Robertson, C et al. 2011b). Die apparative Diagnostik (Mammographie, Sonographie) zur Beurteilung der ipsilateralen Brust/Thoraxwand und Axilla sollte in den ersten drei Jahren nach Primärtherapie alle 6 Monate und ab dem vierten Jahr jährlich erfolgen (siehe auch Kapitel 6.5.2 und 6.5.5). Obwohl grundsätzlich eine Stratifizierung der Nachsorge bezüglich der eingesetzten bildgebenden Verfahren und der Untersuchungsfrequenz nach individueller Risikokonstellation sinnvoll erscheint, liegen hierzu in der Literatur keine ausreichenden Daten vor (Robertson, C et al. 2011a). Empfehlungen zur Indikation und Durchführung der verschiedenen diagnostischen und interventionellen Verfahren für die Primärdiagnostik des Mammakarzinoms (siehe Kapitel 4.2) lassen sich weitgehend auf die Nachsorgesituation übertragen. Unterschiede bestehen jedoch dadurch, dass Veränderungen der Brust nach Operation und Strahlentherapie zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit in der Mammographie und Sonographie führen können. Ist bei Verdacht auf ein Rezidiv nach BET in der Mammographie und Sonographie die Differenzierung zwischen narbiger und karzinomatöser Läsion nicht zu treffen, sollte eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Mamma durchgeführt werden. Wie bei der Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms sollte vor Festlegung der Therapie die histologische Sicherung – sofern technisch durchführbar mittels perkutaner minimalinvasiver Biopsieverfahren – angestrebt werden. Ist das Rezidiv histologisch gesichert, sollten eine Mammographie und Sonographie auch der kontralateralen Mamma sowie ein Re-Staging durchgeführt werden. Dieses Re-Staging umfasst mindestens eine Röntgendiagnostik der Lunge, eine Knochenszintigraphie, eine sonographische Leberbeurteilung und muss ggf. durch weitere bildgebende Verfahren ergänzt werden. Die Komplettierung des Re-Staging ist dadurch begründet, dass vor Therapiebeginn beurteilt werden muss, ob ein kurativer oder lediglich ein palliativer Therapieansatz besteht (Hölzel D et al. 2001; Veronesi, U et al. 1995).

## Literatur

- Hölzel D, Engel L, Schmidt M, Sauer H. Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:10-24.
- Houssami N., Abraham L. A., Miglioretti D. L., Sickles E. A., Kerlikowske K., Buist D. S., Geller B. M., Muss H. B., Irwig L. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011; 305(8):790-799.
- Robertson C., Arcot Ragupathy S. K., Boachie C., Dixon J. M., Fraser C., Hernandez R., Heys S., Jack W., Kerr G. R., Lawrence G., Maclennan G., Maxwell A., McGregor J., Mowatt G., Pinder S., Ternent L., Thomas R. E., Vale L., Wilson R., Zhu S., Gilbert F. J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011a; 15(34):v-322.

- Robertson C., Ragupathy S. K., Boachie C., Fraser C., Heys S. D., Maclennan G., Mowatt G., Thomas R. E., Gilbert F. J. Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review. *Eur Radiol* 2011b; 21(12):2484-2491.
- Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F., . Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(1):19-27.

## 5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

### 5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

Rez-1	Lokales (intramammäres) Rezidiv
	a. Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.
<b>GCP</b>	(Borner, M et al. 1994; Dalberg, K et al. 1998)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann in vertretbaren Fällen organerhaltend operiert werden.
Level of Evidence <b>4a</b>	(Deutsch, M 2002; Haffty, BG et al. 1996; Kurtz, JM et al. 1991; Whelan, T et al. 1994)
	c. Bei brusterhaltender Operation sollte die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft werden.
<b>GCP</b>	
	d. Bei organerhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.
<b>GCP</b>	

Die Therapie von Lokalrezidiven besteht in der operativen Intervention. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt (Jobsen, JJ et al. 2001). Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv (30 % nach 5 Jahren). Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangsposition – DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation – erfolgen (Alpert, TE et al. 2005). Die höchste lokale Kontrolle wird erzielt, wenn das krankheitsfreie Intervall über 5 Jahre beträgt und bei der erneuten brusterhaltenden Operation eindeutig negative Resektionsränder vorliegen (Kurtz, JM et al. 1991; van der Sangen, MJ et al. 2006). Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Nach erfolgter Strahlentherapie bei initialem brusterhaltendem Vorgehen können in der Rezidivsituation bei erneuter lokaler Exzision ggf. eine wiederholte externe Bestrahlung oder lokale Brachytherapie zur Rezidivreduktion und

Vermeidung der Salvage-Mastektomie in Erwägung gezogen werden (Deutsch, M 2002; Maulard, C et al. 1995; Newman, LA et al. 2005; Resch, A et al. 2002).

Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Tumormasse des Rezidivs sowie das Ausgangstumorstadium und der Zeitraum zur Metastasierung (Dunst, J et al. 2001; Engel, J et al. 2003; Feigenberg SJ et al. 2003; Moran, MS et al. 2002; Perez CA et al. 2004; Schmoor, C et al. 2000). Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Onkogenstatus des Rezidivtumors (Borner, M et al. 1994; Dunst, J et al. 2001; Schmoor, C et al. 2000).

Patientinnen sollten über die Möglichkeit eines erneuten brusterhaltenden Vorgehens bei entsprechenden Ausgangsbedingungen informiert und aufgeklärt werden. Dabei weist ein lokales Rezidivgeschehen auf die Biologie der Erkrankung hin und die Vermeidung der Salvage-Mastektomie muss damit nicht zwingend mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einhergehen.

Zur Bestätigung einer Gleichwertigkeit wiederholter brusterhaltender Verfahrensweisen gegenüber der Salvage-Mastektomie sind dringend klinische Studien notwendig (Kuerer, HM et al. 2004).

### 5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

Rez-2	Lokalrezidiv nach Mastektomie
	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden.
<b>GCP</b>	(Schmoor, C et al. 2000)

Die Inzidenz von lokalen/lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie mit oder ohne adjuvante Chemotherapie beträgt 9–20 %. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10–30 % multilokal manifestiert (Buchanan, CL et al. 2006; Perez CA et al. 2004; Taylor, ME et al. 1995; van der Pol, CC et al. 2009). Die komplette Exzision des Tumors ist anzustreben. Kleine Narbenrezidive können durch weite Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden. Bei größeren Brustwandexzisionen können Defektdeckungen mit Hautlappen notwendig werden. Wird eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–60 %. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren kann auch nach Rezidivoperation eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein (Aberizk, WJ et al. 1986; van Dongen, JA et al. 1992).

### 5.3.3. Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive

<b>Rez-3</b>	<b>Isoliertes regionales Rezidiv</b>
	Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden.
<b>GCP</b>	

Bei isolierten lokoregionalen Rezidiven ist die operative Sanierung die Methode der ersten Wahl. Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann (Newman LA et al. 2000).

### 5.3.4. Medikamentöse Therapie

<b>Rez-4</b>	<b>Postoperative Systemtherapie</b>
	Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Rauschecker, H et al. 2001; Cochrane: Rauschecker, HFF et al. 2008; Haffty, BG et al. 1996)

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie kann bei hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt (Feyerabend, T et al. 2001; Sherar, M et al. 1997; van der Zee J et al. 1999; Vernon, CC et al. 1996; Waeber, M et al. 2003; Yarbrow JW et al. 1999). Bei hormonsensitiven Rezidiven kann eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Möglicherweise werden hierdurch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie nach Rezidivresektion ist nicht belegt (Rauschecker 2009). Der Stellenwert einer Chemotherapie bei einem isolierten lokalen Rezidiv wird derzeit in einer prospektiven randomisierten Studie überprüft (Wapnir, IL et al. 2008). Bei Frauen mit hohem Risiko (junges Alter, kurze Zeitspanne zum Rezidiv, ungünstige Tumorbiologie) kann eine Chemo- und/oder Anti-HER2/neu-Therapie trotz fehlender Datenlage sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positive Patientinnen, triple-

negative Patientinnen). Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern.

### 5.3.5. Strahlentherapie

<b>Rez-5</b>	<b>Bestrahlung nach Rezidivoperation</b>
	a. Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie kann durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).
<b>GCP</b>	(Aberizk, WJ et al. 1986)
	b. Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
<b>GCP</b>	(Jones, EL et al. 2005; Karasawa, K et al. 2003; Semrau, S et al. 2006; Sherar, M et al. 1997)

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert (Niederländische Leitlinie 2011).

## Literatur

- Aberkane W. J., Silver B., Henderson I. C., Cady B., Harris J. R. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58(6):1214-1218.
- Alpert T. E., Kuerer H. M., Arthur D. W., Lannin D. R., Haffty B. G. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3):845-851.
- Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2071-2077.
- Buchanan C. L., Dorn P. L., Fey J., Giron G., Naik A., Mendez J., Murphy C., Sclafani L. M. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006; 203(4):469-474.
- Cochrane: Rauschecker H., Clarke M., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002195.
- Cochrane: Rauschecker H. H. F., Clarke M. J., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008.
- Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L. E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(1):69-78.
- Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):687-691.
- Dunst J., Steil B., Furch S., Fach A., Lautenschlager C., Diestelhorst A., Lampe D., Kolbl H., Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(10):504-510.
- Engel J., Eckel R., Aydemir U., Aydemir S., Kerr J., Schlesinger-Raab A., Dirschedl P., Holzel D. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1186-1195.
- Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Benda RK, Morris CG. Postmastectomy radiotherapy: Patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:716-725. [AGO]
- Feyerabend T., Wiedemann G. J., Jager B., Vesely H., Mahlmann B., Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5):1317-1325.
- Haffty B. G., Reiss M., Beinfield M., Fischer D., Ward B., McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):52-57.
- Jobsen J. J., van der Palen J., Meerwaldt J. H. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37(15):1820-1827.
- Jones E. L., Oleson J. R., Prosnitz L. R., Samulski T. V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L. L., Dewhirst M. W. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3079-3085.
- Karasawa K., Katsui K., Seki K., Kohno M., Hanyu N., Nasu S., Muramatsu H., Maebayashi K., Mitsuhashi N., Haga S., Kimura T., Takahashi I. Radiotherapy with concurrent docetaxel for advanced and recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(3):268-274.

- Kuerer H. M., Arthur D. W., Haffty B. G. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004; 100(11):2269-2280.
- Kurtz J. M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J. M. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27(3):240-244.
- Maulard C., Housset M., Brunel P., Delanian S., Taurelle R., Baillet F. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(4):348-352.
- Moran M. S., Haffty B. G. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002; 8(2):81-87.
- Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, Ames FC, Ross MI, Singletary SE. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:252-256. [AGO]
- Newman L. A., Kuerer H. M. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(8):1685-1697.
- Niederländische Leitlinie. Richtlijn Mammacarcinoom, Nationaal Borstkanker Overleg Nederland. 2011.
- Perez CA, Taylor ME, Bradley J, et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Hrsg.). Principles and practice of radiation oncology 4.ed. Lippincott, Williams & Wilkins 2004; Philadelphia:1331-1501. [AGO]
- Resch A., Fellner C., Mock U., Handl-Zeller L., Biber E., Seitz W., Potter R. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy-- a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225(3):713-718.
- Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1696-1708.
- Semrau S., Gerber B., Reimer T., Klautke G., Fietkau R. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(10):596-603.
- Sherar M., Liu F. F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R., Hand J., Vernon C., van Rhoon G., van der Zee J., Gonzalez D. G., van Dijk J., Whaley J., Machin D. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):371-380.
- Taylor M. E., Perez C. A., Halverson K. J., Kuske R. R., Philpott G. W., Garcia D. M., Mortimer J. E., Myerson R. J., Radford D., Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):753-764.
- van der Pol C. C., van Geel A. N., Menke-Pluymers M. B., Schmitz P. I., Lans T. E. Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated breast cancer recurrence. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(12):3414-3421.
- van der Sangen M. J., van de Poll-Franse LV, Roumen R. M., Rutten H. J., Coebergh J. W., Vreugdenhil G., Voogd A. C. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1):34-38.
- van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79:483-490. [AGO]
- van Dongen J. A., Bartelink H., Fentiman I. S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Tong D., Winter J., . Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A(4-5):801-805.
- Vernon C. C., Hand J. W., Field S. B., Machin D., Whaley J. B., van der Zee J., van Putten W. L., van Rhoon G. C., van Dijk J. D., Gonzalez Gonzalez D., Liu F. F., Goodman P., Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4):731-744.

- Waeber M., Castiglione-Gertsch M., Dietrich D., Thurlimann B., Goldhirsch A., Brunner K. W., Borner M. M. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1215-1221.
- Wapnir I. L., Aebi S., Gelber S., Anderson S. J., Lang I., Robidoux A., Mamounas E. P., Wolmark N. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11):3227-3231.
- Whelan T., Clark R., Roberts R., Levine M., Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):11-16.
- Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer* 1999; 86:2436-2446.

## 5.4. Fernmetastasen

### 5.4.1. Allgemeine Prinzipien

Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Kenntnisstand eine Langzeitherung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und/oder Haut betreffen. Patientinnen, deren Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus, einen günstigen Differenzierungsgrad (G1 oder G2) sowie einen negativen HER2-Status aufweisen, haben eine vergleichsweise günstige Prognose. Ein rezidivfreies Intervall von mehr als 2 Jahren ist ebenfalls mit einer längeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Bei gleichzeitigem Auftreten von Primärtumor und einer isolierten Fernmetastasierung (M1) kann nach lokaler Sanierung der Fernmetastase eine operative Entfernung des Primärtumors bei Chance auf eine R0-Resektion erwogen werden (Rapiti, E et al. 2006).

<b>Met-1</b>	<b>Aufklärung der Patientin über Therapieoptionen</b>
	Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Einer Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

<b>Met-2</b>	<b>Kriterien für die Therapiewahl</b>
	Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.
<b>GCP</b>	

Met-3	Prognostische und prädiktive Faktoren
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollen vor dem Einsatz einer Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie</li> <li>• der HER2-Status für eine Therapie mit Anti-HER2-Wirkstoffen</li> <li>• eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten oder ggf. einem Rankligand-Inhibitor</li> <li>• die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien</li> <li>• der Performance-Status für den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996; NICE 2009)

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit. Für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden (Fossati, R et al. 1998). Die Patientin ist über die Therapie aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Dem Wunsch der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Maßnahmen, sollte nachgekommen werden. Die Teilnahme an klinischen Studien sollte angestrebt werden. Die Therapiewahl soll krankheitsadaptiert und individualisiert nach dem Alter der Patientin, ihren Beschwerden, evtl. Komorbiditäten, dem Hormonrezeptorstatus, dem Menopausenstatus, dem HER2-Status, dem Metastasierungsmuster, der Progredienz der Erkrankung und den vorausgegangenen adjuvanten und palliativen Therapien erfolgen. Prädiktive Faktoren sind bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen.

## 5.4.2. Diagnostik bei Fernmetastasierung

### 5.4.2.1. Skelettmetastasen

Mit abnehmender Häufigkeit werden Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen. Als Basisuntersuchung sollte zur Beurteilung der Ausdehnung der Metastasierung eine Skelettszintigraphie erfolgen. Suspekte Herde werden mit weiteren bildgebenden Verfahren (Röntgenuntersuchung, CT, MRT) überprüft, um stabilitätsgefährdete Areale zu erkennen. Mit der MRT und CT gelingen auch Nachweise einer Tumorausbreitung in den Spinalkanal bzw. in die paravertebralen Weichteile.

### 5.4.2.2. Lebermetastasierung

Als Basisuntersuchung ist die Leberultraschalluntersuchung ausreichend. Bei unklaren Befunden müssen zusätzlich CT oder MRT eingesetzt werden.

**5.4.2.3. Lungenmetastasen**

Als Basisuntersuchung ist die Röntgen-Thorax-Untersuchung in 2 Ebenen ausreichend. Wird eine operative Therapie der Metastase in Betracht gezogen, muss eine Dünnschicht-Spiral-CT der Lunge präoperativ angefertigt werden.

**5.4.3. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms****5.4.3.1. Systemische endokrine Therapie**

Met-4	Systemische endokrine Therapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Fossati, R et al. 1998; NICE 2009; Stockler M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, deren Metastasen Knochen oder Weichteile betreffen, oder auch Patientinnen mit singulären viszerale Metastasen profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60 % der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10 %. Daher sollte bei negativem Hormonrezeptorstatus nur in Ausnahmefällen eine endokrine Therapie erfolgen. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie kann auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Nach alleiniger adjuvanter Gabe eines Aromatasehemmers oder des adjuvanten Einsatzes von Tamoxifen und eines Aromatasehemmers („Switch-“ oder „Extended-“ Therapie“) gibt es für die weitere hormonelle Therapieabfolge im metastasierten Stadium keine ausreichenden Daten.

<b>Met-5</b>	<b>Kontraindikationen, die gegen eine endokrine Therapie sprechen</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs</li> <li>• negativem Hormonrezeptorstatus</li> <li>• Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie)</li> </ul>
Level of Evidence <b>1b</b>	(Fossati, R et al. 1998; NICE 2009; Stockler M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

<b>Met-6</b>	<b>Kombinierte chemo-endokrine Therapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Sledge, GW, Jr. et al. 2000)

#### 5.4.3.2. Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

<b>Met-7</b>	<b>Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Klijn, JG et al. 2001; NBOCC 2010; NICE 2009)

<b>Met-8</b>	<b>Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.
Level of Evidence <b>2c</b>	(NICE 2009; Taylor, CW et al. 1998; von Minckwitz G et al. 1991)

Der initiale Therapieschritt ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen sollte ein Aromataseinhibitor der dritten Generation eingesetzt werden. Bei weiterer Progression ist dann der Einsatz von Gestagenen gerechtfertigt.

### 5.4.3.3. Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

<b>Met-9</b>	<b>Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Gibson, L et al. 2009; Ellis MJ et al. 2000; Fossati, R et al. 1998; Hayes, DF et al. 1995; Mouridsen H et al. 2001a; Mouridsen, H et al. 2001b; NICE 2009)

<b>Met-10</b>	<b>Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen</b>
	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.
<b>GCP</b>	(Fossati, R et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003)

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Subgruppenanalysen für drei überwiegend angewendete Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) zeigen ähnliche Überlebensvorteile (Cochrane: Gibson, L et al. 2009). Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene eingesetzt werden (Gershanovich, M et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003).

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden (Goss, PE et al. 2005). Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.

#### 5.4.4. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

<b>Met-11</b>	<b>Kriterien vor einer Chemotherapie</b>
	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
<b>GCP</b>	

<b>Met-12</b>	<b>Toxizitätsbeurteilung</b>
	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progression (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.
<b>GCP</b>	

<b>Met-13</b>	<b>Beendigung der Chemotherapie</b>
	Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.
<b>GCP</b>	

<b>Met-14</b>	<b>Polychemotherapie</b>
	a. Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Cochrane: Carrick, S et al. 2009; Fossati, R et al. 1998)

Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-15</b>	<b>Monotherapie</b>
	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylanzien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Halichondrin. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen in Studien eingebracht werden können.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-16</b>	<b>Weitere Chemotherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Feher O et al. 2002; NBOCC 2010; Vogel, C et al. 1999)

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so können diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.

Die primäre zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung vor allem an prognostischen Parametern, der zu erwartenden Toxizität und der Lebensqualität

orientieren. Empfehlenswert ist der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien (s. Met-15) oder Kombinationstherapien.

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin kontinuierlich untersucht und beurteilt werden. Während der Therapie muss regelmäßig deren Toxizität evaluiert werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte spätestens alle 12 Wochen oder in Studien alle 6–12 Wochen erfolgen. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel (Cochrane: Farquhar, C et al. 2005).

<b>Met-17</b>	<b>Dosisintensivierte und Hochdosistherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Cochrane: Farquhar, C et al. 2005; Stadtmauer, EA et al. 2000)

### 5.4.5. Gezielte Therapien (targeted therapies)

#### 5.4.5.1. HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib)

<b>Met-18</b>	<b>Hormonrezeptorstatus und HER2-Status</b>
	Im Vorfeld einer Therapie sollte – falls möglich – eine Histologie der metastasenverdächtigen Läsion gewonnen werden, um Dignität sowie ggf. Hormonrezeptorstatus und HER2-Status erneut zu bestimmen.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

<b>Met-19</b>	<b>Anti-HER2-Therapie</b>
	a. Eine Indikationsstellung für Anti-HER2-Wirkstoffe ergibt sich bei HER2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder nach Remissionsinduktion als Monotherapie oder nach Vorbehandlung mit Taxanen bzw. Anthrazyklinen mit einem nicht kreuzresistenten Chemotherapeutikum.
<b>GCP</b>	(Burstein, HJ et al. 2001; NBOCC 2010; Seidman, AD et al. 2001; Slamon DJ et al. 2001)
	b. Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten.
Level of Evidence <b>2b</b>	(NBOCC 2010)

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER2/neu überexprimieren, verlängern Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab und Lapatinib) sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit.

Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER2/neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in Kombination mit Paclitaxel (First-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen. Hier können nicht kreuzresistente Chemotherapeutika als Kombinationspartner zum Einsatz kommen. Kardiale Nebenwirkungen treten insbesondere in Kombination mit einer adriamycinhaltigen Chemotherapie auf und werden bei 14 % der behandelten Patientinnen beobachtet (Slamon DJ et al. 2001).

Bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorbesatz und gleichzeitiger HER2/neu-Überexpression kann eine Therapiekombination von Aromatasehemmern (z. B. Letrozol) mit Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab, Lapatinib) das rezidivfreie Intervall verlängern (Johnston, S et al. 2009; Kaufman, B et al. 2009; Marcom, PK et al. 2007).

Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar (Geyer, CE et al. 2007).

Bei positivem Rezeptorstatus kann Lapatinib in der First-line-Therapie auch mit einem Aromataseinhibitor (z. B. Letrozol) kombiniert werden. Die progressionsfreie Zeit wird dadurch deutlich verlängert (Johnston, S et al. 2009).

Die Bestimmung des HER2/neu-Onkogenstatus kann am Primärtumor durchgeführt werden. Die Bestimmung des HER2-Status als Voraussetzung für die Anti-HER2-Therapie sollte nach standardisierten Verfahren erfolgen (siehe hierzu auch Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung).

<b>Met-20</b>	<b>Überwachung der Herzfunktion</b>
	Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.
<b>GCP</b>	

#### 5.4.5.2. Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

<b>Met-21</b>	<b>Einsatz von Bevacizumab</b>
	Bei Einsatz von Paclitaxel oder Capecitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	(NBOCC 2010; Robert, NJ et al. 2011)

Der primäre Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel/Docetaxel oder Capecitabine verbessert beim metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zur alleinigen Paclitaxel- oder alleinigen Capecitabine-Therapie das therapeutische Ansprechen (Response-Raten) und verlängert die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei späterem Einsatz ist der Therapieerfolg derzeit nicht belegt. Unter einer Bevacizumab-Therapie müssen insbesondere Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden.

## 5.4.6. Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen

### 5.4.6.1. Indikationen zur Strahlentherapie

Met-22	Indikationen zur Strahlentherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Strahlentherapie soll zur lokalen Therapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen eingesetzt werden. Indikationen zur Strahlentherapie sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokale Schmerzsymptomatik</li> <li>• Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)</li> <li>• Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)</li> <li>• pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)</li> <li>• postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine R0-Resektion erreicht werden konnte</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Hoskin PJ et al. 2001; NICE 2009; Roos, DE et al. 2000; Steenland, E et al. 1999)

Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive Therapie zur Schmerzkontrolle, zur Mobilitäts- und Funktionsverbesserung, zur lokalen Stabilisierung bzw. Minderung der Frakturgefahr und somit zur lokalen Metastasenkontrolle von Knochenmetastasen geeignet. Eine einmalige Bestrahlung mit 8 Gy oder eine Kurzzeitbestrahlung, z. B. mit Applikation von 5 x 4 Gy, führt in den meisten Fällen zur Schmerzlinderung. Bei pathologischen Frakturen und nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen kann ebenfalls eine Strahlentherapie erforderlich sein. Als Standardregime werden 30 Gy in 10 Fraktionen in Einzeldosen von 3 Gy bei 5 Bestrahlungsfraktionen pro Woche eingestrahlt. Bei Solitärmetastasen können auch höhere Dosen zur langfristigen Stabilisierung eingesetzt werden.

Nach 2-3 Monaten ist bei etwa zwei Dritteln der osteolytischen Metastasen mit einer Rekalzifizierung zu rechnen.

### 5.4.6.2. Operative Therapie

<b>Met-23</b>	<b>Operative Therapie</b>
	Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung, zur Wiederherstellung oder zum Erhalt von Funktion und Stabilität sowie der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.
<b>GCP</b>	(Ali, SM et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

<b>Met-24</b>	<b>Indikationen zur operativen Therapie</b>
	Indikationen zur operativen Therapie sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums)</li> <li>• instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen</li> <li>• progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)</li> <li>• drohende Frakturen der unteren Extremitäten</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Ali, SM et al. 2003; Brown et al. 2003; Clohisy, DR 2003; Fournay et al. 2003; Kelly, CM et al. 2003; Koizumi, M et al. 2003; Walker, MP et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

Die operative Therapie von Knochenmetastasen dient der Wiederherstellung oder dem Erhalt von Funktion und Stabilität. Sie sollte bei pathologischen Frakturen im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums, bei instabilen pathologischen Wirbelkörperfrakturen, bei drohenden Frakturen der unteren Extremitäten sowie einer progredienten spinalen oder radikulären Kompression durchgeführt werden. Das Operationsprinzip besteht in der Metastasenresektion mit osteosynthetischer Stabilisierung. Bei gelenknaher Lokalisation kann ein kompletter Gelenkersatz erfolgen.

### 5.4.6.3. Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie

Met-25	Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie
	Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortheraPIeinduzierte manifeste Osteoporose. Alternativ kann auch eine Rankligand-Inhibitor-Therapie eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	(Conte, PF et al. 1996; Hortobagyi, GN et al. 1998; NICE 2009; O'Rourke, N et al. 1995; Rosen, LS et al. 2001; Stopeck, AT et al. 2010; Theriault, RL et al. 1999)

Bei einer Hyperkalzämie infolge einer ossären Metastasierung sind Bisphosphonate die Therapie der ersten Wahl. Die Therapie mit Bisphosphonaten sollte nach Überwinden der hyperkalzämischen Krise fortgeführt werden.

Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor (z. B. Denosumab) sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung (Fizazi, K et al. 2011; Henry, DH et al. 2011; NICE 2009; Stopeck, AT et al. 2010). Dadurch können das Auftreten neuer ossärer Läsionen und die Progression vorhandener Metastasen verzögert werden. Auch metastasenbedingte Knochenschmerzen lassen sich durch Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor lindern. Die Indikation zu lokalen Therapiemaßnahmen bleibt unberührt.

Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor können auch bei einer tumortheraPIeinduzierten Osteoporose angewendet werden.

Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor können zur Entstehung von Kiefernekrosen führen. Der Pathomechanismus ist derzeit nicht geklärt. Vor Einleitung einer Bisphosphonat- bzw. Rankligand-Inhibitor-Therapie und unter der Behandlung ist deshalb die Zuziehung eines Zahnarztes oder Kieferorthopäden zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Erkennung von Kiefernekrosen erforderlich (Mignogna, MD et al. 2006). Die Empfehlungen der DGZMK sollten beachtet werden (<http://www.zm-online.de>).

### 5.4.6.4. Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen

Met-26	Behandlung von Hirnmetastasen
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(NICE 2009)

Met-27	Multiple Hirnmetastasen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei multiplen Hirnmetastasen soll eine perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, eingesetzt werden, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Cochrane: Hart, MG et al. 2004; Kondziolka, D et al. 1999)

Eine isolierte Hirnmetastase soll, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung („Radiochirurgie“ (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT)) behandelt werden. Operation und Radiochirurgie sind hinsichtlich lokaler Effektivität gleichwertige Verfahren und können additiv oder sequenziell eingesetzt werden (NICE 2009). Die RC bietet gegenüber der operativen Therapie den Vorteil, dass sie auch bei inoperabler Metastasenlokalisation und mit geringerem Komplikationsrisiko einzusetzen ist. Beide Verfahren verbessern die lokale Kontrolle gegenüber konventionellen Bestrahlungstechniken. Eine perkutane Bestrahlung des gesamten Hirnschädels verbessert zusätzlich die Ergebnisse der lokal ausgerichteten Therapiemaßnahmen (Kondziolka, D et al. 1999).

Bei multiplen Hirnmetastasen ist eine Ganzhirnbestrahlung ggf. mit begleitender Kortikoidtherapie indiziert, um voranschreitende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50–70 %, bei Paresen in 30–40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40–50 % erreicht (Lagerwaard FJ et al. 1999). Patientinnen sollten einer entsprechenden Rehabilitation oder einer palliativen Versorgung zugeführt werden (Bartsch, R et al. 2006; Fokstuen, T et al. 2000; Johansen, R et al. 2008; Korzeniowski, S et al. 1987; Lentzsch, S et al. 1999; Liu, MT et al. 2006; Mahmoud-Ahmed, AS et al. 2002; NICE 2009; Ogura, M et al. 2003; Viani, GA et al. 2007).

Bei neuerlicher Progression kann in Einzelfällen eine stereotaktische Bestrahlung indiziert sein. Bei Befall der Meningen kann eine intrathekale Chemotherapie indiziert sein (Boogerd, W et al. 1992; Fizazi, K et al. 1996; Franciosi, V et al. 1999; Lassman, AB et al. 2006; Oberhoff, C et al. 2001; Rivera, E et al. 2006; Rosner, D et al. 1986; Rudnicka, H et al. 2007; Trudeau, ME et al. 2006).

Bei HER2-positiven Tumoren, bei denen sich Hirnmetastasen unter einer Trastuzumab-Therapie entwickelt haben, ist bei geringer klinischer Symptomatik und engmaschiger Überwachung ein Behandlungsversuch mit Lapatinib, ggf. in Kombination mit Capecitabine, zu erwägen (Geyer, CE et al. 2007; Lin, NU et al. 2007).

### 5.4.7. Spezielle Behandlungen viszeraler Metastasen

<b>Met-28</b>	<b>Behandlung von viszeralen Metastasen</b>
	<p>Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine disseminierten Metastasen</li> <li>• Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen; bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation</li> <li>• Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Bathe, OF et al. 1999; Vogl, TJ et al. 1999)

#### 5.4.7.1. Lebermetastasen

Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für die lokale Lebermetastasen-Therapie ist der Ausschluss extrahepatischer Metastasen sowie eines lokal-/lokoregionalen Rezidivs und von Zweitkarzinomen. Die Metastase sollte frühestens ein Jahr nach Primärbehandlung aufgetreten sein (Pentheroudakis, G et al. 2006; Vlastos, G et al. 2004).

Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem Tumor eine Leberresektion indiziert sein (Caralt, M et al. 2008; Chua, TC et al. 2011; Groeschl, RT et al. 2012; Hoffmann, K et al. 2010).

#### 5.4.7.2. Lungenmetastasen

Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer solitären Lungenmetastase oder bei Befall von nur einem Lappen nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 35 % angegeben (Giordano, SH et al. 2002).

### 5.4.7.3. Maligner Pleuraerguss

<b>Met-29</b>	<b>Maligner Pleuraerguss</b>
	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.
<b>GCP</b>	(Cardillo, G et al. 2002)

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum). Die Therapie des Pleuraergusses mit Mitoxantron ist nicht eindeutig belegt (Tan, C et al. 2006).

### 5.4.7.4. Haut- und Weichteilmetastasen

Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden. Bei wenig ausgebreiteten Befunden kann ein topisch wirksames Zytostatikum, z. B. Miltefosin, appliziert werden.

## Literatur

- Ali S. M., Harvey H. A., Lipton A. Metastatic breast cancer: overview of treatment. Clin Orthop Relat Res 2003;(415 Suppl):S132-S137.
- Andersson M., Madsen E. L., Overgaard M., Rose C., Dombernowsky P., Mouridsen H. T. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1999; 35(1):39-46.
- Bartsch R., Fromm S., Rudas M., Wenzel C., Harbauer S., Roessler K., Kitz K., Steger G. G., Weitmann H. D., Poetter R., Zielinski C. C., Dieckmann K. Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer - a retrospective analysis. Radiother Oncol 2006; 80(3):313-317.
- Bathe O. F., Kaklamanos I. G., Moffat F. L., Boggs J., Franceschi D., Livingstone A. S. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. Surg Oncol 1999; 8(1):35-42.
- Boogerd W., Dalesio O., Bais E. M., van der Sande J. J. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. Cancer 1992; 69(4):972-980.
- Brown, Janet E, Coleman, Robert E. Metastatic Bone Disease: Developing Strategies to Optimize Management. American Journal of Cancer 2003; 2 (4):269-281. [DKG-R]
- Burstein H. J., Kuter I., Campos S. M., Gelman R. S., Tribou L., Parker L. M., Manola J., Younger J., Matulonis U., Bunnell C. A., Partridge A. H., Richardson P. G., Clarke K., Shulman L. N., Winer E. P. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(10):2722-2730.
- Caralt M, Bilbao I, Cortés J, et al. Hepatic Resection for Liver Metastases as Part of the „Oncosurgical“ Treatment of Metastatic Breast Cancer. Ann Surg Oncol (2008) 15: 2804-2810.

- Cardillo G., Facciolo F., Carbone L., Regal M., Corzani F., Ricci A., Di Martino M., Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):302-305.
- Cheung K. L., Willsher P. C., Pinder S. E., Ellis I. O., Elston C. W., Nicholson R. I., Blamey R. W., Robertson J. F. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3):219-224.
- Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: A systematic review. *European Journal of Cancer* (2011) 47: 2282-2290.
- Clohisy D. R. Metastatic bone disease: future directions. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S95-S99.
- Cochrane: Carrick S., Parker S., Thornton C. E., Ghersi D., Simes J., Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003372.
- Cochrane: Carrick S., Parker S., Wilcken N., Ghersi D., Marzo M., Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003372.
- Cochrane: Farquhar C., Marjoribanks J., Basser R., Hetrick S., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003142.
- Cochrane: Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.
- Cochrane: Hart M. G., Grant R., Walker M., Dickinson H. O. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004;(4):CD003292.
- Conte P. F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D., Bonnetterre J., Francini G., Ford J. M. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(9):2552-2559.
- Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2000;749-797. [AGO]
- Feher O, Vadvorka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval D, von Minckwitz G, Jungnelius U. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). *Jk 3* 2002; EBCC, Barcelona. [AGO]
- Fizazi K., Asselain B., Vincent-Salomon A., Jouve M., Dieras V., Palangie T., Beuzeboc P., Dorval T., Pouillart P. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer* 1996; 77(7):1315-1323.
- Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damiao R., Brown J., Karsh L., Milecki P., Shore N., Rader M., Wang H., Jiang Q., Tadros S., Dansey R., Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768):813-822.
- Fokstuen T., Wilking N., Rutqvist L. E., Wolke J., Liedberg A., Signomklao T., Fernberg J. O. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62(3):211-216.
- Fossati R., Confalonieri C., Torri V., Ghislandi E., Penna A., Pistotti V., Tinazzi A., Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3439-3460.
- Fourney, Daryl R MD, Gokaslan, Ziya L MD. Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease. *Current Opinion in Orthopedics* 2003; 14 (3):144-152. [DKG-R]
- Franciosi V., Cocconi G., Michiara M., Di Costanzo F., Fosser V., Tonato M., Carlini P., Boni C., Di Sarra S. 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):1599-1605.

- Gershanovich M., Chaudri H. A., Campos D., Lurie H., Bonaventura A., Jeffrey M., Buzzi F., Bodrogi I., Ludwig H., Reichardt P., O'Higgins N., Romieu G., Friederich P., Lassus M. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998; 9(6):639-645.
- Geyer C. E., Martin A., Newstat B., Casey M. A., Berger M. S., Oliva C. R., Rubin S. D., Stein S., Cameron D. Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. *J Clin Oncol* 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25(No. 18S (June 20 Suppl.):1035.
- Giordano S. H., Buzdar A. U., Kau S. C., Hortobagyi G. N. Improvement in breast cancer survival: results from M.D. Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 54a.
- Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Cameron D. A., Palmer M. J., Pater J. L. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
- Groeschl RT, Nachmany I, Steel JI, et al. Hepatectomy for Noncolorectal Non-Neuroendocrine Metastatic Cancer: A Multi-Institutional Analysis. *J Am Coll Surg* (2012) 214: 769-777.
- Hayes D. F., Henderson I. C., Shapiro C. L. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22(2 Suppl 5):5-19.
- Henry D. H., Costa L., Goldwasser F., Hirsh V., Hungria V., Prausova J., Scagliotti G. V., Sleeboom H., Spencer A., Vadhan-Raj S., von Moos R., Willenbacher W., Woll P. J., Wang J., Jiang Q., Jun S., Dansey R., Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9):1125-1132.
- Hoffmann K, Franz C, Hinz U, et al. Liver Resection of Multimodal Treatment of Breast Cancer Metastases: Identification of Prognostic Factors. *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 1546-1554
- Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 11):1-5.
- Hortobagyi G. N., Theriault R. L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J. F., Seaman J. J., Knight R. D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D. J. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2038-2044.
- Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, Bentzen S. Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control: Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. *Clin Oncol* 2001; 13:88-90. [DKG-N]
- Johansen R., Westin A. A., Bofin A. M., Lundgren S. Outcome of whole-brain irradiation for breast cancer patients. *Acta Oncol* 2008; 47(2):261-266.
- Johnston S., Pippin J., Jr., Pivot X., Lichinitser M., Sadeghi S., Dieras V., Gomez H. L., Romieu G., Manikhas A., Kennedy M. J., Press M. F., Maltzman J., Florance A., O'Rourke L., Oliva C., Stein S., Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5538-5546.
- Kaufman B., Mackey J. R., Clemens M. R., Bapsy P. P., Vaid A., Wardley A., Tjulandin S., Jahn M., Lehle M., Feyereislova A., Revil C., Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5529-5537.
- Kelly C. M., Wilkins R. M., Eckardt J. J., Ward W. G. Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S219-S229.
- Klijn J. G., Blamey R. W., Boccardo F., Tominaga T., Duchateau L., Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in

- premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):343-353.
- Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1234-1240.
- Kondziolka D., Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-434. [DKG-N]
- Korzeniowski S., Szoytma T. Survival of breast-cancer patients with brain metastases treated by irradiation. *J Eur Radiotherapy* 1987;(8):25-30.
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:795-803. [AGO]
- Lassman A. B., Abrey L. E., Shah G. D., Panageas K. S., Begemann M., Malkin M. G., Raizer J. J. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006; 78(3):255-260.
- Lentzsch S., Reichardt P., Weber F., Budach V., Dorken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999; 35(4):580-585.
- Lin N. U., Dieras V., Paul D., Lossignol D., Christodoulou C., Laessig D., Roche H., Zembryki D., Oliva C. R., Winer E. P., EGF105084 Study Group. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *J Clin Oncol* 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25(No. 18S (June Suppl.)):1012.
- Liu M. T., Hsieh C. Y., Wang A. Y., Chang T. H., Pi C. P., Huang C. C., Huang C. Y., Liou C. H. Prognostic factors affecting the outcome of brain metastases from breast cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14(9):936-942.
- Mahmoud-Ahmed A. S., Suh J. H., Lee S. Y., Crownover R. L., Barnett G. H. 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):810-817.
- Marcom P. K., Isaacs C., Harris L., Wong Z. W., Kommarreddy A., Novielli N., Mann G., Tao Y., Ellis M. J. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(1):43-49.
- Mignogna M. D., Fedele S., Lo Russo L., Ciccarelli R., Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(9):1475-1477.
- Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen [abstract]. *Breast Canc Res Treat* 2001a; 69. [CANADA]
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Janicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J. A., Staffler B., Chaudri-Ross H. A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001b; 19(10):2596-2606.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- O'Rourke N., McCloskey E., Houghton F., Huss H., Kanis J. A. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(4):929-934.
- Oberhoff C., Kieback D. G., Wurstlein R., Deertz H., Sehoul J., van Soest C., Hilfrich J., Mesroglu M., von Minckwitz G., Staab H. J., Schindler A. E. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie* 2001; 24(3):256-260.

- Ogura M., Mitsumori M., Okumura S., Yamauchi C., Kawamura S., Oya N., Nagata Y., Hiraoka M. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(4):349-355.
- Pentheroudakis G., Fountzilias G., Bafaloukos D., Koutsoukou V., Pectasides D., Skarlos D., Samantas E., Kalofonos H. P., Gogas H., Pavlidis N. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(3):237-244.
- Rapiti E., Verkooijen H. M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sappino A. P., Chappuis P. O., Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2743-2749.
- Rivera E., Meyers C., Groves M., Valero V., Francis D., Arun B., Broglio K., Yin G., Hortobagyi G. N., Buchholz T. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006; 107(6):1348-1354.
- Robert N. J., Dieras V., Glaspy J., Brufsky A. M., Bondarenko I., Lipatov O. N., Perez E. A., Yardley D. A., Chan S. Y., Zhou X., Phan S. C., O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1252-1260.
- Robertson J. F., Osborne C. K., Howell A., Jones S. E., Mauriac L., Ellis M., Kleeberg U. R., Come S. E., Vergote I., Gertler S., Buzdar A., Webster A., Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2):229-238.
- Roos D. E., O'Brien P. C., Smith J. G., Spry N. A., Hoskin P. J., Burmeister B. H., Turner S. L., Bernshaw D. M. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):975-981.
- Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., Howell A., Belch A., Mackey J., Apffelstaedt J., Hussein M., Coleman R. E., Reitsma D. J., Seaman J. J., Chen B. L., Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7(5):377-387.
- Rosner D., Nemoto T., Lane W. W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58(4):832-839.
- Rudnicka H., Niwinska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis--the role of multimodality treatment. *J Neurooncol* 2007; 84(1):57-62.
- Seidman A. D., Fournier M. N., Esteva F. J., Tan L., Kaptain S., Bach A., Panageas K. S., Arroyo C., Valero V., Currie V., Gilewski T., Theodoulou M., Moynahan M. E., Moasser M., Sklarin N., Dickler M., D'Andrea G., Cristofanilli M., Rivera E., Hortobagyi G. N., Norton L., Hudis C. A. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2587-2595.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792. [CANADA]
- Sledge G. W., Jr., Hu P., Falkson G., Tormey D., Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(2):262-266.
- Stadtmauer E. A., O'Neill A., Goldstein L. J., Crilly P. A., Mangan K. F., Ingle J. N., Brodsky I., Martino S., Lazarus H. M., Erban J. K., Sickles C., Glick J. H. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000; 342(15):1069-1076.
- Steenland E., Leer J. W., van Houwelingen H., Post W. J., van den Hout W. B., Kievit J., de Haes H., Martijn H., Oei B., Vonk E., Steen-Banasik E., Wiggenraad R. G., Hoogenhout J., Warlam-Rodenhuis C., van Tienhoven G., Wanders R., Pomp J., van Reijn M., van Mierlo, I., Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52(2):101-109.

- Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre. [NHMRC]
- Stockler M., Wilcken N. R., Ghersi D., Simes R. J. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(3):151-168.
- Stopeck A. T., Lipton A., Body J. J., Steger G. G., Tonkin K., de Boer R. H., Lichinitser M., Fujiwara Y., Yardley D. A., Viniegra M., Fan M., Jiang Q., Dansey R., Jun S., Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35):5132-5139.
- Tan C., Sedrakyan A., Browne J., Swift S., Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(5):829-838.
- Taylor C. W., Green S., Dalton W. S., Martino S., Rector D., Ingle J. N., Robert N. J., Budd G. T., Paradelo J. C., Natale R. B., Bearden J. D., Mailliard J. A., Osborne C. K. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):994-999.
- Theriault R. L., Lipton A., Hortobagyi G. N., Leff R., Gluck S., Stewart J. F., Costello S., Kennedy I., Simeone J., Seaman J. J., Knight R. D., Mellars K., Heffernan M., Reitsma D. J. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):846-854.
- Trudeau M. E., Crump M., Charpentier D., Yelle L., Bordeleau L., Matthews S., Eisenhauer E. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 2006; 17(6):952-956.
- Viani G. A., Castilho M. S., Salvajoli J. V., Pellizzon A. C., Novaes P. E., Guimaraes F. S., Conte M. A., Fogaroli R. C. Whole brain radiotherapy for brain metastases from breast cancer: estimation of survival using two stratification systems. *BMC Cancer* 2007; 7:53.
- Vlastos G., Smith D. L., Singletary S. E., Mirza N. Q., Tuttle T. M., Popat R. J., Curley S. A., Ellis L. M., Roh M. S., Vauthey J. N. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(9):869-874.
- Vogel C., O'Rourke M., Winer E., Hochster H., Chang A., Adamkiewicz B., White R., McGuirt C. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999; 10(4):397-402.
- Vogl T. J., Muller P. K., Mack M. G., Straub R., Engelmann K., Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9(4):675-684.
- von Minckwitz G, M Kaufmann, D Möhrle, H Schmid, G Bastert. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 1991; 250:258-260. [AGO]
- Walker M. P., Yaszemski M. J., Kim C. W., Talac R., Currier B. L. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S165-S175.
- Wunder J. S., Ferguson P. C., Griffin A. M., Pressman A., Bell R. S. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S187-S197.

## 6. Behandlung, Betreuung, Begleitung

### 6.1. Generelles Konzept

Die Kapitel im Abschnitt 6 – Behandlung, Betreuung, Begleitung unserer Patienten – sind aufgrund der in den letzten Jahren deutlichen Weiterentwicklung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neu definiert und strukturiert worden. Der Beginn der Nachsorge bezog sich z. B. bis dato auf den Abschluss der Primärbehandlung (ggf. spätestens 6 Monate nach Operation). Die Definition dieses Zeitraums hat sich durch die Einführung der neoadjuvanten Therapien, der adjuvanten Langzeittherapien mit Antikörpern und (Anti-)Hormonen und die modifizierten Formen der Strahlentherapie verändert. Somit müssen Inhalte und Zeitvorgaben des Begriffs „Nachsorge“ angepasst werden. Darüber hinaus gibt es Überschneidungen zwischen den verschiedenen Themenbereichen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Versorgungskette der Patientinnen mit Mammakarzinom vorliegen.

Das Kapitel „Behandlung, Betreuung und Begleitung“ umfasst die psychosozialen Aspekte und Psychoonkologie und die Supportivtherapien. Beide Kapitel betreffen thematisch Behandlungssituationen, die bereits im Rahmen der Primärbehandlung beginnen, die aber auch nahtlos in die Langzeitunterstützung übergehen. Das Kapitel Rehabilitation umfasst den Zeitraum, der sich an den Abschluss der primären lokalen Therapie anfügt. Dieser Zeitpunkt ist zumeist der Abschluss der Primärbehandlung mittels Operation (auch nach vorhergehender neoadjuvanter Chemotherapie) oder Radiotherapie (auch nach zuvor durchgeführter adjuvanter Chemotherapie).

Im Anschluss an den Abschluss der primären lokalen Therapie, insbesondere die abgeschlossene Radiotherapie, schließt sich dann die neu zu definierende Nachsorge mit Fokussierung auf die möglichst frühe Erkennung lokoregionaler beziehungsweise intramammärer Rezidive, des kontralateralen Mammakarzinoms, die gezielte Suche nach Metastasen bei Beschwerden oder begründetem Verdacht sowie die Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen und Spätfolgen der Primär- und der Langzeittherapien an.

Letzte Abschnitte in diesem neu strukturierten Kapitel sind die Palliativmedizin, auf die aufgrund der zunehmenden Bedeutung eingegangen wird und die nicht unwichtige Komplementärmedizin.

Die Aufgabenstellungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte haben sich durch die zunehmende Komplexität der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten beziehungsweise der Zeiträume verändert. Daten aus prospektiven randomisierten Studien in Bezug auf Einzelaspekte wie Nebenwirkungen, Langzeittoxizitäten oder den Einsatz supportiver Maßnahmen sind zwar vorhanden, die Definition der Untersuchungen sowohl was das Intervall als auch die Art der Untersuchungen betrifft, sind aber studienspezifisch definiert. Zusammenfassende Gesamtdaten aus prospektiven randomisierten Studien für die entsprechenden evidenzbasierten Handlungsempfehlungen im Rahmen dieses veränderten Aufgabenspektrums liegen nicht vor. Eine Verallgemeinerung für den klinischen Alltag kann deshalb nur nach einer Bewertung der Studiendaten und Zusammenführung einzelner Aspekte erfolgen. Hierbei muss auch berücksichtigt werden, dass seit 2004 keine neuen prospektiven randomisierten Studien zur Testung neuer Methoden beziehungsweise Zeitintervalle in Bezug auf die Diagnostik des lokoregionalen Rezidives beziehungsweise von Fernmetastasen publiziert worden sind.

Durch kurzfristige, fast jährliche Variationen der Therapieempfehlungen ist deshalb die Veränderung der Empfehlungen zu den Intervallen und der Art der Diagnostik nicht möglich. Prospektive randomisierte Studien, die dieses testen sollen, sind initiiert, sodass die Datenlage hierzu in naher Zukunft sich ggf. verbessern wird.

## 6.2. Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie

### 6.2.1. Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene Fachdisziplin, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der Patienten umzusetzen (Herschbach, P et al. 2008; Holland, JC 2002; Weis J et al. 2000). Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der Betreuung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen, die im Folgenden psychoonkologische Fachkraft genannt werden. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft (Weis, J et al. 2007). Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden (Koch U et al. 1998; NHMRC 1999; NHMRC 2003).

Psych-1	Psychoonkologische Hilfestellungen
	a. Psychoonkologische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Therapie.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Cochrane: Edwards, AG et al. 2004; NICE 2009b; Sheard, T et al. 1999)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Alle Patientinnen und ihre Angehörigen sollen frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009b)

### 6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung (Burish, TG et al. 1991; Burton, MV et al. 1995; Flam, B et al. 1989; Hathaway, D 1986; Johnston, M et al. 1993; Leinster, SJ et al. 1989; Meyer, TJ et al. 1995), eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung (Hall A et al. 1996; Jenkins, PL et al. 1991; Pinder, KL et al. 1993) sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen (McArdle, JM et al. 1996). Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen (Christ, GH et al. 1993; Nelson DV et al. 1994).

Die Mannigfaltigkeit und Komplexität möglicher psychischer Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordern, dass der psychosoziale Behandlungsbedarf individuell festgestellt wird und eine psychoonkologische Fachkraft bei Bedarf einbezogen wird sowie ein Hinweis auf die Unterstützungsangebote der Selbsthilfe erfolgt. Nur so kann auf die unterschiedlichen Problemlagen und Belastungen von Brustkrebspatientinnen adäquat eingegangen werden.

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben (Devine, EC et al. 1995; Sheard, T et al. 1999)
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen (Antoni, MH et al. 2006; Edgar, L et al. 2001; Gaston-Johansson, F et al. 2000; Nelson DV et al. 1994)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status (Albert, US et al. 2002; Cochrane: Edwards, AG et al. 2004)
- Körperbild und Selbstkonzept (Burke S et al. 1998; Kalaitzi, C et al. 2007; Schover, LR et al. 1995)
- soziale Beziehungen, Kommunikation (Aranda, S et al. 2006; Dowsett, SM et al. 2000; Pistrang, N et al. 1995)
- Sexualität (Burke S et al. 1998; Burton, MV et al. 1995; Kalaitzi, C et al. 2007; Schover, LR et al. 1995)
- Fatigue (Cochrane: Goedendorp, MM et al. 2009; Fillion, L et al. 2008; Jacobsen, PB et al. 2007; Montgomery, GH et al. 2009; Yates, P et al. 2005)
- Schmerzen (Fields HI 1995; Loscalzo, M 1996)
- neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit) (Poppelreuter, M et al. 2006)

Psychoonkologische Interventionen bei Mammakarzinompatientinnen umfassen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung im Akutkrankenhaus, in der Rehabilitationsklinik und im weiteren Verlauf der Nachsorge oder palliativen Versorgung folgende Maßnahmen:

- psychotherapeutische Einzelinterventionen inklusive Krisenintervention (Burton, MV et al. 1995; Ley P et al. 1992; Meyer, TJ et al. 1995; Moorey, S et al. 1994)

- psychoedukative oder supportiv expressive Gruppenintervention (Dolbeault, S et al. 2009; Kissane, DW et al. 2003; Kissane, DW et al. 2004; Kissane, DW et al. 2007; Weis, J et al. 2007)
- Entspannungsverfahren, Meditation (Bindemann, S et al. 1991; Cohen, M et al. 2007; Lengacher, CA et al. 2009; Nidich, SI et al. 2009; Yoo, HJ et al. 2005)
- Paar- und Familiengespräche, Sexualberatung (Baucom, DH et al. 2009; Kalaitzi, C et al. 2007; Manne, SL et al. 2005; Northouse, L et al. 2005; Scott, JL et al. 2004)
- neuropsychologisches Training (Poppelreuter, M et al. 2006)
- künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie) (Burns, DS 2001; Hanser, SB et al. 2006; Puig, A et al. 2006; Svensk, AC et al. 2009)
- Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge sowie sozialrechtliche Beratung (NHMRC 1994)
- Sterbebegleitung (Kellehear A 1990)

Eine aktuell durchgeführte systematische Literaturrecherche hat gezeigt, dass Entspannungsverfahren, psychoedukative Interventionen, psychotherapeutische Einzelinterventionen und psychotherapeutische Gruppeninterventionen im Hinblick auf die Zielgrößen Angst, Depression, psychisches Wohlbefinden sowie Lebensqualität signifikante Verbesserungen zeigen. Für die Paarinterventionen konnten in einigen Studien nur signifikante Effekte im Hinblick auf die Depressivität erzielt werden, während sich für die anderen Zielparameter keine Effekte nachweisen ließen.

Psych-2	Psychoonkologische Interventionen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die nachfolgend genannten psychoonkologischen Interventionen sollen am individuellen Bedarf der Patientinnen orientiert angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entspannungsverfahren</li> <li>• psychoedukative Interventionen</li> <li>• psychotherapeutische Einzelinterventionen</li> <li>• psychotherapeutische Gruppeninterventionen</li> <li>• psychotherapeutische Paarinterventionen</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Faller, H et al. Metaanalyse in press)

Zur individuellen Bedarfsfeststellung können neben dem klinischen Bild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen oder das Distress Thermometer hilfreich sein (Mehnert, A et al. 2006).

Sofern psychische Störungen auftreten, sollte eine psychoonkologisch-psychotherapeutische Behandlung von approbierten ärztlichen und/oder psychologischen Psychotherapeuten angeboten werden.

<b>Psych-3</b>	<b>Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung</b>
	Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote der professionellen Helfer und Selbsthilfe informiert werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009a)

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen. Für die Erfassung der Lebensqualität können neben dem ärztlichen Gespräch auch strukturierte und standardisierte Fragebögen (wie bspw. der EORTC QIQ C30 oder FACT G) (Aronson, NK et al. 1993; Cella, DF et al. 1993) eingesetzt werden (Albert, US et al. 2002; Koller, M et al. 2002). Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patienten in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden (Lemieux, J et al. 2011). Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden (Cella, DF et al. 1993). Randomisierte Studien zum Einsatz von Lebensqualitätsinstrumenten in der Routineversorgung liegen vor (Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004).

<b>Psych-4</b>	<b>Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Lebensqualität der Patientin sollte im Krankheitsverlauf regelmäßig beurteilt werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Lemieux, J et al. 2011; Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004)

Ausreichend ist jedoch nicht nur die validierte Erfassung der Lebensqualität, sondern die spezifische Behandlung defizitärer Lebensqualität, also die mit der Erkrankung zusammenhängende Lebensqualität und deren Einbrüche, wie z. B. Schmerzen, Körperbild, soziale Schwierigkeiten (Ehe und Kinder) und finanzielle Probleme.

Notwendig für die adäquate Therapie sind der Aufbau eines regionalen Netzwerks aller Gesundheitsberufe im stationären und ambulanten Bereich sowie die spezifische Behandlung nach konsentierten Empfehlungen für jeden Interventionsbereich.

Die Auswertung validierter Fragebögen und Sichtbarmachung der vorhandenen Defizite (z. B. durch ein Profil, das Einbrüche in den oben genannten Optionen aufzeigt) ist Voraussetzung für die individuelle Therapie und ein hilfreiches Instrument zur verbesserten Kommunikation zwischen Arzt und Patientin (Klinkhammer-Schalke, M et al. 2012).

## Literatur

- Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C., . The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365-376.
- Albert U.S., Koller M., Lorenz W., Kopp I., Heitmann C., Stinner B., Rothmund M., Schulz K. D. Quality of life profile: from measurement to clinical application. *Breast* 2002; 11(4):324-334.
- Antoni M. H., Wimberly S. R., Lechner S. C., Kazi A., Sifre T., Urcuyo K. R., Phillips K., Smith R. G., Petronis V. M., Guellati S., Wells K. A., Blomberg B., Carver C. S. Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer. *Am J Psychiatry* 2006; 163(10):1791-1797.
- Aranda S., Schofield P., Weih L., Milne D., Yates P., Faulkner R. Meeting the support and information needs of women with advanced breast cancer: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2006; 95(6):667-673.
- Baucom D. H., Porter L. S., Kirby J. S., Gremore T. M., Wiesenthal N., Aldridge W., Fredman S. J., Stanton S. E., Scott J. L., Halford K. W., Keefe F. J. A couple-based intervention for female breast cancer. *Psychooncology* 2009; 18(3):276-283.
- Bindemann S., Soukop M., Kaye S. B. Randomised controlled study of relaxation training. *Eur J Cancer* 1991; 27(2):170-174.
- Burish T. G., Snyder S. L., Jenkins R. A. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59(4):518-525.
- Burke S, Kissane DW. Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998. [NHMRC]
- Burns D. S. The effect of the bonny method of guided imagery and music on the mood and life quality of cancer patients. *J Music Ther* 2001; 38(1):51-65.
- Burton M. V., Parker R. W., Farrell A., Bailey D., Conneely J., Booth S., Elcombe S. A randomized controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psychooncology* 1995;(4):1-19.
- Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S. B., Winicour P., Brannon J., . The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3):570-579.
- Christ G. H., Siegel K., Freund B., Langosch D., Hendersen S., Sperber D., Weinstein L. Impact of parental terminal cancer on latency-age children. *Am J Orthopsychiatry* 1993; 63(3):417-425.
- Cochrane: Edwards A. G., Hailey S., Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004253.
- Cochrane: Goedendorp M. M., Gielissen M. F., Verhagen C. A., Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006953.
- Cohen M., Fried G. Comparing relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for women with breast cancer. *Res Soc Work Practice* 2007; 17(3):313-323.
- Devine E. C., Westlake S. K. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22(9):1369-1381.
- Dolbeault S., Cayrou S., Bredart A., Viala A. L., Desclaux B., Saltel P., Gauvain-Piquard A., Hardy P., Dickes P. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study. *Psychooncology* 2009; 18(6):647-656.
- Dowsett S. M., Saul J. L., Butow P. N., Dunn S. M., Boyer M. J., Findlow R., Dunsmore J. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology* 2000; 9(2):147-156.

- Edgar L., Rosberger Z., Collet J. P. Lessons learned: Outcomes and methodology of a coping skills intervention trial comparing individual and group formats for patients with cancer. *Int J Psychiatry Med* 2001; 31(3):289-304.
- Fields HI. Core curriculum for professional education in pain Seattle. IASP press 1995. [NHMRC]
- Fillion L., Gagnon P., Leblond F., Gelinac C., Savard J., Dupuis R., Duval K., Larochelle M. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2008; 31(2):145-159.
- Flam B., Spice-Cherry P., Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Educ Couns* 1989; 14(2):115-126.
- Gaston-Johansson F., Fall-Dickson J. M., Nanda J., Ohly K. V., Stillman S., Krumm S., Kennedy M. J. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. *Cancer Nurs* 2000; 23(4):277-285.
- Hall A, Fallowfield LJ, A'Hern R. When breast cancer recurs: a 3 year prospective study of Psychological morbidity. *Breast* 1996; 2 (3):197-203. [DKG-N]
- Hanser S. B., Bauer-Wu S., Kubicek L., Healey M., Manola J., Hernandez M., Bunnell C. Effects of a music therapy intervention on quality of life and distress in women with metastatic breast cancer. *J Soc Integr Oncol* 2006; 4(3):116-124.
- Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986; 35(5):269-275.
- Herschbach P, Heußner P. Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis. Stuttgart: Klett Cotta, 2008.
- Holland J. C. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med* 2002; 64(2):206-221.
- Jacobsen P. B., Donovan K. A., Vadaparampil S. T., Small B. J. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007; 26(6):660-667.
- Jenkins P. L., May V. E., Hughes L. E. Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21(2):149-155.
- Johnston M., Voegelé C. Benefits of psychological preparation for surgery: A meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993; 15:245-256. [DKG-N]
- Kalaitzi C., Papadopoulos V. P., Michas K., Vlasis K., Skandalakis P., Filippou D. Combined brief psychosexual intervention after mastectomy: effects on sexuality, body image, and psychological well-being. *J Surg Oncol* 2007; 96(3):235-240.
- Kellehear A. *Dying of Cancer: the Final Year of Life*. New York. Harwood Academic Publishers 1990. [NHMRC]
- Kissane D. W., Bloch S., Smith G. C., Miach P., Clarke D. M., Ikin J., Love A., Ranieri N., McKenzie D. Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2003; 12(6):532-546.
- Kissane D. W., Grabsch B., Clarke D. M., Smith G. C., Love A. W., Bloch S., Snyder R. D., Li Y. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2007; 16(4):277-286.
- Kissane D. W., Love A., Hatton A., Bloch S., Smith G., Clarke D. M., Miach P., Ikin J., Ranieri N., Snyder R. D. Effect of cognitive-existential group therapy on survival in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(21):4255-4260.
- Klinkhammer-Schalke M., Koller M., Steinger B., Ehret C., Ernst B., Wyatt J. C., Hofstadter F., Lorenz W. Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(5):826-838.
- Koch U, Weis J, (Hrsg.). Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Der Förderschwerpunkt Rehabilitation von Krebskranken. Schattauer: Stuttgart 1998. [DKG-N]
- Koller M., Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002; 95(10):481-488.
- Leinster S. J., Ashcroft J. J., Slade P. D., et al. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7 (1/2):179-192. [DKG-N]

- Lemieux J., Goodwin P. J., Bordeleau L. J., Lauzier S., Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3):178-231.
- Lengacher C. A., Johnson-Mallard V., Post-White J., Moscoso M. S., Jacobsen P. B., Klein T. W., Widen R. H., Fitzgerald S. G., Shelton M. M., Barta M., Goodman M., Cox C. E., Kip K. E. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology* 2009; 18(12):1261-1272.
- Ley P, Llewelyn S. Improving patients understanding, recall, satisfaction and compliance. In Broom A, Llewelyn S. *Health Psychology Process and Applications*. London. Chapman and Hall 1992. [DKG-N]
- Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(1):139-155.
- Manne S. L., Ostroff J. S., Winkel G., Fox K., Grana G., Miller E., Ross S., Frazier T. Couple-focused group intervention for women with early stage breast cancer. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73(4):634-646.
- McArdle J. M., George W. D., McArdle C. S., Smith D. C., Moodie A. R., Hughson A. V., Murray G. D. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ* 1996; 312(7034):813-816.
- Mehnert A., Lehmann C., Cao P., Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56(12):462-479.
- Meyer T. J., Mark M. M. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14(2):101-108.
- Montgomery G. H., Kangas M., David D., Hallquist M. N., Green S., Bovbjerg D. H., Schnur J. B. Fatigue during breast cancer radiotherapy: an initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis. *Health Psychol* 2009; 28(3):317-322.
- Moorey S., Greer S., Watson M., et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psycho-Oncology* 1994; 3:39-46. [NHMRC]
- Nelson DV, Friedman LC, Baer PE, et al. Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer. *Journal of Behavioural Medicine* 1994; 17 (2):127-141. [DKG-N]
- NHMRC. What do Women Say About Treatment for Breast Cancer? A Review of the Consumer Literature conducted for the Women's Perspectives Sub-Group of the National Health and Medical. Research Council Working Party on the Treatment of Diagnosed Breast Cancer. 1994. [DKG-N]
- NHMRC. Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer. 1999.
- NHMRC. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. 2003;1-237.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009a.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009b.
- Nidich S. I., Fields J. Z., Rainforth M. V., Pomerantz R., Cella D., Kristeller J., Salerno J. W., Schneider R. H. A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2009; 8(3):228-234.
- Northouse L., Kershaw T., Mood D., Schafenacker A. Effects of a family intervention on the quality of life of women with recurrent breast cancer and their family caregivers. *Psychooncology* 2005; 14(6):478-491.
- Pinder K. L., Ramirez A. J., Black M. E., Richards M. A., Gregory W. M., Rubens R. D. Psychiatric disorder in patients with advanced breast cancer: prevalence and associated factors. *Eur J Cancer* 1993; 29A(4):524-527.
- Pistrang N., Barker C. The partner relationship in psychological response to breast cancer. *Soc Sci Med* 1995; 40(6):789-797.
- Poppelreuter M., Weis J., Schmid J., Bartsch H. H. Neuropsychologische Folgestörungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms. Forschungsstand und Implikationen für die Praxis. *Onkologie* 2006; 12:27-35.

- Puig A., Lee S. M., Goodwin L. K., Sherrard P. The efficacy of creative arts therapies to enhance emotional expression, spirituality, and psychological well-being of newly diagnosed Stage I and Stage II breast cancer patients: A preliminary study. *The Arts in Psychotherapy* 2006; 33:218-228.
- Schover L. R., Yetman R. J., Tuason L. J., Meisler E., Esselstyn C. B., Hermann R. E., Grundfest-Broniatowski S., Dowden R. V. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer* 1995; 75(1):54-64.
- Scott J. L., Halford W. K., Ward B. G. United we stand? The effects of a couple-coping intervention on adjustment to early stage breast or gynecological cancer. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72(6):1122-1135.
- Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999; 80(11):1770-1780.
- Svensk A. C., Oster I., Thyme K. E., Magnusson E., Sjodin M., Eisemann M., Astrom S., Lindh J. Art therapy improves experienced quality of life among women undergoing treatment for breast cancer: a randomized controlled study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009; 18(1):69-77.
- Velikova G., Booth L., Smith A. B., Brown P. M., Lynch P., Brown J. M., Selby P. J. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):714-724.
- Velikova G., Wright E. P., Smith A. B., Cull A., Gould A., Forman D., Perren T., Stead M., Brown J., Selby P. J. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):998-1007.
- Weis J., Blettner G., Schwarz R. Psychoonkologische Versorgung in Deutschland. Qualität und Quantität. *Z f Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2000; 46, 1:4-17. [DKG-N]
- Weis J., Schumacher A., Blettner G., Determann M., Reinert E., Ruffer J. U., Werner A., Weyland P. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. *Onkologie* 2007; 13(2):185-194.
- Yates P., Aranda S., Hargraves M., Mirolo B., Clavarino A., McLachlan S., Skerman H. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):6027-6036.
- Yoo H. J., Ahn S. H., Kim S. B., Kim W. K., Han O. S. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life. *Support Care Cancer* 2005; 13(10):826-833.

## 6.3. Supportivtherapie

### 6.3.1. Definition

Unter Supportivtherapie versteht man unterstützende Maßnahmen, die die Sicherheit und Verträglichkeit zytostatischer Chemotherapien und anderer medikamentöser Maßnahmen, operativer Eingriffe oder einer Radiotherapie zur Behandlung der malignen Grunderkrankung optimieren. Supportive Maßnahmen gehören unverzichtbar zum onkologischen Behandlungskonzept, zur Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie. Ein wesentliches Ziel der Supportivtherapie ist, die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten oder zu verbessern.

### 6.3.2. Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen

Bei Begleiterscheinungen zytostatischer Therapien ist zwischen objektiv messbarer Schädigung einerseits und subjektiv empfundener Beeinträchtigung andererseits zu unterscheiden. Diese Effekte werden von Ärzten und Patientinnen oft unterschiedlich bewertet – so werden etwa Nausea und Alopezie von der Patientin als sehr belastend erlebt, während das Augenmerk des Arztes eher auf objektiv messbare und unter Umständen vital gefährdende Organtoxizitäten (z. B. Myelosuppression) gerichtet ist.

Zur besseren Verständigung und Dokumentation empfiehlt sich die Angabe des Schweregrads unerwünschter Wirkungen nach einer allgemein akzeptierten Einteilung, z. B. nach den Common Toxicity Criteria of Adverse Events des amerikanischen National Cancer Institute (NCI-CTCAE 2010) oder den Toxizitätsskalen der WHO.

### 6.3.3. Grundsätze der Supportivtherapie

Die Supportivtherapie in der Onkologie umfasst ein interdisziplinäres Spektrum von Maßnahmen, die dazu dienen, Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Therapie zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren, der Zielstellung entsprechende Behandlungsergebnisse zu erreichen und insgesamt die Lebensqualität des Patienten zu erhalten oder zu verbessern.

Grundsätzlich sollen vorhersehbar problematische Toxizitäten antizipiert und nach Möglichkeit primär vermieden werden. Individuelle Situation und Komorbidität der Patientinnen müssen bei der Auswahl und Dosierung z. B. der medikamentösen Krebstherapie immer berücksichtigt werden. Bei nicht zu umgehenden Nebenwirkungen ist eine Prophylaxe in aller Regel vorteilhafter als eine Behandlung der bereits manifesten Toxizität. In praxi sollten daher vor Beginn der zytostatischen Behandlung Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Nebenwirkungen systematisch erfasst und das Therapieprotokoll entsprechend angepasst werden.

Die Patientin soll frühzeitig und ausführlich über zu erwartende Nebenwirkungen, allgemeine Maßnahmen zu ihrer Vermeidung und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden, ggf. soll vorbeugend eine Bedarfsmedikation verordnet werden. Die medikamentöse Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen sowie die Vermeidung der

Neutropenie bei bestimmten Chemotherapien sind onkologischer Standard, der entsprechend den unten aufgeführten aktuellen Leitlinien eingehalten werden muss.

Im Therapieverlauf müssen unerwünschte Wirkungen gezielt abgefragt und dokumentiert werden, um entsprechend mit Modifikationen des Behandlungsprotokolls (z. B. Dosisreduktion) oder Zusatzmaßnahmen reagieren zu können.

Supp-1	Körperliche Aktivität
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Patientin soll auf körperliche Aktivität während der Chemo- und Strahlentherapie hingewiesen werden, da diese sich positiv auf die körperliche Fitness der Patientinnen auswirkt und somit das Ausführen von täglichen Aktivitäten (ADL) erleichtert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Markes, M et al. 2006)

#### 6.3.4. Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Durch Chemotherapie induzierte Nausea und Vomitus gehören zu den belastendsten Nebenwirkungen der zytostatischen Behandlung, wobei mit der adäquaten antiemetischen Prophylaxe in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Erbrechen effektiv verhindert werden kann. Problematischer ist die oft subjektiv noch immer beeinträchtigende Übelkeit.

Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die durch Chemotherapie hervorgerufen werden können, ist eine essenzielle supportive Maßnahme in der Onkologie.

##### 6.3.4.1. Prophylaktische medikamentöse Therapie

Um die Nebenwirkungen der Therapie gering zu halten, die Belastung der Patientinnen zu vermindern und um die Durchführbarkeit und Akzeptanz der Therapie zu optimieren, muss die Antiemese während einer Tumorbehandlung stets als Prophylaxe erfolgen. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) haben Leitlinien zur Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen entwickelt, die im Folgenden kurz dargestellt sind (Tabelle 6) (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Zytostatika, siehe Tabelle 5.

**Tabelle 5: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten einzelnen Zytostatika, aktualisiert 5/2012 (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010).**

Das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial bestimmt die Einordnung in die Gruppe „hoch, moderat, gering oder minimal“. Durch weitere Zytostatika, z. B. in der Kombinations-Chemotherapie, ist kein additiver Effekt auf das emetogene Potenzial zu erwarten.

Die mit \* markierten Anthrazykline gelten in **Kombination** mit Cyclophosphamid als hoch emetogen.

Hoch: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen > 90 %	
Cisplatin	Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )
Moderat: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 30–90 %	
Carboplatin	Eribulin
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Ifosfamid
Cyclophosphamid, per os	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Doxorubicin*	Temozolomid
Epirubicin*	Vinorelbin p. o.
Gering: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 10–30 %	
Capecitabine	Methotrexat (> 100 mg/m <sup>2</sup> )
Catumaxomab	Mitomycin C
Docetaxel	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
5-Fluorouracil	Paclitaxel
Gemcitabine	Topotecan
Ixabepilon	Trastuzumab
Liposomales Doxorubicin	
Minimal: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen < 10 %	
Bevacizumab	Vindesin
Hormone	Vinorelbin
Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> ) oder p. o.	

**Tabelle 6: Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2–4 (verzögerte Phase) nach den ASCO- und MASCC-Guidelines (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010).**

Emetogenes Potenzial	Akute Phase, bis 24 h nach Chemotherapie, Tag 1	Verzögerte Phase, ab 24 h (Tag 2) bis Tag 3 (4) nach Chemotherapie
Hoch	Kombination aus 3 Substanzen:  1. 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist: a) Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. b) Ondansetron 16 mg p.o./8 mg i.v. c) Tropisetron 5 mg p.o./i.v. d) Palonosetron 0,25 mg i.v. + 2. Steroid: Dexamethason 12 mg p.o./i.v. + 3. Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 125 mg p.o. oder Fosaprepitant 115 mg i.v. (entfällt dann Tage 2 und 3)	Kombination aus 2 Substanzen (kein 5-HT <sub>3</sub> Rezeptorantagonist):  1. Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. Tage 2 und 3 (ggf. auch 4) + 2. Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 80 mg p.o. für Tage 2 und 3 (entfällt wenn Fosaprepitant i.v. an Tag 1)
Moderat	Kombination aus 2 Substanzen:  1. 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor Antagonist (Dosen s.o.) a) Palonosetron (bevorzugt) b) Granisetron c) Tropisetron + 2. Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	Steroid: Dexamethason, 8 mg p.o /i.v. für Tage 2 und 3
	<i>Begrenzte Evidenz liegt für die zusätzliche Verwendung von Aprepitant bei moderat emetogener Chemotherapie vor, bei Auswahl dieser 3er-Kombination ist jeder 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist geeignet.</i>	
Gering	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Die Antiemetikagabe hat immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v. Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am 1. Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 3 oder 4 (verzögerte Phase) erfolgen.

Bei Mehrtages-Chemotherapie soll die Prophylaxe für die Akutphase pro Tag wiederholt werden, und die Prophylaxe für die verzögerte Phase noch zwei nachfolgende Tage.

#### Übelkeit und Erbrechen trotz optimaler Prophylaxe

Das emetische Risiko der Therapie soll reevaluiert werden, ebenso wie Krankheitsstatus, Begleiterkrankungen und Medikamente. Es sollte sichergestellt werden, dass das beste Regime verwendet wird. Die zusätzliche Therapie mit Lorazepam oder Alprazolam sollte geprüft werden.

Bei Therapieversagen oder für Patientinnen, die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Aprepitant oder Dexamethason nicht vertragen, kann alternativ der Einsatz von hoch dosiertem intravenösem Metoclopramid oder die zusätzliche Gabe von Dopamin-Rezeptor Antagonisten (DRA) erwogen werden.

Folgende antiemetisch wirksame Medikamente sind zwar effektiv, reichen jedoch als alleinige Prophylaxe in ihrer Wirksamkeit nicht aus:

- Benzodiazepine: Lorazepam 1-2 x1 mg; Alprazolam 0,25-1,0 mg
- Diphenhydramin (herstellerabhängig)
- Olanzapin 2,5-5 mg p.o. 2 x pro Tag

Der antiemetische Effekt der Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Promethazin) ist wesentlich geringer ausgeprägt als bei Metoclopramid. Wie auch bei den Benzodiazepinen steht dabei eher die gewünschte psychische Distanzierung im Vordergrund dieser Therapie. Phenothiazine, die sogenannten nieder potenten Neuroleptika (Levopromazin, Promethazin, Triflupromazin) weisen einen stärkeren sedierenden Effekt als Butyrophenone (hoch potente Neuroleptika: Haloperidol, Droperidol) auf. Dafür sind die extrapyramidalen Nebenwirkungen (parkinsonoid) bei den Phenothiazinen wesentlich geringer ausgeprägt als bei den Butyrophenonen.

**Antihistaminika:** Für Antihistaminika ist grundsätzlich keine antiemetische Aktivität bei chemotherapiebedingtem Erbrechen belegt. Sie sollten bei Erwachsenen nicht mit dieser Indikation verwendet werden.

#### 6.3.4.2. Nicht medikamentöse Therapieoptionen

Nicht medikamentöse Interventionen zur Behandlung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen werden in der Leitlinie der Oncology Nursing Society in Kombination mit pharmazeutischen Maßnahmen empfohlen (Tipton, JM et al. 2007). Verschiedene Verfahren wie Akupressur, Entspannungstechniken und Massagen können hier begleitend eingesetzt werden und im Einzelfall medikamentöse Therapieoptionen unterstützen.

### 6.3.5. Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Das emetogene Potenzial der Strahlentherapie der Brust wird als minimal (< 30 %) eingeschätzt (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010). Eine generelle antiemetische Routineprophylaxe wird daher nicht empfohlen. Falls Übelkeit oder Erbrechen auftreten, werden Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Metoclopramid, Alizaprid) oder 5-HT<sub>3</sub>-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (falls erforderlich) verwendet und täglich weiter vor Beginn der jeweiligen Strahlentherapie empfohlen. Dexamethason wäre auch möglich (nur ASCO-Guidelines), sollte aber wegen seiner sonstigen systemischen Wirkungen nur in Ausnahmefällen verwendet werden

### 6.3.6. Neutropenie, febrile Neutropenie (FN), Infektionen

Die Myelosuppression mit Neutropenie ist Teil des genuinen zytotoxischen Effektes von Chemotherapeutika.

Sie wird wie folgt definiert:

Konzentration der neutrophilen Granulozyten (segment- und stabkernige) von < 500/μl oder von < 1000/μl mit erwartetem Abfall auf < 500/μl innerhalb der nächsten 2 Tage (Link, H et al. 2003; Link, H et al. 2006).

Ihr individuelles Ausmaß wird neben den Eigenschaften der Zytostatika von patienten- und krankheitsassoziierten Faktoren beeinflusst. Als unabhängiger Risikofaktor für die Neutropenie gelten eine ausgeprägte zytostatische Vorbehandlung oder die Radiotherapie größerer Teile des Skeletts. Bei verzögerter Elimination der Zytostatika durch Organschäden (Leber- oder Niereninsuffizienz) ist mit verstärkter Wirkung bestimmter Zytostatika und einer höheren Neutropenierate zu rechnen.

Insbesondere in Rezidivsituationen kann bei ausgedehnter Vorbehandlung oder anderen Risikofaktoren ein Therapiebeginn mit reduzierter Dosis oder der Option einer Eskalation zur Standarddosis in den Folgezyklen bei ausreichender Verträglichkeit sinnvoll sein.

Eine afebrile Neutropenie ist im Allgemeinen keine Indikation für den therapeutischen Einsatz von G-CSF-Präparaten.

Eine Antibiotikaprophylaxe wird nur bei schwerer prolongierter Neutropenie, z. B. bei einer absoluten Neutrophilenzahl ANC < 100/μl über > 7 Tage empfohlen, z. B. mit Levofloxacin oder Ciprofloxacin. Wegen der möglichen bakteriellen Resistenzinduktion sollte diese Prophylaxe bei kürzerer Neutropenie vermieden werden (Freifeld, AG et al. 2011).

Bei der Therapie des Mammakarzinoms sind diese lang andauernden Neutropenien üblicherweise nicht zu erwarten.

Je nach Toxizitätsprofil kann im Einzelfall für die weitere Therapie auch ein Substanzwechsel des Chemotherapeutikums erwogen werden, um schwere Neutropenien zu vermeiden.

Wichtigster Hinweis auf eine Infektion bei neutropenischen Patienten ist die Diagnose einer febrilen Neutropenie (FN). Diese ist nach den Leitlinien des NCCN und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO (AGIHO) durch eine erhöhte Temperatur ( $\geq 38$  °C) bei gleichzeitig erniedrigter

Granulozytenkonzentration  $< 500/\mu\text{l}$  bzw.  $< 1000/\mu\text{l}$  in den folgenden 48 Stunden definiert (Link, H et al. 2003; Link, H et al. 2006).

### 6.3.6.1. Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)

Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapietyp sowie die Dosisintensität. Kombinations-Chemotherapien erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika. Als signifikante Prädiktoren für schwere bzw. febrile Neutropenien wurden hoch dosiertes Cyclophosphamid sowie hoch dosierte Anthrazykline (beim frühen Mammakarzinom) beschrieben (Crawford, J et al. 2011).

Eine Übersicht über häufig eingesetzte Regime mit hohem ( $> 20\%$ ) bzw. intermediärem (10–20%) oder geringem ( $< 10\%$ ) FN-Risiko gibt Tabelle 7.

**Tabelle 7: Beispiele beim Mammakarzinom häufig eingesetzter Regime mit hohem ( $> 20\%$ ), moderatem (10–20%) oder geringem ( $< 10\%$ ) FN-Risiko in Studien (aus: EORTC-Leitlinien 2006 (Aapro, MS et al. 2008), ASCO-Guidelines 2006 (Smith, TJ et al. 2006)).**

FN-Risiko (%)	Regime
$> 20$	AC $\rightarrow$ Docetaxel; Doxorubicin/Docetaxel; Doxorubicin/Paclitaxel; TAC
10–20	AC; EC; Docetaxel; $\text{FE}_{100}\text{C}$ ; $\text{FE}_{120}\text{C}$ (q4 Wochen); CEF; Capecitabine/Docetaxel; Doxorubicin/Vinorelbin
$< 10$	CMF
Eine dosisdichte Therapie ist immer als höheres Risiko $> 20\%$ einzuschätzen.	

**Tabelle 8: Risikofaktoren der febrilen Neutropenie (nach National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2011) (Crawford, J et al. 2011; Aapro, MS et al. 2008) und EORTC (\*).**

<b>Chemotherapiebezogene Risikofaktoren</b>
Chemotherapietyp
schwere Neutropenie unter vergleichbarer Chemotherapie in der Anamnese
*fehlende G-CSF Prophylaxe bei vorheriger Chemotherapie
80 % der geplanten relativen Dosisintensität
vorbestehende Neutropenie (< 1000/ $\mu$ l) oder Lymphozytopenie
vorausgegangene extensive (ausgedehnte) Chemotherapie
gleichzeitige oder vorherige Strahlenbehandlung mit Beteiligung des Knochenmarks
<b>Patientenbezogene Risikofaktoren</b>
*Alter (> 65 Jahre)
*fortgeschrittene Krebserkrankung
*frühere febrile Neutropenie
weibliches Geschlecht
reduzierter Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2 „Eastern Cooperative Oncology Group“)
schlechter Ernährungsstatus
eingeschränkte Immunfunktion
<b>Mit erhöhtem Infektionsrisiko assoziierte Risikofaktoren</b>
offene Wunde
aktive Infektion
Komorbidität
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
kardiovaskuläre Krankheit
Erkrankungen der Leber (erhöhtes Bilirubin, erhöhte alkalische Phosphatase)
Diabetes mellitus
niedriger Hämoglobinspiegel bei Diagnose

#### 6.3.6.2. Relative Dosisintensität der Chemotherapie

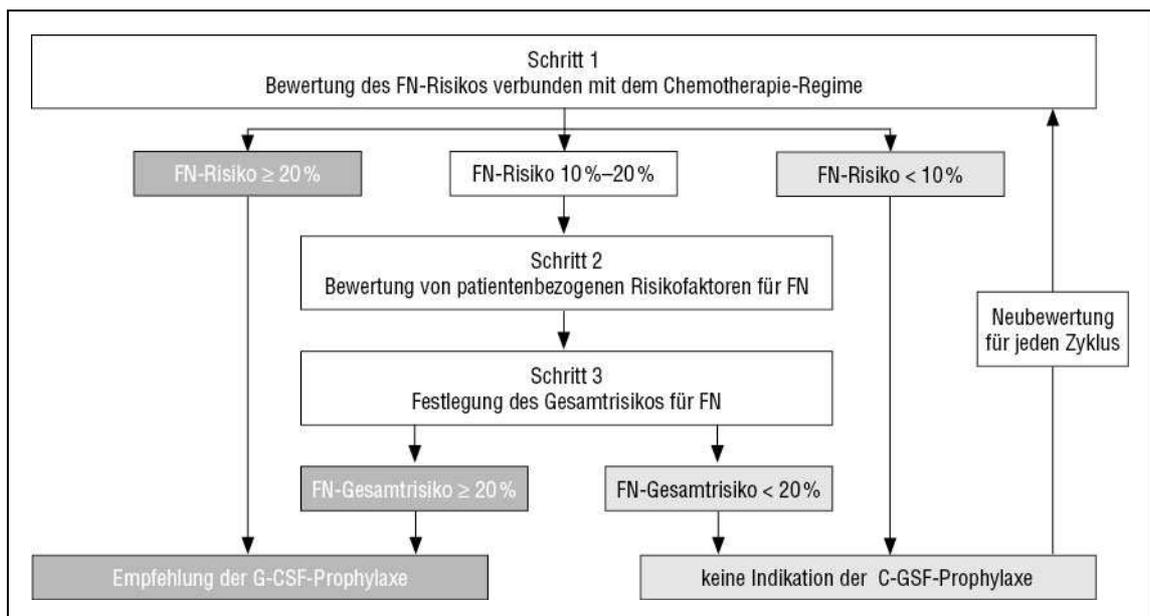
Viele Therapieprotokolle können nur dann die erforderliche relative Dosisintensität, d.h. die geplante erforderliche Menge an Zytostatika in einem definierten Zeitintervall, erreichen, wenn die Neutropenie und febrile Neutropenie vermieden bzw. in einem klinisch akzeptablen Bereich gehalten werden. Dies gilt insbesondere für dosisdichte Protokolle mit kurzen Intervallen zwischen den Therapiezyklen und gesteigerter Dosisintensität.

### 6.3.6.3. Wann ist bei Chemotherapie eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF indiziert?

Die aktuellen NCCN-, ASCO- bzw. EORTC-Empfehlungen, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie > 20 % einzusetzen, basieren auf den Ergebnissen randomisierter Studien. Diese zeigen, dass Patienten mit einem FN-Risiko ab 20 % von der Gabe von G-CSF signifikant profitieren (Green, MD et al. 2003; Holmes, FA et al. 2002; Martin, M et al. 2006; Vogel, CL et al. 2005).

Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10-20 %) induziert, empfehlen NCCN, ASCO und EORTC, vor **jedem** Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko erneut zu beurteilen und dabei zusätzlich patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (s. Tabelle 8).

Der in Abbildung 4 dargestellte Algorithmus sollte für die G-CSF-Prophylaxe angewendet werden (Aapro, MS et al. 2008).



**Abbildung 4: Risiko der febrilen Neutropenie (FN) nach Chemotherapie, Algorithmus für die Abschätzung einer Primärprophylaxe mit G-CSF; nach Leitlinien 2006 (Smith, TJ et al. 2006; Crawford, J et al. 2011 modifiziert nach EORTC (Aapro, MS et al. 2008)), Risikofaktoren siehe Tabelle 8.**

#### 6.3.6.4. G-CSF: Dosierungen und Therapiedauer

Folgende Dosierungen werden laut Zulassungstexten empfohlen (Präparate in alphabetischer Reihenfolge).

- Filgrastim: 5 µg/kg KG/Tag s.c. oder i.v., innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Lenograstim: 150 µg/m<sup>2</sup> KOF/Tag s.c. oder i.v. innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Pegfilgrastim: ca. 24 Stunden nach Chemotherapie eine einmalige Dosis von 6 mg s.c. pro Zyklus

#### 6.3.6.5. Infektionen bei Neutropenie

Fieber im Rahmen einer chemotherapieassoziierten Neutropenie ist in über 95 % der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50–70 % der Patienten kein Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort und effektiv zu behandeln (Link, H et al. 1994; Link, H et al. 2003; Link, H et al. 2006; Schiel, X et al. 2006). Infektionen sind die häufigsten therapiebedingten Todesursachen bei Krebspatienten. Das Risiko febriler Neutropenie bzw. lebensbedrohlicher Infektionen korreliert mit der Schwere und Dauer der Neutropenie (Bodey, GP et al. 1966). Die Mortalität durch Infektionen bei chemotherapiebedingter Neutropenie beträgt 2,8 % und die frühe Mortalität liegt bei insgesamt 5,7 % (Kuderer, NM et al. 2006). Dokumentierte Infektionen bei Neutropenie haben eine signifikant schlechtere Prognose als die febrile Neutropenie (Elting, LS et al. 1997; Kuderer, NM et al. 2006; Link, H et al. 1994). Mit multivariater Analyse ergaben sich die folgenden Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf der FN: gramnegative Sepsis (relatives Risiko: 4,92), invasive Aspergillose 3,48, invasive Candidiasis 2,55, Lungenerkrankung 3,94, zerebrovaskuläre Erkrankung 3,26, Nierenerkrankung 3,16, Lebererkrankung 2,89, Pneumonie 2,23, grampositive Sepsis 2,29, Hypotension 2,12, Lungenarterienembolie 1,94, Herzerkrankung 1,58, Leukämie 1,48, Lungenkrebs 1,18, Alter ≥ 65 Jahre 1,12 (Kuderer, NM et al. 2006).

#### 6.3.6.6. Klinische Diagnostik bei Therapiebeginn

Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie: Sorgfältige klinische Untersuchung, dabei besonders zu beachten: Haut/Schleimhäute, Atemwege, Abdomen, Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen, Perianalregion; klinische Untersuchung bei anhaltendem Fieber (mehrfach) täglich wiederholen.

Bildgebende und sonstige Untersuchungen, je nach Risiko und Symptomatik siehe Checkliste C.

Mikrobiologische Initialdiagnostik:

- Mindestens 2 separate Paare venöser Blutkulturen aus peripherer Vene für die kulturelle Untersuchung (aerob/anaerob) sofort nach Fieberanstieg, d. h. unmittelbar vor Beginn der antibiotischen Therapie; bei liegendem zentralen Venenkatheter: ein Paar der Blutkulturen (aerob/anaerob) aus dem Katheter.

- Weitere mikrobiologische Diagnostik nur bei entsprechender Infektionssymptomatik siehe Checkliste D.

Klinisch-chemische Diagnostik:

- Minimale Labordiagnostik vor und während der Therapie, mindestens 2 x wöchentlich:
  - BB mit Differenzialblutbild, Routinelabor mit CRP; bei Hinweisen auf Sepsis: Laktat, D-Dimere quantitativ, Quick, aPTT, fakultativ Procalcitonin.
- Vollständige Initialdiagnostik bei persistierendem Fieber jeweils nach 72–96 Std. wiederholen; hochauflösendes Thorax-CT bei persistierender Neutropenie obligat!

### 6.3.6.7. Therapiestrategien

Aktualisiert nach den Leitlinien der DGHO (Link, H et al. 2006) und Infectious Diseases Society of America (IDSA)

#### Risikozuordnung der Patienten nach erwarteter Neutropenedauer und Risikofaktoren

- Standardrisiko: Neutropenedauer  $\leq 7$  Tage; ohne Risikofaktor (siehe Tab. 9, Checkliste A)
- Standardrisiko: Neutropenedauer  $\leq 7$  Tage; mit zusätzlichen Risikofaktoren (siehe Tab. 9 Checkliste A)
- Hochrisiko: Neutropenedauer  $> 7$  Tage

#### 6.3.6.7.1. Empirische Therapie und Management

Indikation zur sofortigen antimikrobiellen Therapie:

- Neutropenie und Fieber
- Ausnahme: nicht infektbedingtes Fieber
- Neutropenie und mikrobiologisch dokumentierte Infektion
- Neutropenie und klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion
- Zeichen der Infektion (auch ohne Fieber) und neutrophile Granulozyten  $< 500/\text{mm}^3$  oder  $< 1000/\text{mm}^3$  mit erwartetem Abfall unter  $500/\text{mm}^3$  innerhalb der beiden folgenden Tage
- Patienten mit Symptomen oder Befunden einer Infektion oder klinischer Diagnose einer Sepsis

Der Beginn der Therapie ist empirisch bzw. kalkuliert, ein mikrobiologischer Infektionsnachweis kann nicht abgewartet werden.

Die Therapie muss sofort beginnen, die Diagnostik darf den Therapiebeginn nicht verzögern!

Bei Standardrisikopatienten ohne zusätzliche Risikofaktoren werden Chinolone oral (Cipro- oder Levofloxacin) kombiniert mit Amoxicillin + Clavulansäure oral verwendet (siehe Abbildung 5).

Behandlung aller anderen Patienten: Initialtherapie wie bei Standardrisiko mit zusätzlichen Risikofaktoren (siehe Abbildung 6).

Sollte sich im Verlauf der Therapie eine höhere Risikokategorie für den Patienten ergeben, dann kann, falls erforderlich, die entsprechende Therapiestrategie (s. u.) verfolgt werden.

Eine definierte Therapie erfolgt bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion, Details siehe Link, H et al. 2003, Link H. et al 2006 und Freifeld, AG et al. 2011).

Die unverzügliche Konsultation von Hämatologen/internistischen Onkologen mit Erfahrung im Management von Patienten mit Infektionen ist bei Neutropenie erforderlich.

Standardrisiko: erwartete Neutropenie-Dauer $\leq$ 7 Tage, ohne Risikofaktoren (siehe Checkliste A)		
Pat. für orale Therapie geeignet?		
Ja ↓		Nein ↓
orale Therapie, eventuell ambulant: 1. Ciprofloxacin + Amoxicillin/Clavulansäure oder 2. Levofloxacin + Amoxicillin/Clavulansäure		Therapie wie bei Risikofaktoren s.u.:
primär klinische Verschlechterung unter oraler Therapie?		
Nein orale Therapie fortführen ↓	Ja →	Imipenem, Meropenem, Nach 1,2, Piperacillin/Tacobactam, + Glycopeptid bei entsprechenden Risikofaktoren
Fieber nach 72-96 h? → Diagnostik ↓		
Nein Therapie beenden nach 3 fieberfreien Tagen	Ja und keine dokumentierte Infektion → → → →	
Bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion immer definierte Therapie		
Bei Modifikationen der Therapie keine „Antibiotikapause“ zur Erregerdiagnose bei Neutropenie!		

**Abbildung 5: Risikoadaptierte Therapiestrategien bei febriler Neutropenie – Teil 1.**

Standardrisiko: erwartete Neutropenie-Dauer $\leq$ 7 Tage, mit Risikofaktoren (siehe Checkliste A)			
Monotherapie: 1. Piperacillin + Tazobactam oder 2. Ceftazidim oder Cefepim, oder 3. Imipenem/Cilastatin oder Meropenem			
primär klinische Verschlechterung?			
Nein ↓		Ja ↓	
Fieber n. 72-96 h? → Diagnostik ↓		nach 1 zusätzlich Aminoglykosid nach 1, 2: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem;  nach 3 zusätzlich: Vancomycin oder Teicoplanin; oder Aminoglykosid oder neue Kombination: Ciprofloxacin/Levofloxacin + Glycopeptid  ↓	
Nein ↓	Ja, keine dokumentierte Infektion ↓		
	klinisch stabil ↓	klinisch nicht stabil →	
keine Modifikation Gesamttherapie: 7 fieberfreie Tage; nach Anstieg der Granulozyten  > 1.000/ $\mu$ l,  2 fieberfreie Tage		Fieber nach weiteren 72-96 h? → Diagnostik ↓	
		Ja, und keine dokumentierte Infektion, Neutropenie > 9 Tage ↓	Nein ↓
		Antimykotika je nach Prophylaxe* liposomales Amphotericin B oder Caspofungin oder Micafungin oder Itraconazol i.v. oder Voriconazol	Absetzen der Therapie nach 3 fieberfreien Tagen Gesamttherapie mindestens 10 Tage
* Nach vorheriger Gabe von Voriconazol oder Posaconazol: Caspofungin oder liposomales Amphotericin B; bei Risiko der Infektion durch pulmonale Zygomycetes-Infektion: liposomales Amphotericin B			
Bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion immer definierte Therapie			
Bei Modifikationen der Therapie keine „Antibiotikapause“ zur Erregerdiagnose bei Neutropenie!			

**Abbildung 6: Risikoadaptierte Therapiestrategien bei febriler Neutropenie – Teil 2.**

Tabelle 9: Checklisten.

Checklisten
<p><b>A: Risikofaktoren, die gegen eine ambulante Therapie sprechen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-Performance Score &gt; 2</li> <li>• Definition ECOG-Leistungs-Index (Score) 3 oder 4; (Score 3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, Patient ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden. Score 4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden.</li> <li>• Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Venenkatheterinfektion</li> <li>• Zeichen von Sepsis oder Schock</li> <li>• Kontraindikationen gegen eine orale Therapie: ausgeprägte abdominale Beschwerden (Diarrhöen), intravenöse Supportivtherapie (z. B. Ernährung), Dehydratation, rezidivierendes Erbrechen</li> <li>• Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z. B. entgleister Diabetes mellitus, Hyperkalzämie)</li> <li>• Ooale Chinolonprophylaxe, -therapie innerhalb der letzten 4(-7) Tage;</li> <li>• medizinische Betreuung nicht sichergestellt (verschiedene Optionen); Patient lebt allein, Patient/Mitbewohner haben kein Telefon; Klinik mit Erfahrung in der Behandlung neutropenischer Patienten nicht innerhalb 1 h erreichbar; Patient eingetrübt, kein Verständnis für Risiken einer ambulanten Therapie</li> <li>• Compliance für eine orale Medikation nicht zu erwarten.</li> </ul>
<p><b>B: Ätiologisch unbedeutende mikrobiologische Befunde für Lungeninfiltrate</b></p> <p>Enterokokken aus der Blutkultur, aus Abstrichen, Sputum oder BAL; koagulase-negative Staphylokokken oder Corynebacterium spp. aus jedwedem Material; Candida spp. aus Abstrichen, Saliva, Sputum, Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage; jeglicher Keimnachweis aus Überwachungskulturen, Stuhl- oder Urinkulturen.</p> <p>Cave: Es kann dennoch eine kausale Relevanz dieses Keimnachweises für anderweitige Infektionen vorliegen.</p> <p>Anderweitige Befunde, beispielsweise Staphylococcus aureus oder Legionellen aus respiratorischen Sekreten, bedürfen jeweils der kritischen Gewichtung hinsichtlich ihrer ätiologischen Bedeutung (Beratung mit der Infektiologie oder Mikrobiologie empfohlen), bevor sie zum Anlass genommen werden, die antimikrobielle Therapie zu modifizieren.</p>
<p><b>C: Weiterführende bildgebende und andere Untersuchungen; je nach Risikosituation und Symptomatik erforderlich</b></p> <p>Röntgen-Thorax (2 Ebenen); hochauflösende Thorax-CT, Nasennebenhöhlen CT oder MRT, Sonographie Oberbauch, Echokardiographie, Augenhintergrund usw.</p>
<p><b>D: Weiterführende mikrobiologische Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergillus-Galactomannan-Antigen im Serum</li> <li>• Urinkultur</li> <li>• Stuhlkultur einschließlich Nachweis von Clostridium-difficile-Enterotoxin bei Durchfällen oder Verdacht auf Enteritis oder Kolitis; ggf. Virusdiagnostik: Rota-, Noro-Virus</li> <li>• Wundabstrich (Nasopharynx, Analregion)</li> <li>• Liquor: Kultur auf Bakterien, Pilze, ggf. PCR auf HSV</li> <li>• Punktionsmaterial (Histologie + Kultur)</li> <li>• broncho-alveoläre Lavage (BAL): Kultur + Mikroskopie; ggf.: CMV, HSV, RSV, Mykobakterien, Legionellen, Pneumocystis jiroveci, andere Pilze</li> </ul>

### Checklisten

- Bei V. a. Venenkatheter-assoziiertes Infektion entfernte zentrale Venenkatheter (ZVK) mikrobiologisch untersuchen lassen.

Diagnostische Methode ggf. mit Spezialisten absprechen.

### Weitere Detailinformationen

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de) und Link, H. et al 2003; Link, H. et al. 2006; Freifeld, AG et al. 2011).

## 6.3.7. Anämie in der Onkologie

Patienten mit bösartiger Erkrankung leiden häufig an Blutarmut, die klinische Symptome hervorrufen kann (Knight, K et al. 2004). Ursachen können sowohl in der Tumorkrankheit als auch in der Tumortherapie liegen. Die Anämiewahrscheinlichkeit beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ca. 50 % (Knight, K et al. 2004). Anämien treten bei 70,8 % der Patientinnen mit Mammakarzinom im Laufe der Chemotherapie auf (Ludwig, H et al. 2004).

Die häufigste Anämieform, nach der Eisenmangelanämie, ist die durch Aktivierung des Immunsystems ausgelöste Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD, anemia of chronic disease) (Weiss, G et al. 2005). Als Ursachen der ACD kommen neben akuten oder chronischen Infektionen, Autoimmunopathien, Entzündungen im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen (sowohl hämatologische Neoplasien als auch solide Tumoren) in Betracht. Die Pathophysiologie der ACD ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1- $\alpha$  und  $\beta$ , Interleukin-6, Interferon- $\gamma$ ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels: Verstärkte Aufnahme von Eisen in Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) und verminderte Freisetzung aus dem RES, die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) (Miller, CB et al. 1990) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer. Das nicht verwertete Eisen wird im RES und in parenchymatösen Organen eingelagert. Hpcidin, ein in der Leber gebildetes Typ-II-akute-Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenabsorption und die Eisenmobilisation aus dem RES. Es spielt dadurch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der ACD.

Chemo- bzw. Strahlentherapien induzieren Anämien infolge ihres myelosuppressiven Effekts, platinhaltige Chemotherapien möglicherweise zusätzlich über eine Nierenschädigung. Dosisintensivierte bzw. dosisdichte Therapien sind mit einem höheren Anämierisiko assoziiert als konventionelle Therapien.

Die Anämie, bei Frauen definiert als ein Hämoglobin(Hb)-Abfall unter 12 g/dl, sollte immer abgeklärt und, falls erforderlich, entsprechend ihrer Ursache behandelt werden.

**6.3.7.1. Diagnostik der Anämie**

Eine wirksame Behandlung der Anämie setzt eine sorgfältige Diagnostik ihrer Ursachen voraus (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Diagnostik der Anämie.**

Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie vor Therapie
Eisenmangel
Blutung
Cobalamin(Vitamin-B12)- und Folsäuremangel
Hämolyse
Nierenfunktionsstörung
hämatologische Systemerkrankung
Labordiagnostik *
Blutbild mit MCV, MCH, Retikulozytenzahl, Differenzialblutbild
Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Quick, Kreatinin, Harnstoff
Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, Haptoglobin, LDH
ggf. Erythropoetinspiegel
Hämocult-Test, Coombs-Test, Blutgruppe

\* Die genannten Bestimmungen sind individuell auszuwählen.

**6.3.7.1.1. Laborbefunde der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)**

Die ACD zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein. Erniedrigtes Retikulozytenhämoglobin: CHR-Werte < 26 pg gelten als beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese. Die hypochromen Erythrozyten liegen über 10 %.

In der klinischen Chemie sind folgende Parameter erhöht: Ferritin, Transferrin-Eisenbindungskapazität, BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin.

Das Serum-Erythropoetin ist zwar in Bezug auf einen normalen Hb-Wert erhöht, aber in Relation zur Anämie nicht ausreichend angestiegen (Miller, CB et al. 1990).

## 6.3.7.2. Therapie der Anämie

### 6.3.7.2.1. Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Bei akutem Blutverlust und hämatologischen oder onkologischen Patienten muss die Transfusionsindikation bei einem Hb < 8 g/dl individuell geprüft werden.

Transfusionen sind nach den Leitlinien der Bundesärztekammer ab einem Hb-Wert unter 8 g/dl indiziert (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2011). Bei chronischer Anämie werden zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6 und 8 g/dl ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozytentransfusion. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder einer bestehenden Gefahr zerebraler Perfusionsstörungen können bereits bei einem Hb-Wert von 10 g/dl Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Die Risiken von Transfusionen müssen beachtet werden, wie z. B. Infektionen, Unverträglichkeit, Sensibilisierung, erhöhte Mortalität, sekundäre maligne Lymphome und erhöhtes Rezidivrisiko (Yazdanbakhsh, K et al. 2011; Castillo, JJ et al. 2010; Mortensen, FV et al. 2011; Vamvakas, EC et al. 2009; Vamvakas, EC et al. 2010).

### 6.3.7.2.2. Spezifische Therapie der Anämie

Die kausale Therapie Anämie ist abhängig von der Grunderkrankung und der spezifischen Ursache der Anämie.

- a.) Eisenmangel, nutritiv oder blutungsbedingt (ohne Entzündungszeichen, ohne manifesten Tumor)
  - a1.) Orale Eisensubstitution: Fe(II)-Sulfat oder andere zweiwertige Eisenverbindungen 100 mg/d
  - a2.) Intravenöse Eisensubstitution bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit oraler Eisenpräparate (Dosis s.u.)
- b.) Eisenmangel bei Entzündungszeichen oder manifestem Tumor; funktioneller Eisenmangel; Kombination mit Erythropoese stimulierenden Agenzien (ESA)

Intravenöse Eisensubstitution: Die intravenöse Gabe von Eisen ist eine effiziente Therapie.

Bei Anämie nach Chemotherapie und der Anwendung von ESA wird die initiale und regelmäßige Bestimmung der Eisenparameter empfohlen (Rizzo, JD et al. 2010) und die intravenöse Eisensubstitution vorgeschlagen (s.u.) (Aapro, M et al. 2008).

Es stehen Präparate mit Fe<sup>3+</sup> in unterschiedlichen Komplexen zur Verfügung.

Cave: Je nach Präparat können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, u. a. lokale Schmerzen, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Die Anaphylaxie ist bei hochmolekularen Eisen-Dextran-Präparaten beschrieben, die aber in Deutschland nicht verfügbar sind. Niedermolekulare Eisen-Dextran-Präparate weisen diese Reaktion selten auf, aber immer noch häufiger als

Eisen-Sucrose (Bailie, GR et al. 2011) oder Carboxymaltose (Quinibi, WY et al. 2011).

Bei Eisendextran und Hydroxid-Saccharose-Komplex wird eine Testdosis vor der ersten Anwendung empfohlen.

#### b1.) Benötigte Dosis von intravenösem Eisen

Der Eisenbedarf berechnet sich in Abhängigkeit vom Körpergewicht, sowie dem gewünschten Ziel-Hb. Eine hierfür häufig genutzte Formel wurde erstmals von Ganzoni beschrieben (Ganzoni, AM et al. 1970):

Gesamteisendefizit (mg) = [Soll-Hb minus Pat.-Hb (g/dl)] x Körpergewicht (kg) x 2,4 + Reserveeisen in mg

Bei einem Körpergewicht von unter 35 kg wird das Reserveeisen mit 15 mg/kg berechnet, bei einem höheren Körpergewicht wird der Wert pauschal auf 500 mg festgesetzt. Die Konstante 2,4 berücksichtigt den Eisengehalt des Hämoglobins (0,34 %) und das Blutvolumen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (7 %).

*Beispiel: Erwachsener mit 60 kg Körpergewicht und einem Hb-Wert von 9,5 g/dl (Hb-Zielwert: 12 g/dl)*

*Eisenbedarf in mg:  $[12-9,0] \times 60 \times 2,4 + 500 = 932$  mg Eisen*

**Die benötigte intravenöse Eisendosis kann auch vereinfacht bestimmt werden (Evstatiev, R et al. 2011):**

Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl:

*Körpergewicht 35–70 kg: 1500 mg; Körpergewicht  $\geq$  70 kg: 2000 mg*

Ausgangs-Hb-Wert > 10 g/dl:

*Körpergewicht 35–70 kg: 1000 mg; Körpergewicht  $\geq$  70 kg: 1500 mg*

Die therapeutisch applizierbare Tagesdosis hängt von der Art des Präparats ab und reicht von 62,5 mg bei Eisenglukonat bis 1000 mg bei Eisencarboxymaltose.

Die Applikationsdauer der Präparate ist unterschiedlich, sie liegt bei mindestens 30 Minuten beim Eisen-Hydroxid-Saccharose-Komplex mit 200 mg Eisen, bei 20–30 Minuten für 62,5 mg Eisenglukonat.

Mit Eisencarboxymaltose können intravenöse Einzelgaben mit 200 mg als Bolusinjektion über 1–2 Minuten verabreicht werden. Bei Dosen über 200 mg und bis zu 500 mg Eisen sollte Eisencarboxymaltose mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/min verabreicht werden. Bei Dosen über 500 und bis zu 1000 mg Eisen sollte Eisencarboxymaltose über 15 Minuten verabreicht werden.

Intravenöse Tropfinfusion: Eisencarboxymaltose kann als intravenöse Infusion bis zu einer Einzeldosis von maximal 1000 mg Eisen und maximal 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden (aus Fachinfo).

## c.) Megaloblastäre Anämien

Vitamin-B12-Mangel: Vitamin-B12-Substitution: Hydroxycobalamin 1 mg i.m. (bei Thrombozytopenie s.c. oder i.v.) initial 6 Injektionen innerhalb von 2-3 Wochen, dann eine Injektion alle 6 Monate zur Erhaltungstherapie. Auch eine orale Vitamin-B12-Substitution (1 mg täglich) ist effektiv.

Folsäuremangel: 5 mg Folsäure täglich p.o. über 4 Monate substituieren.

## d.) Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD) ohne Chemotherapie

Wenn ein funktioneller Eisenmangel vorliegt, sollte eine intravenöse Eisensubstitution erfolgen (s.o.).

Die Therapie der Anämie unter einem Hb -Wert von 8 g/dl kann mittels Transfusionen erfolgen (Transfusion s.o.).

Die Anämietherapie mit Erythropoese stimulierenden Agenzien (ESA) ohne vorherige Chemotherapie ist nur bei renaler Anämie zugelassen.

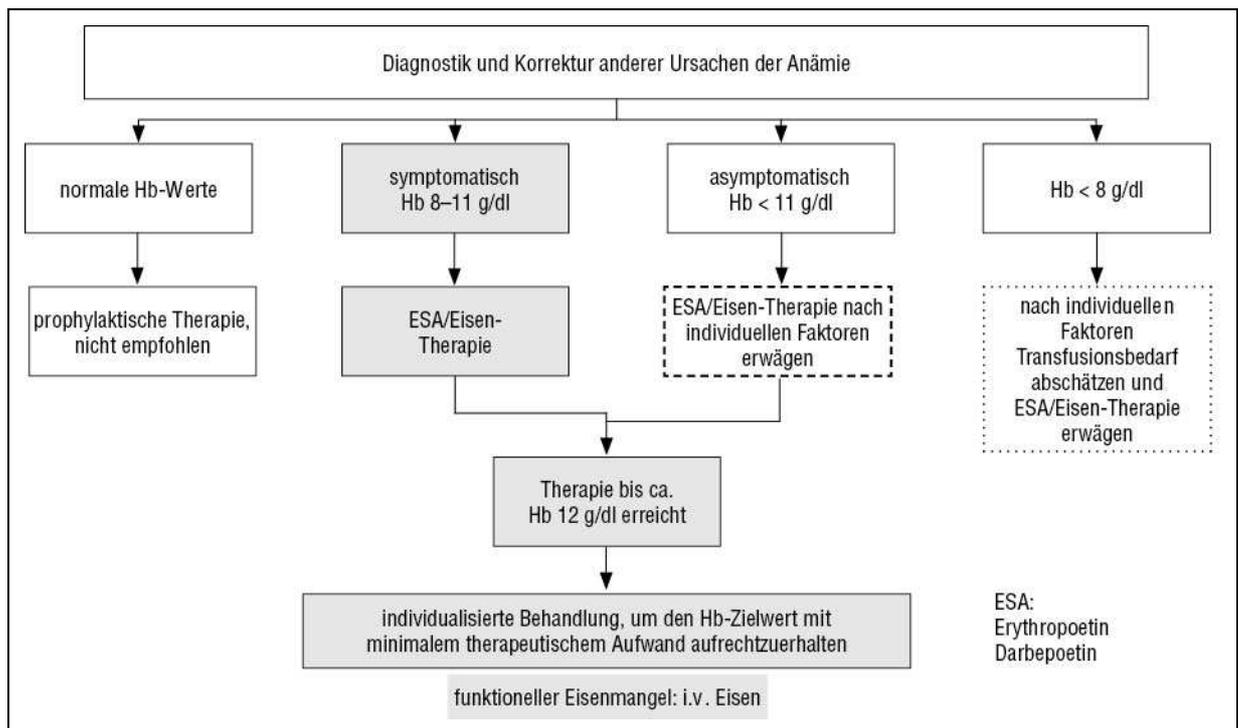
## e.) Anämie nach Chemotherapie, Therapie mit Erythropoese stimulierenden Agenzien (ESA), siehe Abbildung 7 (Aapro, M et al. 2008; Rizzo, JD et al. 2010)

Bei Tumorpatienten, die mit Chemotherapie behandelt werden, kann eine Behandlung mit Erythropoese stimulierenden Agenzien (ESA) wie Erythropoetin oder Darbepoetin ab einem Hb-Level von < 10 g/dl initiiert werden. Bis die Behandlung beendet wird, sollte der Hb-Level möglichst bei 12 g/dl liegen und die Patienten sollten eine Besserung der Symptomatik bemerken. Ein Hb-Wert von 12 g/dl darf nicht überschritten werden. ESA dürfen nur innerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt werden, da andernfalls Risiken bei bestimmten Patientengruppen bestehen.

Das Risiko für Thrombosen ist unter Therapie mit Erythropoese stimulierenden Agenzien um den Faktor 1,6 erhöht.

Häufig liegt auch ein funktioneller Eisenmangel vor. Die Wirksamkeit der ESA-Therapie kann dann durch die zusätzliche intravenöse Eisentherapie verbessert werden (Eisensubstitution s.o. (Aapro, M et al. 2008; Rizzo, JD et al. 2010)).

Bei Patienten mit normalem oder nahezu normalem Hb-Wert zu Beginn einer Chemotherapie und/oder Radiotherapiebehandlung wird die prophylaktische Behandlung mit ESA zur Prävention einer Anämie nicht empfohlen.



**Abbildung 7: Aktualisierter Algorithmus der EORTC zur Anämietherapie bei Chemotherapie (Aapro, M et al. 2008; Rizzo, JD et al. 2010).**

f.) Weitere Anämieursachen

Die mannigfaltigen weiteren möglichen Ursachen einer Anämie sollen in Kooperation mit Internisten (Hämatologen) diagnostiziert und behandelt werden.

## Literatur

- Aapro M, Link H. Update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents (ESAs). *The Oncologist* 2008;13 Suppl. 3:33-36.
- Baillie GR, Horl WH, Verhoef JJ. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung*. 2011;61:267-275.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Rowena N, Gary H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:4189-4198.
- Bodey G. P., Buckley M., Sathe Y. S., Freireich E. J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-340.
- Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 2010;116:2897-2907.
- Cochrane: Markes M., Brockow T., Resch K.L. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4. Art. No.: CD005001).

- Crawford J. NCCN, editor. NCCN® Practice Guidelines in Oncology - v.1.2011; Myeloid Growth Factors. National Comprehensive Cancer Network 2011. 18-7-2011.
- Elting L. S., Rubenstein E. B., Rolston K. V., Bodey G. P. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25(2):247-259.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif I. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-853.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:427-431.
- Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten. *Schweiz. Med Wochenschr.* 1970;100:301-303.
- Green M. D., Koelbl H., Baselga J., Galid A., Guillem V., Gascon P., Siena S., Lalisang R. I., Samonigg H., Clemens M. R., Zani V., Liang B. C., Renwick J., Piccart M. J. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14(1):29-35.
- Holmes F. A., O'Shaughnessy J. A., Vukelja S., Jones S. E., Shogan J., Savin M., Glaspy J., Moore M., Meza L., Wiznitzer I., Neumann T. A., Hill L. R., Liang B. C. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):727-731.
- Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A:11S-26S.
- Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J., Cosler L. E., Lyman G. H. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106(10):2258-2266.
- Link H., Bohme A., Cornely O. A., Hoffken K., Kellner O., Kern W. V., Mahlberg R., Maschmeyer G., Nowrousian M. R., Ostermann H., Ruhnke M., Sezer O., Schiel X., Wilhelm M., Auner H. W. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:S105-S117.
- Link, H., Buchheidt, D., Maschmeyer, G., Böhme, A., Mahlberg, R., Mousset, S., Ostermann, H., Penack, O., Silling, G., Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Paul Ehrlicher Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), AG Supportivmaßnahmen in der Onkologie der Dt. Krebsgesellschaft e.V. (ASO), and Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMyKG). Infektionen bei Neutropenie - Diagnostik und Therapie 2006 -Empfehlungen für die Praxis. 14-7-2006.
- Link H., Maschmeyer G., Meyer P., Hiddemann W., Stille W., Helmerking M., Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69(5):231-243.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P., Krzakowski M., Nortier J., Olmi P., Schneider M., Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15):2293-2306.
- Martin M., Lluch A., Segui M. A., Ruiz A., Ramos M., Adrover E., Rodriguez-Lescure A., Grosse R., Calvo L., Fernandez-Chacon C., Roset M., Anton A., Isla D., del Prado P. M., Iglesias L., Zaluski J., Arcusa A., Lopez-Vega J. M., Munoz M., Mel J. R. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17(8):1205-1212.
- Miller C. B., Jones R. J., Piantadosi S., Abeloff M. D., Spivak J. L. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322(24):1689-1692.

- Mortensen FV, Jensen LS, Sorensen HT, Pedersen L. Cause-specific mortality associated with leukoreduced, buffy coat-depleted, or no blood transfusion after elective surgery for colorectal cancer: a posttrial 15-year follow-up study. *Transfusion*. 2011;51:259-263.
- NCI-CTCAE. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4. online: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> 2010.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996-5010.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D, On behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology* 2010;21:v232-v243.
- Schiel X., Link H., Maschmeyer G., Glass B., Cornely O. A., Buchheidt D., Wilhelm M., Silling G., Helmerking M., Hiddemann W., Ostermann H., Hentrich M. A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 2006; 34(3):118-126.
- Smith T. J., Khatcheressian J., Lyman G. H., Ozer H., Armitage J. O., Balducci L., Bennett C. L., Cantor S. B., Crawford J., Cross S. J., Demetri G., Desch C. E., Pizzo P. A., Schiffer C. A., Schwartzberg L., Somerfield M. R., Somlo G., Wade J. C., Wade J. L., Winn R. J., Wozniak A. J., Wolff A. C. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3187-3205.
- Tipton J. M., McDaniel R. W., Barbour L., Johnston M. P., Kayne M., LeRoy P., Ripple M. L. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11(1):69-78.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-3417.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood Still Kills: Six Strategies to Further Reduce Allogeneic Blood Transfusion-Related Mortality. *Transfusion Medicine Reviews* 2010;24:77-124.
- Vogel C. L., Wojtukiewicz M. Z., Carroll R. R., Tjulandin S. A., Barajas-Figueroa L. J., Wiens B. L., Neumann T. A., Schwartzberg L. S. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1178-1184.
- Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10):1011-1023.
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Bundesärztekammer, editor. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, zuletzt geändert 10.1.2011. Bundesärztekammer 2011:1-392. 8-1-2011. [http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_Gesamtdokument-deutsch\\_07032011.pdf](http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf)
- Yazdanbakhsh K, Bao W, Zhong H. Immunoregulatory Effects of Stored Red Blood Cells. *ASH Education Program Book* 2011;2011:466-469.

## 6.4. Rehabilitation

Die multimodale Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom kann zu somatischen und psychosozialen Folgestörungen führen, die Funktionseinbußen im Sinne von Teilhabestörungen am Alltagsleben zur Folge haben. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen zur Verringerung bzw. Beseitigung von Funktionsstörungen stehen Betroffenen gemäß SGB IX dann zur Verfügung, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit vorliegen sowie eine positive Rehabilitationsprognose gegeben werden kann. Zur Beurteilung der Funktionsstörungen dient die ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit).

Die Leistungen zur Teilhabe umfassen gem. § 4 SGB IX Sozialleistungen (d.h. in diesem Zusammenhang insbesondere die Leistungen der medizinischen Rehabilitation), um unabhängig von der Ursache der Behinderung

- die Behinderung abzuwenden, zu beseitigen, Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern,
- Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit zu vermeiden,
- die Teilhabe am Arbeitsleben entsprechend den Neigungen und Fähigkeiten zu sichern,
- die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern, um die selbstständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen bzw. zu erleichtern.

Die Kostenträger für Rehabilitationsmaßnahmen sind insbesondere die gesetzlichen Krankenkassen, die Träger der gesetzlichen Rentenversicherung und die Sozialverwaltung. Nach § 19 SGB IX kann Rehabilitation unter Berücksichtigung der persönlichen Umstände in stationärer oder ambulanter Form erbracht werden. Zu den Leistungen der medizinischen Rehabilitation zählen gem. § 26 SGB IX die ärztliche und pflegerische Behandlung, die Arzneimitteltherapie, Physiotherapie und Anwendung von Hilfsmitteln, funktionelle Ergotherapie und psychosoziale Angebote.

Zur medizinischen Rehabilitation von Patientinnen mit Mammakarzinom wurden durch die Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV Bund 2009) Reha-Therapiestandards erstellt, in der evidenzbasierte Therapiemodule zusammengefasst sind (siehe <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>).

Reha-1	Rehabilitationsmaßnahmen
	Die Tumorerkrankung und deren Therapie durch Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie können zu Störungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.
<b>GCP</b>	(DRV Bund 2009)

<b>Reha-2</b>	<b>Kraft- und Ausdauertraining</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Krafttraining allein oder in Kombination mit Ausdauertraining in der Reha-Phase eignet sich zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cheema, B et al. 2008)

<b>Reha-3</b>	<b>Bewegungsprogramme</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bewegungsprogramme sind geeignet, eine Fatigue (Müdigkeit) aufgrund einer Krebserkrankung zu reduzieren.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Cramp, F et al. 2008)

<b>Reha-4</b>	<b>Physiotherapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine postoperative Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll frühzeitig beginnen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Chan, DN et al. 2010; Cochrane: McNeely, ML et al. 2010)

<b>Reha-5</b>	<b>Lymphödeme</b>
	Bei Lymphödemem ist die kombinierte Physiotherapie (Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbandagen) eine geeignete Behandlungsmethode.
<b>GCP</b>	(Devoogdt, N et al. 2010)

Die Rehabilitation von Patientinnen nach Mammakarzinom (AHB) folgt einem interdisziplinären und multimodalen Ansatz, der von somatischen und psychosozialen Elementen getragen wird (s. auch Kap. 6.2.2 Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen).

Der Antrag auf Durchführung einer onkologischen Rehabilitation wird in der Regel bei der gesetzlichen Kranken- oder Rentenversicherung gestellt. Die gesetzliche Krankenversicherung trägt die Kosten für ihre Versicherten (§ 40 SGB V). Die Rentenversicherungsträger erbringen onkologischen Rehabilitationsleistungen für ihre

Versicherten (nach § 15 SGB VI) sowie für Versicherte, Bezieher einer Rente und deren Angehörige (§ 31 Abs. 1 Nr. 3 SGB VI). Direkt nach Abschluss der Primärtherapie erfolgt die Antragstellung über den Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik, ansonsten über den behandelnden Arzt. Eine Wiederholung der medizinischen Rehabilitation ist dann möglich, wenn durch die Erkrankung selbst bzw. die Tumorthherapie gravierende Funktionsstörungen fortbestehen.

Nach Durchführung der onkologischen Rehabilitation (siehe oben) erfolgt eine sozialmedizinische Beurteilung des Rehabilitanden. Dabei wird anhand fortbestehender Funktionsdefizite und vorhandener Ressourcen eingeschätzt, welche Einschränkungen bzw. Möglichkeiten der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben/am Erwerbsleben sich für die betroffene Person ergeben und durch welche Maßnahmen Einschränkungen ggf. entgegengewirkt werden kann. Auf der Grundlage sozialmedizinischer Beurteilungen werden oft weitere Leistungsentscheidungen durch die Sozialleistungsträger getroffen und Leistungen erbracht. Das können z. B. Hilfen zur beruflichen Förderung, unterhaltssichernde Maßnahmen (Erwerbsminderungsrenten) oder auch Maßnahmen der Sekundär- und Tertiärprävention sein.

## Literatur

- Chan D. N., Lui L. Y., So W. K. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *J Adv Nurs* 2010; 66(9):1902-1914.
- Cheema B., Gaul C. A., Lane K., Fiatarone Singh M. A. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1):9-26.
- Cochrane: Cramp F., Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
- Cochrane: McNeely M. L., Campbell K., Ospina M., Rowe B. H., Dabbs K., Klassen T. P., Mackey J., Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.
- Devoogdt N., Van Kampen M., Geraerts I., Coremans T., Christiaens M. R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1):3-9.
- DRV Bund. Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Therapiestandards Brustkrebs. Leitlinie für die medizinische Rehabilitation der Rentenversicherung. 2009.

## 6.5. Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung

### 6.5.1. Ziele

Die Nachsorge im engeren Sinne umfasst die strukturierten Untersuchungen zum lokoregionalen bzw. intramammären Rezidiv und zum kontralateralen Mammakarzinom, Untersuchungen auf Fernmetastasen und die Begleitung bei Langzeittherapien mit Diagnostik und Therapie von Folge- und Nebenwirkungen. Sie beginnt aufgrund der Variation der Therapieschemata im Anschluss an den Abschluss der primären lokoregionären Therapie (Khatcheressian, JL et al. 2006).

Im Rahmen der Nachsorge werden Patientinnen mit völlig unterschiedlicher Ausgangslage betreut. Hierzu gehören zum Beispiel Patientinnen nach neoadjuvanter beziehungsweise adjuvanter Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, endokriner Systemtherapie oder komplementären und alternativen Therapieverfahren (CAM). Darüber hinaus zählen hierzu auch Patientinnen, die im Rahmen von Studien behandelt worden sind. Patientinnen, die eine Bestrahlung erhielten, sind regelmäßig und gezielt auf radiogene Spätfolgen zu untersuchen.

Notwendig wäre eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge. Während die Therapieentscheidungen nach Risikoklassifikationen (TNM-Stadium, Steroidhormonrezeptoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Alter etc.) geführt werden, so bestehen keine größeren validen Studien, die eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge untersucht haben. Überlebensvergleiche der verschiedenen Tumorstadien zeigen, dass die Überlebensraten stadienabhängig sind, sodass eine stadienadaptierte Risikostratifizierung erfolgen könnte. Kriterien zur Modifikation der bis dato etablierten strukturierten Nachsorge gibt es nicht. Somit werden Patientinnen mit hohem lokoregionären Rezidivrisiko und Risiko zur Fernmetastasierung in identischer Weise im Rahmen der strukturierten Nachsorge begleitet und behandelt wie jene mit einem niedrigen Rezidivrisiko.

Gleichzeitig zeigt sich auch, dass eine zeitliche Begrenzung der Nachsorge auf einen Zeitraum von 5 Jahren bei den unterschiedlichen Risikokonstellationen der Patientinnen nicht ausreichend ist. Somit ist auch ohne direkte Studienfundierung der Zeitrahmen der Nachsorge von derzeit 5 Jahren auf einen Zeitraum von 10 Jahren erweitert worden (Saphner, T et al. 1996).

Neue prospektive randomisierte Studien unter Berücksichtigung verschiedener Risikokonstellationen, adaptierter Nachsorgeschemata oder Integration neuerer Diagnosemethoden liegen nicht vor. Das durch prospektive randomisierte Studien unterstützte aktuell praktizierte Nachsorgekonzept ist als Orientierung zu sehen, wobei dieses aber aufgrund der Symptomatik an die individuelle Situation der betroffenen Frau angepasst werden sollte.

<b>Nach-1</b>	<b>Nachsorge zum Mammakarzinom</b>
	Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokoregionären Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik zur Erkennung eines lokoregionären Rezidivs. Bei auffälligem Befund ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Rojas, MP et al. 2005; Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997; Hurria, A et al. 2003; Khatcheressian, JL et al. 2006; NBOCC 2010; Palli, D et al. 1999; Pestalozzi, BC et al. 2005; Rosselli, DT et al. 1994)

Im Gegensatz zur Situation beim metastasierten Mammakarzinom haben Betroffene mit einem intramammären oder lokoregionalen Rezidiv eine kurative Therapiechance.

Für die Früherkennung von Fernmetastasen und deren Behandlung liegen keine größeren prospektiven randomisierten Studien vor, die einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt haben. Unterschieden werden muss hier zusätzlich zwischen Betroffenen, die unter einer laufenden Langzeittherapie, und denen, die nach einem therapiefreien Intervall eine Metastasierung bekommen haben (Palli, D et al. 1999; Rosselli, DT et al. 1994).

Die Basis der Nachsorge ist die Zuwendung und das Gespräch. Zentrale Anliegen sind der Abbau von Ängsten und die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin. In Ergänzung erfolgt eine körperliche Untersuchung, die insbesondere auch den Lokalbefund und die kontralaterale Mamma mit einschließt. Die Aufforderung zur Teilnahme an den empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen insbesondere auch im Genitalbereich sollte erfolgen (Khatcheressian, JL et al. 2006).

<b>Nach-2</b>	<b>Interdisziplinäre Betreuung und Begleitung</b>
	Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenschwestern, Breast Care Nurses u. a. m. mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln.
<b>GCP</b>	(NBOCC 2010; Selby, P et al. 1996)

### 6.5.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder Axilladisektion lässt sich meist durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie der Lymphabflussgebiete ist deshalb zentraler Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen (Dalberg, K et al. 1998). Lokale/lokoregionale beziehungsweise intramammäre Rezidive bei brusterhaltend operierten Betroffenen sind in der Mehrzahl kurativ behandelbar. Sie sollten deshalb so früh wie möglich

diagnostiziert werden. Inhalte der Nachsorge sind deshalb die mindestens 1 x jährliche Durchführung einer Mammographie sowie, nach Möglichkeit, eine ergänzende Mammasonographie der betroffenen Brust.

<b>Nach-3</b>	<b>Apparative Diagnostik nach BET</b>
	Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist zur Rezidivdiagnostik die regelmäßig vorzunehmende apparative Diagnostik (Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.
<b>GCP</b>	(Grunfeld, E et al. 2002; Khatcheressian, JL et al. 2006; Loprinzi, CL 2004)

Der Zeitpunkt des Beginns der Mammographie im Rahmen der Nachsorge ist unter anderem auch von der Art der Bestrahlung (z. B. intraoperative Bestrahlung, postoperative Brachytherapie etc.) und vom Lokalbefund der Brust abhängig zu machen.

Da sich die Narbenregion postoperativ häufig verändert und die Differenzialdiagnose zwischen narbigen Veränderungen und Rezidiv schwierig ist, können in den ersten 3 Jahren nach der Operation die Mammographie und Sonographie der betroffenen Seite auch in kürzeren Abständen notwendig werden (Haffty, BG et al. 1991). Bei schwer zu beurteilenden Befunden (Narbe, DD Rezidiv) ist eine MRT zur weiterführenden Diagnostik notwendig (Mueller, RD et al. 1998; Viehweg, P et al. 1998). Die Patientin mit Mammakarzinom sollte deshalb nicht in das Mammographie-Screening mit 2-jährigem Untersuchungsintervall integriert werden.

Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein starker Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom. Die kontralaterale Brust und Axilla ist bei jeder Nachsorgeuntersuchung abzutasten und Sonographiekontrollen sind durchzuführen. Mammographiekontrollen und Sonographie sind durchzuführen (Kollias, J et al. 2000). Die Durchführung von MRT-Untersuchungen kann bei Hochrisikopatientinnen zusätzliche Informationen liefern (Kollias, J et al. 2000; Kuhl, C et al. 2010).

<b>Nach-4</b>	<b>Mammographiekontrollen</b>
	Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen (ggf. ergänzt durch Mammasonographie) der kontralateralen Brust durchzuführen.
<b>GCP</b>	(Geller, BM et al. 2003; Johnson, RC et al. 2000; Jubelirer, SJ 1998; Kollias, J et al. 2000)

### 6.5.3. Untersuchung auf Metastasen

Die 3 häufigsten Metastasierungsorte bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Lunge, die Leber und die Knochen. Im Rahmen der Primärtherapie ist stadienabhängig eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgt. Die derzeit vorliegenden prospektiven randomisierten Studien haben gezeigt, dass eine intensivierete Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt (Palli, D et al. 1999; Rosselli, DT et al. 1994), sondern das rezidivfreie Überleben verkürzt. Die betreffenden Studien wurden allerdings vor so langer Zeit durchgeführt, dass derzeit vor dem Hintergrund neuer Therapieverfahren nicht eingeschätzt werden kann, ob heute ein entsprechender Überlebensvorteil erzielt werden kann. Prospektive randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder zur Integration von Verfahren wie PET, SPECT/CT, kurzfristigen Tumormarkerkontrollen, Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen, Risikobestimmung nach Genchips oder Tissue Micro Arrays u. a. m. liegen derzeit nicht vor. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom symptombedingt zwischen den Intervallen der Nachsorgebesuche entdeckt werden können. Deshalb ist es umso wichtiger, die Betroffene auf die Selbstbeobachtung von persistierenden Symptomen beziehungsweise die Selbstuntersuchung der operierten Region hinzuweisen.

Nach-5	Intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine intensivierete apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigraphie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Aguiar-Bujanda, D et al. 2004; Bornhak, S et al. 2007; Cochrane: Rojas, MP et al. 2000; Cochrane: Rojas, MP et al. 2005; GIVIO Investigators 1994; Hayes, DF 2007; NBOCC 2010)

### 6.5.4. Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien

Mit den Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge soll unter anderem auch der Erfolg der Primärtherapie überprüft und dokumentiert werden. Als oberstes Prinzip gilt, dazu beizutragen, Patientinnen die Angst vor einer Wiederkehr der Erkrankung zu nehmen. Bei günstiger Tumorkonstellation (pT1 N0 M0) beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über 90 %.

Therapiefolgen und Toxizitäten von lokalen Therapien wie Operation und Bestrahlung und von systemischen Therapien wie Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, endokriner Therapie, osteonkologischer Therapie oder komplementären und alternativen Methoden (CAM) können erkannt und ggf. behandelt werden. Weil zunehmend mehr Mammakarzinompatientinnen kurativ behandelt werden, die notwendigen Therapien aber über einen längeren Zeitraum erfolgen, nehmen die Begleitung bei Langzeittherapien sowie die Behandlung von Begleiterscheinungen oder Spätfolgen einen zunehmend größeren Stellenwert ein. Wichtig ist es, zwischen Früh-

und Spätfolgen, zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen und zwischen Langzeitnebenwirkungen von bereits abgeschlossenen Therapien beziehungsweise akuten Nebenwirkungen von aktuellen Therapien zu unterscheiden.

Die Betroffene sollte über therapiespezifische Kurz- und Langzeitnebenwirkungen bzw. Spätfolgen aufgeklärt, ggf. gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen ihr empfohlen, beziehungsweise bei ihr durchgeführt werden.

Lokale Therapienebenwirkungen sind v. a. Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen an der Brustwand beziehungsweise in der Brust bei brusterhaltender Therapie, Bewegungseinschränkungen und ein Lymphödem (Brennan, MJ 1992).

Folgen (Akut- und Spättoxizität) der systemischen medikamentösen Therapie können eine Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Alopezie, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Pulmotoxizität, Kardiotoxizität, Infektionen, thromboembolische Ereignisse sowie Osteoporose, Sterilität, das klimakterische Syndrom, das Auftreten von Zweitkarzinomen, kognitive Störung und anderes mehr sein (Hayes, DF 2007).

Eine vollständige Darstellung aller Problembereiche ist nicht möglich, sodass nur die häufigsten dargestellt werden:

#### 6.5.4.1. Lymphödem

Das sekundäre Lymphödem des Armes bei Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von 20–30 % ein häufiges Problem nach axillärer Dissektion (Khatcheressian, JL et al. 2006; Saphner, T et al. 1996). Aufgrund des Routineeinsatzes der Sentinel-Lymphknotenexzision ist das Lymphödem jedoch deutlich seltener geworden. Die Morbidität umfasst funktionelle Einschränkungen, Umfangszunahme und damit assoziierte Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

Nach-6	Aufklärung über Lymphödeme
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Armer, J et al. 2004; Bani, HA et al. 2007; Francis, WP et al. 2006; Golshan, M et al. 2003; Hamner, JB et al. 2007; Harris, SR et al. 2001; Hayes, S et al. 2005; Moseley, AL et al. 2007; NICE 2009; Sanjuan, A et al. 2005; Torrenga, H et al. 2004)

Die Haupteinflussfaktoren sind:

- das Ausmaß des operativen Eingriffs in der Achselhöhle; die Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert signifikant mit dem Auftreten eines Lymphödems ( $p < 0,001$ ) (Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997) RR 1,11 (95 % CI 1,05–1,18) pro entferntem Lymphknoten (Selby, P et al. 1996)
- die Bestrahlung des axillären Lymphabflussgebietes (RR 1,35; 95 % CI 1,00–1,83).

3 randomisierte Studien belegen den individuellen Benefit der Morbiditätsreduktion bei reduzierter chirurgischer Radikalität durch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN): absolute Risikoreduktion für den Sensibilitätsverlust 8 % (5 % SLN versus 11 % ALND), für Arm-Lymphödem-Symptomatik 20 % (11 % SLN versus 31 % ALND) (Clark, B et al. 2005; Kokke, MC et al. 2005; Mansel, RE et al. 2006; Purushotham, AD et al. 2005).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen eine primäre Prophylaxe eines Arm-Lymphödems. Diese Patientinnen sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den/die betreuende/n Facharzt/Fachärztin, ggf. Hausarzt/Hausärztin aufsuchen.

Eine primäre Prophylaxe des Lymphödems durch Lymphdrainagen bei asymptomatischen Patientinnen wird nicht empfohlen.

Krankengymnastische Übungen können die Beweglichkeit des Armes verbessern (Cochrane: McNeely, ML et al. 2010; Devoogdt, N et al. 2010; Schmitz, KH et al. 2009).

#### 6.5.4.2. **Kardiotoxizität**

Kardiotoxizität ist beim Einsatz von Anthrazyklinen und Trastuzumab zu berücksichtigen (Bonnetterre, J et al. 2004). Die simultane Kombination beider Substanzklassen erhöht das Risiko signifikant und wird nicht empfohlen. Prädispositionsfaktoren sind Alter, Adipositas, vorbestehende Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Zustand nach Myokarditis oder Infarkt sowie linksseitiger Bestrahlung. Bei Entwicklung von akuten und chronischen Myopathien mit Herzinsuffizienz wird zwischen der akuten und subakuten dosisunabhängigen Frühform, der chronischen Form (innerhalb eines Jahres) und der Spätform unterschieden. Das Ausmaß erstreckt sich von einer Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bis hin zur klinisch relevanten Herzinsuffizienz (CHF). Allgemeine Leistungsverminderung oder Reduktion der körperlichen Belastungsfähigkeit der Betroffenen sollten unbedingt abgeklärt werden. Die frühzeitige Abklärung einer kardialen Schädigung ist notwendig, um entsprechende supportive Maßnahmen wie die gezielte Therapie der Herzinsuffizienz etc. einzuleiten, die Lebensqualität der Patientin zu verbessern und die Lebensprognose nicht zu verschlechtern (Jensen, BV 2006; Perez, EA et al. 2004; Tan-Chiu, E et al. 2005).

#### 6.5.4.3. **Leukämie**

Leukämie ist das häufigste chemotherapieinduzierte Zweitmalignom. Das höchste Risiko für sekundäre Leukämien besteht in den ersten zehn Jahren. Die häufigste Art der Leukämie ist die akute myeloische Leukämie beim Einsatz von Anthrazyklinen (Le Deley, MC et al. 2007; Smith, RE 2003).

#### 6.5.4.4. **Klimakterisches Syndrom**

Das klimakterische Syndrom umfasst das vegetative (Hitzewallung, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardien etc.), das psychische (Schlaflosigkeit, Depression, Verlassenheitsängste, neurotisches Verhalten, Reizbarkeit, Nervosität,

Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche etc.) und das organische klimakterische Syndrom (Organinvolution, Stoffwechselveränderungen etc.) (Stearns, V et al. 2002). Diese physiologischen Veränderungen können durch die Therapien beziehungsweise durch therapiespezifische Nebenwirkungen verstärkt werden. Zu diesen gehören unter anderem vaginale Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Muskel- und Gelenkschmerzen, trockene Schleimhäute etc. Das klimakterische Syndrom kann bei prä-/perimenopausalen Patientinnen induziert beziehungsweise bei postmenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise endokrine Systemtherapie ausgelöst und verstärkt werden (Mom, CH et al. 2006).

Das Empfinden der Symptome ist subjektiv unterschiedlich und hängt unter anderem ab vom Einsetzen und der Zeitdauer der Amenorrhö beziehungsweise der Zeitdauer der Therapie insbesondere der endokrinen Therapie. Die Behandlung der Symptome des klimakterischen Syndroms ist symptomorientiert. Eine Hormontherapie nach Brustkrebs ist kontraindiziert. Daher kann sie nur in extremen Ausnahmefällen, mit größter Zurückhaltung diskutiert und nur bei gravierender Beeinträchtigung der Lebensqualität erwogen werden. Bei hormonrezeptorpositiven Brustkrebspatientinnen ist die Hormontherapie bei der derzeitigen Datenlage kontraindiziert (Pritchard, KI et al. 2002; S3 Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause 2010).

#### 6.5.4.5. **Thromboembolische Ereignisse**

Thromboembolische Ereignisse können im Rahmen der Primärtherapie als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Häufig sind sie Hinweise auf ein ausgedehnteres Tumorgeschehen beziehungsweise eine Metastasierung (Caine, GJ et al. 2003). Bei endokrinen Systemtherapien sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere im Rahmen der Langzeittherapien, möglich (Gail, MH et al. 1999). Die Diagnostik und Therapie der Thrombose beziehungsweise der Lungenarterienembolie und deren Prophylaxe sind in interdisziplinären S2- beziehungsweise S3-Leitlinien anderer Fachgesellschaften festgelegt (AWMF 065/002).

#### 6.5.4.6. **Osteoporose**

Einer der Hauptfaktoren zur Regulation des Knochenstoffwechsels sind Östrogene. Physiologisch ist die Reduktion der Knochensubstanz mit Beginn der Menopause. Therapiebedingt kann dies durch Auslösen der vorzeitigen Menopause bei prämenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise endokrine Systemtherapie oder bei postmenopausalen Patientinnen durch den Einsatz von Aromataseinhibitoren verstärkt werden. Bei Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung einer Osteoporose oder bei bekannter Osteoporose sollte eine entsprechende Medikation empfohlen werden, bei noch nicht Erkrankten sollte auf Verhaltensmaßnahmen wie zum Beispiel körperliche Betätigung, Modifikation der Ernährung beziehungsweise Substitution mit Vitamin D und Kalzium hingewiesen werden (Hayes, DF 2007; Hillner, BE et al. 2003; Winer, EP et al. 2005). Die ausführliche Aufklärung über osteoonkologische Medikationsmöglichkeiten sollte erfolgen.

**6.5.4.7. Fatigue**

Patientinnen mit chronischem Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom (Fatigue) nach Behandlung eines Mammakarzinoms sollen über körperliche Trainingsstrategien und psychosoziale Hilfen informiert werden (Cochrane: Edmonds, M et al. 2004; Servaes, P et al. 2002).

**6.5.4.8. Reproduktion**

Prämenopausale Brustkrebspatientinnen mit Kinderwunsch sollten, nach erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie eines Mammakarzinoms, über die Möglichkeiten der weiteren Familienplanung aufgeklärt werden (Avrette et al. 1999; Petrek et al. 2003). Die ursprünglich antizipierte Erhöhung des Rezidivrisikos durch die endokrinen Veränderungen während der Schwangerschaft hat sich bislang in keiner Studie bestätigt (Velentgas, P et al. 1999). Der in einigen Studien allerdings postulierte Überlebensvorteil von Patientinnen, die in den Jahren nach erfolgreicher Behandlung eines Brustkrebses schwanger wurden, beruht vermutlich auf einem ‚healthy mother effect‘ (Petrek, J et al. 2003; Sankila, R et al. 1994). Grundsätzlich gilt, dass die Entscheidung für oder gegen die Realisierung des Kinderwunschs nach Abschluss der Primärtherapie eines Mammakarzinoms persönlichen Überlegungen der Lebensführungen und weniger vagen medizinischen Hypothesen folgen sollte.

Besteht eine Indikation zur Schwangerschaftsverhütung, entweder aus medizinischen Gründen, wie zum Beispiel im Rahmen einer endokrinen Therapie oder aufgrund der persönlichen Lebensführung, sollte diese in der Regel nicht hormonell durchgeführt werden. Die Risiken einer hormonellen Kontrazeption sind sorgfältig abzuwägen.

**6.5.5. Häufigkeit der Nachuntersuchungen**

Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Aufgrund der Tumorbiologie des Mammakarzinoms ist eine Nachsorgephase von mindestens zehn Jahren zu berücksichtigen (Donnelly, J et al. 2001; Khatcheressian, JL et al. 2006).

Eine Patientin mit Mammakarzinom kann nicht mehr in das normale Screening übernommen werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach größerem Abstand von der Operation in Abhängigkeit vom Risiko die Nachsorgeintervalle zu verlängern und ggf. auch die Bildgebung in größeren Abständen durchzuführen.

Nach-7	Nachsorgeintervalle
	Die Nachsorgeuntersuchungen sollen in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.
<b>GCP</b>	(Khatcheressian, JL et al. 2006)

**Tabelle 11: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom.**

Jahre nach Primärtherapie	Nachsorge		Früherkennung
	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr	6 und weitere Jahre
Anamnese Körperliche Untersuchung Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie und Mammasonographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

**Tabelle 12: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom –  
Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie.**

Jahre nach Primärtherapie	1.-3. Jahr	4. + 5. Jahr
Ipsilaterale Brust (BET): Mammographie, Mammasonographie Mastektomie: Sonographie	mindestens einmal jährlich	jährlich
Kontralaterale Brust: Mammographie, ggf. Sonographie	jährlich	jährlich

Bei niedrigem Rückfallrisiko kann nach 5 Jahren Nachsorge die Patientin im Rahmen des Screenings (in 2-jährigen Abständen) weiterkontrolliert werden. Bei Patientinnen < 50 Jahren und > 70 Jahren sowie bei höherem Risiko wird die Nachsorge entsprechend der oben dargestellten Tabelle in jährlichen Abständen fortgeführt.

Im Rahmen der Nachsorge sprechen Patientinnen häufig die intensiverte Nachsorge an bzw. fordern diese. Sie erwarten detaillierte Informationen über das eigene Risiko und möchten diesem mit der Intensivierung von Nachsorgeuntersuchungen nachkommen (Renton, JP et al. 2002). Es zeigt sich, dass der Glaube an die Effektivität der Nachsorgeuntersuchungen hoch und häufig unrealistisch ist (Renton, JP et al. 2002).

Mehr als zwei Drittel der Patientinnen glauben, dass die frühe Diagnose einer Metastasierung und der damit verbundene frühere Einsatz einer Therapie eher zur Heilung führen. Die meisten Patientinnen wünschen sich somit zusätzliche diagnostische Maßnahmen. Ca. 50 % der Patientinnen präferieren darüber hinaus ein zeitlich nicht begrenztes, lebenslanges Follow-up (Renton, JP et al. 2002). Demgegenüber steht, dass die jährliche Nutzung der Mammographie nach der Primäroperation tatsächlich nur von 67 % der Patientinnen wahrgenommen wird (Doubeni, CA et al. 2006; Grunfeld, E et al. 2002; Hollowell, K et al. 2010; Katz, ML et al. 2009). Während im ersten Jahr der Nachsorge noch 80 % der Patientinnen eine Mammographie durchführen lassen, sind es im fünften Jahr der Nachsorge nur noch 63 %. Nur 33 % der Patientinnen nutzen eine Mammographie in jedem der ersten fünf

Jahre nach der Operation (Doubeni, CA et al. 2006). Da die Rezidiverkennung zentrale Aufgabe der Nachsorge ist, besteht somit die Notwendigkeit, Patientinnen gezielt darüber zu informieren, die etablierten Untersuchungsmaßnahmen (s.o.) in den empfohlenen Intervallen zu nutzen.

<b>Nach-8</b>	<b>Körperliche Aktivität</b>
	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität (> 2-3 h/Woche) und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) im Rahmen der Nachsorge motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden.
<b>GCP</b>	(Grunfeld, E et al. 2005; Hauner D. et al. 2011; Voskuil, DW et al. 2010)

Die Nachsorge sollte sich nicht nur auf die Detektion eines Erkrankungsrückfalls, sondern auch auf die generelle Gesundheitserhaltung mit Schulung und Beratung konzentrieren. Hierzu gehört die Information über Lebensführung, z. B. Bewegung und Ernährung, insbesondere bei Adipositas mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Das steigende Körpergewicht steht in Relation zur Mortalität infolge einer Mammakarzinomerkrankung (Calle, EE et al. 2003). In retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu einem BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ein signifikant um 46 % höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung innerhalb der ersten zehn Jahre und ein 38 % erhöhtes Risiko für Tod infolge des Mammakarzinoms nach zehn Jahren und mehr nach Primärdiagnose aufweisen (Ewertz, M et al. 2011). Der Erhalt der physischen Aktivität als auch des Körpergewichts im Normalbereich führt zur signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, weniger Fatigue und einer höheren körperlichen Funktion (Voskuil, DW et al. 2010). Es gibt Hinweise, dass durch regelmäßige sportliche Aktivität ein Überlebensvorteil erzielt werden kann (Friedenreich, CM et al. 2009). Ein verbessertes Outcome infolge aktiver Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge konnte allerdings bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen werden.

<b>Nach-9</b>	<b>Motivation der Patientin</b>
	Essenzieller Bestandteil der Nachsorge ist die stetige Motivation der Patientin zur regelmäßigen Einnahme der zur adjuvanten Therapie verordneten Medikamente, insbesondere der endokrinen Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer). Die Patientin ist eingehend nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie zu befragen. Beschwerden sind mit geeigneten Maßnahmen zu behandeln.
<b>GCP</b>	

Die endokrinen Therapien in der adjuvanten Situation der Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer) sind hochwirksam. Nachteil ist, dass diese Präparate mindestens fünf Jahre

kontinuierlich eingenommen werden müssen. Da diese Therapien einerseits Nebenwirkungen aufweisen, andererseits die Notwendigkeit der langfristigen kontinuierlichen Einnahme von den Patientinnen nicht adäquat akzeptiert wird, ist die langfristige Compliance für diese Therapie nicht ausreichend. Nach dem ersten Jahr der Einnahme setzen 40–50 % der Patientinnen das verordnete Präparat ab. Dadurch vermindern sich die krankheitsfreien und Überlebensraten, sodass auf die Therapietreue in der Nachsorge immer wieder hingewiesen werden muss.

Prädiktoren für einen Abbruch einer endokrinen Therapie sind ein jüngeres (< 50 Jahre) und ein älteres Lebensalter ( $\geq 75$  Jahre), die brusterhaltende Therapie (versus Ablatio), das Vorliegen von Komorbiditäten ( $\geq 2$ ), das Verschreiben von kleineren Packungsgrößen und höhere Zuzahlungen für Medikamente (insbesondere im höheren Lebensalter) (Hershman, DL et al. 2010). Prädiktoren für eine zuverlässige Einnahme sind das Leben in einer Ehe und die durchgeführte Chemo- und Radiotherapie. Im Rahmen des Nachsorgegespräches sollte detailliert unter Berücksichtigung der Prädiktoren auf die Compliance endokriner Therapien eingegangen und mögliche Gründe für einen Abbruch, z. B. Nebenwirkungen, besprochen werden.

Für die Dokumentation der adjuvanten Therapie ist anzustreben, dass nicht nur die Planung der Therapie, sondern auch der tatsächliche Beginn, das Ende, sowie die adäquate Durchführung dokumentiert werden.

## Literatur

- Aguiar-Bujanda D., Bohn-Sarmiento U., Aguiar-Morales J. False elevation of serum CA 15-3 levels in patients under follow-up for breast cancer. *Breast J* 2004; 10(4):375-376.
- Armer J., Fu M. R., Wainstock J. M., Zagar E., Jacobs L. K. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004; 37(2):73-91.
- Bani H. A., Fasching P. A., Lux M. M., Rauh C., Willner M., Eder I., Loehberg C., Schrauder M., Beckmann M. W., Bani M. R. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns* 2007; 66(3):311-318.
- Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P., Fumoleau P., Goudier M. J., Fargeot P., Montcuquet P., Clavere P., Barats J. C., Monnier A., Veyret C., Datchary J., Van Praagh I., Chapelle-Marcillac I. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol* 2004; 22(15):3070-3079.
- Bornhak S., Heidemann E., Herschlein H. J., Simon W., Merkle E., Widmaier G., Ernst R., Greulich M., Bittner R., Kieninger G., Merkle P., Strosche H., Karg C., Wellhaeusser U., Aulitzky W., Schmidt B., Metzger H., Hahn M., Stauch A., Meisner C., Selbmann H. K., Regelman C., Brinkmann F. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Onkologie* 2007; 30(8-9):443-449.
- Brennan M. J. Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(2):110-116.
- Caine G. J., Stonelake P. S., Rea D., Lip G. Y. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer* 2003; 98(8):1578-1586.
- Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1625-1638.
- Clark B., Sitzia J., Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98(5):343-348.
- Cochrane: Edmonds M., McGuire H., Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003200.

- Cochrane: McNeely M. L., Campbell K., Ospina M., Rowe B. H., Dabbs K., Klassen T. P., Mackey J., Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.
- Cochrane: Rojas M. P., Telaro E., Russo A., Fossati R., Confalonieri C., Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001768.
- Cochrane: Rojas M. P., Telaro E., Russo A., Moschetti I., Coe L., Fossati R., Palli D., del Roselli T. M., Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001768.
- Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L. E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(1):69-78.
- Devoogdt N., Van Kampen M., Geraerts I., Coremans T., Christiaens M. R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1):3-9.
- Donnelly J., Mack P., Donaldson L. A. Follow-up of breast cancer: time for a new approach? *Int J Clin Pract* 2001; 55(7):431-433.
- Doubeni C. A., Field T. S., Ulcickas Yood M., Rolnick S. J., Quessenberry C. P., Fouayzi H., Gurwitz J. H., Wei F. Patterns and predictors of mammography utilization among breast cancer survivors. *Cancer* 2006; 106(11):2482-2488.
- Ewertz M., Jensen M. B., Gunnarsdottir K. A., Hojris I., Jakobsen E. H., Nielsen D., Stenbygaard L. E., Tange U. B., Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):25-31.
- Francis W. P., Abghari P., Du W., Rymal C., Suna M., Kosir M. A. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006; 192(5):636-639.
- Friedenreich C. M., Gregory J., Kopciuk K. A., Mackey J. R., Courneya K. S. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009; 124(8):1954-1962.
- Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., Croyle R., Freedman L., Helzlsouer K., Vogel V. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(21):1829-1846.
- Geller B. M., Kerlikowske K., Carney P. A., Abraham L. A., Yankaskas B. C., Taplin S. H., Ballard-Barbash R., Dignan M. B., Rosenberg R., Urban N., Barlow W. E. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(2):107-115.
- GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994; 271(20):1587-1592.
- Golshan M., Martin W. J., Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69(3):209-211.
- Grunfeld E., Dhesy-Thind S., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172(10):1319-1320.
- Grunfeld E., Noorani H., McGahan L., Paszat L., Coyle D., van Walraven C., Joyce J., Sawka C. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11(3):228-235.
- Gulliford T., Opomu M., Wilson E., Hanham I., Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314(7075):174-177.
- Haffty B. G., Fischer D., Beinfield M., McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):293-298.
- Hamner J. B., Fleming M. D. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6):1904-1908.
- Harris S. R., Hugi M. R., Olivetto I. A., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164(2):191-199.

- Hauner D., Janni W., Rack B., Hauner H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(47):795-801.
- Hayes D. F. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2505-2513.
- Hayes S., Cornish B., Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3):221-226.
- Hershman D. L., Kushi L. H., Shao T., Buono D., Kershenbaum A., Tsai W. Y., Fehrenbacher L., Lin Gomez S., Miles S., Neugut A. I. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(27):4120-4128.
- Hillner B. E., Ingle J. N., Chlebowski R. T., Gralow J., Yee G. C., Janjan N. A., Cauley J. A., Blumenstein B. A., Albain K. S., Lipton A., Brown S. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(21):4042-4057.
- Hollowell K., Olmsted C. L., Richardson A. S., Pittman H. K., Bellin L., Tafra L., Verbanac K. M. American Society of Clinical Oncology-recommended surveillance and physician specialty among long-term breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116(9):2090-2098.
- Hurria A., Hudis C. Follow-up care of breast cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(1):89-99.
- Jensen B. V. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33(3 Suppl 8):S15-S21.
- Johnson R. C., Banerjee D., Webster D. J. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: is it worthwhile? *Breast* 2000; 9(2):93-95.
- Jubelirer S. J. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J* 1998; 94(1):14-17.
- Katz M. L., Donohue K. A., Alfano C. M., Day J. M., Herndon J. E., Paskett E. D. Cancer surveillance behaviors and psychosocial factors among long-term survivors of breast cancer. *Cancer and Leukemia Group B 79804. Cancer* 2009; 115(3):480-488.
- Khatcheressian J. L., Wolff A. C., Smith T. J., Grunfeld E., Muss H. B., Vogel V. G., Halberg F., Somerfield M. R., Davidson N. E. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(31):5091-5097.
- Kokke M. C., Jannink I., Barneveld P. C., van der Linden J. C., Gelderman W. A., Wissing J. C., Bosscha K. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(3):221-225.
- Kollias J., Evans A. J., Wilson A. R., Ellis I. O., Elston C. W., Blamey R. W. Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. *World J Surg* 2000; 24(8):983-987.
- Kuhl C., Weigel S., Schrading S., Arand B., Bieling H., König R., Tombach B., Leutner C., Rieber-Brambs A., Nordhoff D., Heindel W., Reiser M., Schild H. H. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(9):1450-1457.
- Le Deley M. C., Suzan F., Cutuli B., Delaloge S., Shamsaldin A., Linassier C., Clisant S., de Vathaire F., Fenaux P., Hill C. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(3):292-300.
- Loprinzi C. L. Follow-up care after breast cancer treatment. *Mayo Clin Womens Healthsource* 2004; 8(suppl 1-2).
- Mansel R. E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R. G., Dixon J. M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T. I., Barr L., Chetty U., Sinnott D. H., Fleissig A., Clarke D., Ell P. J. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599-609.
- Mom C. H., Buijs C., Willemsse P. H., Mourits M. J., de Vries E. G. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57(1):63-77.

- Moseley A. L., Carati C. J., Piller N. B. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007; 18(4):639-646.
- Mueller R. D., Barkhausen J., Sauerwein W., Langer R. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(3):408-412.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for follow-up of women with early breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Palli D., Russo A., Saieva C., Ciatto S., Rosselli Del T., Distante V., Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281(17):1586.
- Perez E. A., Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):322-329.
- Pestalozzi B. C., Luporsi-Gely E., Jost L. M., Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1:i7-i9.
- Petrek J., Seltzer V. Breast cancer in pregnant and postpartum women. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(11):944-950.
- Pritchard K. I., Khan H., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166(8):1017-1022.
- Purushotham A. D., Upponi S., Klevesath M. B., Bobrow L., Millar K., Myles J. P., Duffy S. W. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4312-4321.
- Renton J. P., Twelves C. J., Yuille F. A. Follow-up in women with breast cancer: the patients' perspective. *Breast* 2002; 11(3):257-261.
- Rosselli Del Turco, Palli D., Cariddi A., Ciatto S., Pacini P., Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271(20):1593-1597.
- S3 Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. AWMF-Leitlinie-Register Nr. 015/062. 2010.
- Sanjuan A., Vidal-Sicart S., Zanon G., Pahisa J., Velasco M., Fernandez P. L., Santamaria G., Farrus B., Munoz M., Albanell J., Pons F., Vanrell J. A. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(8):932-936.
- Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3):818-823.
- Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2738-2746.
- Schmitz K. H., Ahmed R. L., Troxel A., Chevillat A., Smith R., Lewis-Grant L., Bryan C. J., Williams-Smith C. T., Greene Q. P. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009; 361(7):664-673.
- Selby P., Gillis C., Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348(9023):313-318.
- Servaes P., Prins J., Verhagen S., Bleijenberg G. Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res* 2002; 52(6):453-459.
- Smith R. E. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(4):273-279.
- Stearns V., Ullmer L., Lopez J. F., Smith Y., Isaacs C., Hayes D. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360(9348):1851-1861.
- Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E., Jr., Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J.

- Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):7811-7819.
- Torrenza H., Fabry H., van der S., Jr., van Diest P. J., Pijpers R., Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88(1):4-7.
- Velentgas P., Daling J. R., Malone K. E., Weiss N. S., Williams M. A., Self S. G., Mueller B. A. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999; 85(11):2424-2432.
- Viehweg P., Heinig A., Lampe D., Buchmann J., Heywang-Kobrunner S. H. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. *MAGMA* 1998; 7(3):141-152.
- Voskuil D. W., van Nes J. G., Junggeburst J. M., van de Velde C. J., van Leeuwen F. E., de Haes J. C. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2010; 21(10):2094-2101.
- Winer E. P., Hudis C., Burstein H. J., Wolff A. C., Pritchard K. I., Ingle J. N., Chlebowski R. T., Gelber R., Edge S. B., Galow J., Cobleigh M. A., Mamounas E. P., Goldstein L. J., Whelan T. J., Powles T. J., Bryant J., Perkins C., Perotti J., Braun S., Langer A. S., Browman G. P., Somerfield M. R. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23(3):619-629.

## 6.6. Palliativmedizin

<b>Pall-1</b>	<b>Palliativmedizinische Maßnahmen</b>
	Palliativmedizinische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Versorgung.
<b>GCP</b>	

<b>Pall-2</b>	<b>Information der Patientin und ihrer Angehörigen</b>
	Die Patientin und ihre Angehörigen sollen über die Möglichkeiten palliativmedizinischer Maßnahmen und Versorgungsstrukturen informiert werden.
<b>GCP</b>	

### 6.6.1. Allgemeines

Palliativmedizin (bzw. Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen (WHO 2007). Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art im Rahmen eines differenzierten interdisziplinären, sektorenübergreifenden und multiprofessionellen Versorgungskonzeptes (Radbruch, L et al. 2010; WHO 2007).

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die Lebensqualität – kann nur von der Patientin selbst bewertet und definiert werden. Es hat sich an ihren Vorstellungen, Prioritäten und Wünschen zu messen. Wesentlicher Bestandteil palliativmedizinischer Grundhaltung ist daher die Patientenautonomie und -partizipation. Diese beinhaltet die routinemäßige Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin und die aktive Einbeziehung der Patientin in die Entscheidungen für bestimmte Therapieoptionen. Der Patientin ist zu ermöglichen, gemäß Ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen (auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen) den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, kann eine Beratung für das Abfassen einer „Vorsorgevollmacht für medizinische Belange“ hilfreich sein.

Palliativmedizinische Behandlung erfolgt zusätzlich zu (i) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung, (ii) der Behandlung und Prophylaxe der mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (supportive Therapie – s. dort ) (Bruera, E et al. 2010; Bruera, E et al. 2012; Gaertner, J et al. 2011b; Gaertner, J et al. 2011a; Levy, MH et al. 2009; National Consensus Project for Quality

Palliative Care 2009; Peppercorn, JM et al. 2011; Radbruch, L et al. 2010; WHO 2007) und (iii) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung. Palliative care ist nicht zu verwechseln mit Begriffen wie z. B. best supportive care (Hui, D et al. 2012), welche lediglich die Versorgung von Patientinnen nach Ausschöpfen aller sinnvollen therapeutischen Optionen oder den Kontrollarm von Interventionsstudien in diesem Patientinnenkollektiv beschreiben (Cherny, N 2011; Cherny, NI 2009; Ferris, FD et al. 2009; Hui, D et al. 2012; Zafar, SY et al. 2012).

### 6.6.2. Palliativmedizin im Kontext der Brustkrebserkrankung

Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs leiden unter belastenden körperlichen, psychosozialen und spirituellen Problemen (Irvin, W, Jr. et al. 2011). Die suffiziente Behandlung dieser Patientinnen unter Berücksichtigung aller körperlichen und nicht körperlichen Bedürfnisse ist eine fachliche und menschliche Herausforderung, die wann immer möglich interdisziplinär erfolgen sollte (Aranda, S et al. 2005; Reed, E et al. 2012). Die frühzeitige Einbeziehung multiprofessioneller palliativmedizinischer Expertise kann die sektorenübergreifende Behandlungskontinuität sowie die Identifikation und Behandlung aller körperlichen, psychosozialen und spirituellen Dimensionen des Leidens verbessern (Bruera, E et al. 2010; Bruera, E et al. 2012; Ferris, FD et al. 2009; Levy, MH et al. 2009; National Consensus Project for Quality Palliative Care 2009; Peppercorn, JM et al. 2011; Radbruch, L et al. 2010; Reed, E et al. 2012; WHO 2007). Die Patientinnen sind frühzeitig über diesbezügliche Möglichkeiten zu informieren (Bruera, E et al. 2010; Bruera, E et al. 2012; Ferris, FD et al. 2009; Levy, MH et al. 2009; National Consensus Project for Quality Palliative Care 2009; Peppercorn, JM et al. 2011; Radbruch, L et al. 2010; WHO 2007). Dies betrifft unter anderem die Beratung zu den regionalen Möglichkeiten palliativmedizinischer Mitbehandlung. Diese Beratung kann abhängig vom Krankheitsstadium (Gaertner, J et al. 2011b; Gaertner, J et al. 2011a; Reed, E et al. 2012) oder bei bestimmten klinischen Veränderungen (z. B. ECOG > 2 (NCCN Guideline update 2004) oder zunehmender Symptomlast (Reed, E et al. 2012) erfolgen.

### 6.6.3. Spezielle palliativmedizinische Probleme im Kontext der Brustkrebserkrankung

Schmerzen und Luftnot sind häufige und belastende Probleme von Patientinnen mit Brustkrebs und werden oft nicht suffizient behandelt (Reed, E et al. 2012). Sie können nur durch die Befragung der Patientin (z. B. mit einer Likert-Skala) erhoben werden (Levy, MH et al. 2009). Zur suffizienten Opioidtherapie benötigen die Schmerz- und Luftnotpatientinnen (Cochrane: Simon, ST et al. 2010) eine Opioid-Basismedikation (z. B. retardiertes Morphin) sowie zusätzlich eine Opioid-Bedarfsmedikation (z. B. orales unretardiertes Morphin). Bildgebende Untersuchungen (z. B. CT Thorax) oder Laborparameter (z. B. Blutgasanalyse) können das Vorliegen von Schmerzen oder Luftnot weder diagnostizieren noch quantifizieren. Sie können jedoch in einigen Fällen Hinweise auf mögliche Ursachen der Symptome geben (Kamal, AH et al. 2012). Wie auch beim Vorliegen anderer Symptome (z. B. Erbrechen) ist dies immer dann indiziert, wenn potenziell behandelbare Ursachen der Symptome erst durch diese Diagnostik ausreichend gesichert werden können.

Aaszites und Pleuraergüsse sind bei Brustkrebspatientinnen neben Schmerzen und Luftnot häufige Ursachen einer hohen Symptomlast und können in fortgeschrittenen

Stadien der Erkrankung oft nur symptomorientiert behandelt werden (Casey, C et al. 2011; White, MA et al. 2011). Wiederholte Punktionen, aber auch dauerhafte perkutane Ableitungen (z. B. Denver-Katheter), können bei einigen Patientinnen indiziert sein, wenn die nachhaltige Wirksamkeit der Maßnahme wahrscheinlich ist und sie mit den Prioritäten und dem Lebenskontext der Patientin kompatibel sind (Casey, C et al. 2011; White, MA et al. 2011).

Sterbenden Patientinnen sollten ihre Beschwerden genommen oder zumindest gelindert werden. Ein kausalthérapeutischer Behandlungsansatz ist in dieser Situation nicht möglich, im Fokus steht die Behandlung von Symptomen (z. B. Schmerzen, Luftnot und Angst) sowie andere körperliche, psychosoziale und spirituelle Formen des Leidens. Neben einer (i) zielorientierten, klinischen Untersuchung sowie (ii) wenn möglich der Befragung der Patientin, und/oder ihrer Angehörigen und (iii) der multiprofessionellen Beratung im Team z. B. mit dem behandelnden Pflgeteam, ist auf weiterführende Diagnostik zu verzichten (Ferris, FD et al. 2002; National Consensus Project for Quality Palliative Care 2009).

Bezüglich weiterer spezieller Aspekte der palliativmedizinischen Versorgung (insbesondere Kommunikation, Ethik und Symptomkontrolle) wird auf die in Entstehung begriffene S3-Leitlinie Palliativmedizin (AWMF Registernummer 128 - 001OL) und auf die existierenden Leitlinien verwiesen.

#### 6.6.4. Leitlinien zu speziellen Aspekten von Palliativmedizin/Palliative care (PC)

Suchorte: GIN, NGC, SIGN, Leitlinie.de, AWMF, Cochrane Library (CDSR, DARE, CENTRAL, PaPaS Register). Die Auswahl erfolgte nach Bewertung durch die Steuerungsgruppe S3 LL Palliativmedizin.

Luftnot:

- Griffin, J.P.; Koch, K.A.; Nelson, J.E.; Cooley, M.E. Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer. *Chest* (2007); 132(3 suppl):404S-422S.
- Qaseem, A.; Snow, V.; Shekelle, P.; Casey, D.E., Jr.; Cross, J.T., Jr.; Owens, D.K.; Dallas, P.; Dolan, N.C.; Forcica, M.A.; Halasyamani, L.; Hopkins, R.H., Jr.; Shekelle, P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* (2008); 148(2):141-146.
- Viola, R.; Kiteley, C.; Lloyd, N.S.; Mackay, J.A.; Wilson, J.; Wong, R.K. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* (2008); 16(4):329-337.

**Kommunikation:**

- Gysels, M.; Richardson, A.; Higginson, I.J. Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of training methods. *Support Care Cancer* (2005); 13(6):356-366.
- Guidelines Advisory Committee (2008). Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Startin the Discussion. Summmary of Recommended Guideline. GAC, Toronto.
- Leitliniengruppe Hessen (2007). Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung. Konsentierter Version 1.00 18. Juli 2007.

**Obstipation und (Sub-)Ileus:**

- Larkin, P.J.; Sykes, N.P.; Centeno, C.; Ellershaw, J.E.; Elsner, F.; Eugene, B.; Gootjes, J.R.; Nabal, M.; Noguera, A.; Ripamoni, C.; Zucco, F.; Zuurmond, W.W.; European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* (2008); 22(7):796-807.
- Woolery, M.; Bisanz, A.; Lyons, H.F.; Gaido, L.; Yenulevich, M.; Fulton, S.; McMillan, S.C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the prevention and management of constipation in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* (2008); 12(2):317-337.

**Schmerz:**

- Caraceni, A. The EPCRC project to revise the European Association for Palliative Care (EAPC) guidelines on the use of opioids for cancer pain. *Palliat Med* (2011); 25(5):389-390.

**Terminalphase:**

- Gysels, M.; Higginson, I.J. *Guidance on Cancer Services: Improving supportive and palliative care for adults with cancer*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004.
- National Consensus Project for Quality Palliative Care (<http://www.nationalconsensusproject.org>)
- Leitliniengruppe Hessen (2007). Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung. Konsentierter Version 1.00 18. Juli 2007.

#### Psychosoziale Betreuung:

- Davidson, K.M. Evidence-based practice guideline family preparedness and end-of-life support before the death of a nursing home resident. *J Gerontol Nurs* (2011); 37(2): 11-16.
- Meraviglia, M.; Sutter, R.; Gaskamp, C.D. Providing spiritual care to terminally ill older adults. *J Gerontol Nurs* (2008); 34(7):8-14.

#### Weitere Leitlinien:

- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Leitlinie Parenterale Ernährung. *Aktuel Ernähr Med* (2007); 32, Supplement 1.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (2011). *Health Care Guidelines: Palliative Care*.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2005). *S3 Leitlinie Pflegende Angehörige*.
- Griffin, J.P.; Koch, K.A.; Nelson, J.E.; Cooley, M.E. Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer. *Chest* (2007); 132(3 suppl):404S-422S.
- NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care. *NIH Consens State Sci Statements* (2004); 21(3):1-26.
- Smith, T.J.; Temin, S.; Alesi, E.R.; Abernethy, A.P.; Balboni, T.A.; Basch, E.M.; Ferrell, B.R.; Loscalzo, M.; Meier, D.E.; Paice, J.A.; Peppercorn, J.M.; Somerfield, M.; Stovall, E.; Von Roenn, J.H. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* (2012); 30:880-887.

## Literatur

- Aranda S., Schofield P., Weih L., Yates P., Milne D., Faulkner R., Voudouris N. Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14(3):211-222.
- Bruera E., Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010; 28(25):4013-4017.
- Bruera E., Yennurajalingam S. Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When? *Oncologist* 2012.
- Casey C., Chen L. M., Rabow M. W. Symptom management in gynecologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(7):1077-1089.
- Cherny N. Best supportive care: a euphemism for no care or a standard of good care? *Semin Oncol* 2011; 38(3):351-357.
- Cherny N. I. Stigma associated with "palliative care": getting around it or getting over it. *Cancer* 2009; 115(9):1808-1812.
- Cochrane: Simon S. T., Higginson I. J., Booth S., Harding R., Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007354.
- Ferris FD, Balfour HM, Bowen K, Farley J, Hardwick M, Lamontagne C et al. *A Model to Guide Hospice Palliative Care*. Ottawa, ON: Canadian Hospice Palliative Care Association: 2002.

- Ferris F. D., Bruera E., Cherny N., Cummings C., Currow D., Dudgeon D., Janjan N., Strasser F., von Gunten C. F., Von Roenn J. H. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):3052-3058.
- Gaertner J., Wuerstlein R., Klein U., Scheicht D., Frechen S., Wolf J., Hellmich M., Mallmann P., Harbeck N., Voltz R. Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project. *Breast Care (Basel)* 2011a; 6(3):215-220.
- Gaertner J., Wuerstlein R., Ostgathe C., Mallmann P., Harbeck N., Voltz R. Facilitating Early Integration of Palliative Care into Breast Cancer Therapy. Promoting Disease-Specific Guidelines. *Breast Care (Basel)* 2011b; 6(3):240-244.
- Hui D., Mori M., Parsons H. A., Kim S. H., Li Z., Damani S., Bruera E. The lack of standard definitions in the supportive and palliative oncology literature. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(3):582-592.
- Irvin W., Jr., Muss H. B., Mayer D. K. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(9):1203-1214.
- Kamal A. H., Maguire J. M., Wheeler J. L., Currow D. C., Abernethy A. P. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med* 2012; 15(1):106-114.
- Levy M. H., Back A., Benedetti C., Billings J. A., Block S., Boston B., Bruera E., Dy S., Eberle C., Foley K. M., Karver S. B., Knight S. J., Misra S., Ritchie C. S., Spiegel D., Sutton L., Urba S., Von Roenn J. H., Weinstein S. M. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(4):436-473.
- National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, Second Edition. <http://www.nationalconsensusproject.org> 2009.
- NCCN Guideline update. Breast Cancer Version 1.2004. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2(3):183-184.
- Peppercorn J. M., Smith T. J., Helft P. R., Debono D. J., Berry S. R., Wollins D. S., Hayes D. M., Von Roenn J. H., Schnipper L. E. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(6):755-760.
- Radbruch L., Payne S. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2 Recommendations from the European Association for Palliative Care. *EJPC* 2010; 17(1):22-32.
- Reed E., Simmonds P., Haviland J., Corner J. Quality of Life and Experience of Care in Women With Metastatic Breast Cancer: A Cross-Sectional Survey. *J Pain Symptom Manage* in press 2012.
- White M. A., Agle S. C., Padia R. K., Zervos E. E. Denver peritoneovenous shunts for the management of malignant ascites: a review of the literature in the post LeVeen Era. *Am Surg* 2011; 77(8):1070-1075.
- WHO. Palliative care. Geneva 2007;62.
- Zafar S. Y., Currow D. C., Cherny N., Strasser F., Fowler R., Abernethy A. P. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):e77-e82.

## 6.7. Komplementäre Therapie

<b>Kompl-1</b>	<b>Komplementäre und alternative Therapien</b>
	Alle Patientinnen sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patientinnen, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.
<b>GCP</b>	

Es ist wichtig zu wissen, dass es bislang keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin in der Onkologie gibt. Meist wird sie der sogenannten Schulmedizin gegenübergestellt, ohne dass eine klare Grenzziehung möglich ist.

Die komplementäre Medizin unterliegt in ihrer Bewertung den Grundprinzipien der evidenzbasierten Therapie. Sie wird additiv zur klinischen Standardtherapie eingesetzt (Cochrane: Horneber, MA et al. 2008). Dagegen werden alternative Therapiemethoden als angeblicher Ersatz einer evidenzbasierten Therapie angeboten.

Mammakarzinompatientinnen scheinen nach Literaturangaben in 50 %-90 % komplementäre Therapieverfahren zu nutzen.

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin kann die Patientin

- in dem Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle stärken,
- vor unseriösen Angeboten schützen,
- vor Schaden durch Nebenwirkungen oder Interaktionen schützen,
- ermutigen, Eigeninitiative zu entwickeln (z. B. Bewegung, Ernährung)

### 6.7.1. Diagnostik

<b>Kompl-2</b>	<b>Diagnostische Maßnahmen komplementärer Therapiekonzepte</b>
	Die im Rahmen von komplementären und alternativen Therapiekonzepten angebotenen diagnostischen Maßnahmen, die auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen basieren, sollten nicht empfohlen werden.
<b>GCP</b>	

Einige im Rahmen von komplementären oder alternativen Therapiekonzepten angebotenen diagnostischen Maßnahmen wie z. B. Irisdiagnostik, Dunkelfeldmikroskopie, Bioresonanz, sogenannte Allergiediagnostik etc. basieren auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen und können somit nicht empfohlen werden.

<b>Kompl-3</b>	<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>
	Während einer Chemo-, Hormon- oder Strahlentherapie sollten Nahrungsergänzungsmittel (Mikronährstoffe), wie zum Beispiel Vitamine und Spurenelemente, möglichst über die natürliche Ernährung und entsprechend des physiologischen Bedarfs zugeführt werden.
<b>GCP</b>	(S3 Leitlinie Magenkarzinom 2011)

Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe, die zum Teil als Einzelsubstanzen oder aber überwiegend als Kombinationspräparate angeboten werden. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige wenige Präparate sind am tatsächlichen physiologischen Bedarf orientiert.

Der Einsatz von Antioxidanzien kann die Wirkung von Chemo- und/oder Strahlentherapie beeinträchtigen (Bairati, I et al. 2005b; Bairati, I et al. 2005a; Camphausen, K et al. 2005). Hierzu gehören Vitamin C, E und Betacarotin. Folsäure kann die Wirkung insbesondere von 5-Fluorouracil beeinflussen. Bisher gibt es nur wenige klinische Studien, die mit ausreichender Patientenzahl die Nebenwirkungen und die Wirkungen der Antioxidanzien eindeutig charakterisieren konnten, sodass man mit Empfehlungen zu einer solchen Therapie eher zurückhaltend sein sollte.

Vitamin D schützt vor der Entwicklung einer Osteoporose und sollte deshalb rechtzeitig prophylaktisch eingesetzt werden. Zu den Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine Osteopenie bzw. Osteoporose gehören u.a. Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie, junge Patientinnen, die durch eine Chemotherapie postmenopausal wurden, Patientinnen, die langfristig oder wiederholt Kortikoide eingenommen haben bzw. einnehmen müssen oder immobilisierte Patientinnen.

Vitamin E wurde gelegentlich schon prophylaktisch zum Schutz vor der Entwicklung einer Neurotoxizität unter Cisplatin- und Taxoltherapie eingesetzt. Da bisher keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und zum Einfluss auf das Überleben vorliegen, ist der Einsatz von Vitamin E außerhalb von Studien nicht empfehlenswert (Argyriou, AA et al. 2006a; Argyriou, AA et al. 2006b).

Die bisher publizierten klinischen Studien zur Gabe von Selen wurden in einem Review der Cochrane Collaboration (Cochrane: Dennert, G et al. 2006) dargestellt. Die Daten zeigen keine ausreichende Evidenz für den generellen supportiven Einsatz von Selen (Cochrane: Dennert, G et al. 2006). Aussagekräftige Studien speziell zum Einsatz von Selen beim Mammakarzinom liegen nicht vor. Langfristige Selengaben sollten nur

unter konsekutiver Serumspiegelkontrolle erfolgen. Überdosierungen müssen vermieden werden.

Für eine Reihe von sekundären Pflanzenstoffen wie zum Beispiel Curcumin, Quercetin, EGCG liegen experimentelle präklinische Daten vor, die auf eine antitumorale Wirkung dieser Substanzen hindeuten. Diese Daten rechtfertigen aber keinesfalls einen Einsatz dieser Stoffe außerhalb von klinischen Studien. Da über Interaktionen von diesen pflanzlichen Stoffen mit der klinischen Standardtherapie bisher wenig bekannt ist, sollte deren paralleler Einsatz vermieden werden. Die Aufnahme über eine gesunde obst- und gemüsereiche Ernährung ist wünschenswert (Ogunleye, AA et al. 2010).

## 6.7.2. Misteltherapie

Kompl-4	Misteltherapie
	Eine Misteltherapie verlängert das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht, eine Verbesserung der Lebensqualität ist nach derzeitiger Datenlage fraglich.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Horneber, MA et al. 2008)

Sowohl die Cochrane-Analyse als auch das systematische Review von Ernst (Ernst, E et al. 2003) kommen zu der Schlussfolgerung, dass die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Misteltherapie nicht von ausreichender Qualität sind. Methodisch belastbare Studien zeigen keinen Effekt der Misteltherapie auf relevante Endpunkte wie Überleben. Ein Review zur Lebensqualität (Kienle, GS et al. 2010) zeigt Hinweise zur Steigerung der Lebensqualität unter Misteltherapie auf, die Daten basieren jedoch auf Studien von deutlich geringerer Qualität.

## 6.7.3. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

### 6.7.3.1. Therapie mit pflanzlichen Präparaten

Zum Einsatz von Pflanzenmischungen gemäß der Traditionellen Chinesischen Medizin ergeben sich Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität und Immunsystem. Zwar weisen zwei Cochrane-Reviews positive Effekte für diese Therapie bezüglich der Lebensqualität nach (Cochrane: Taixiang, W et al. 2005; Cochrane: Zhang, M et al. 2007), allerdings wurde nach Erstellen der Reviews bekannt, dass randomisierte klinische Studien aus China in größerem Umfang die international anerkannten Kriterien der Randomisierung nicht erfüllen konnten. Zudem liegen kaum Informationen zu Interaktionen und Nebenwirkungen vor. Es gibt eine Reihe von Berichten zu Verunreinigungen (Schwermetalle, Pestizide, Kortikoide und Coumarine) mit zum Teil tödlichen Folgen. Einige Präparate enthalten Phytoöstrogene, die bei Patientinnen mit hormonabhängigen Mammakarzinomen nicht eingesetzt werden sollten.

### 6.7.3.2. Akupunktur

Die Durchführung einer Akupunktur während einer Chemotherapie kann die akute Übelkeit nicht vermindern, jedoch das akute Erbrechen beeinflussen (Cochrane: Ezzo, JM et al. 2006). Verfahren zur Elektrostimulation scheinen dagegen unwirksam zu sein (Chao, LF et al. 2009).

Zum Einsatz der Akupunktur zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten liegen nicht genügend belastbare Daten vor, die für eine generelle Empfehlung ausreichen. In keinem Fall stellt die alleinige Akupunktur einen Ersatz für eine umfassende Schmerztherapie nach WHO-Schema dar (Chao, LF et al. 2009).

### 6.7.4. Cimicifuga (Traubensilberkerze)

Nach präklinischen und klinischen Daten ist Cimicifuga kein Phytoöstrogen, sondern hat einen SERM-ähnlichen Mechanismus. Ein Einsatz beim Mammakarzinom ist deshalb möglich (Henneicke-von Zepelin, HH et al. 2007; Hirschberg, AL et al. 2007; Liske, E et al. 2002; Raus, K et al. 2006; Rebbeck, TR et al. 2007; Reed, SD et al. 2008; Ruhlen, RL et al. 2007; Walji, R et al. 2007). Es existieren bisher nur zwei Studien zur Verminderung von Hormonenzugserscheinungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter einer antihormonellen Therapie. Hier ergab sich eine Verbesserung der Symptomatik mit nur mäßiger Effektstärke (Hernandez, MG et al. 2003; Jacobson, JS et al. 2001).

### 6.7.5. Homöopathie

Ein therapeutischer Nutzen der Homöopathie ist beim Mammakarzinom nicht belegt (Cochrane: Kassab, S et al. 2009). Studien mit eingeschränkter Studienqualität zeigen verminderte Beschwerden unter adjuvanter Radiatio und simultaner Anwendung von homöopathischen Verfahren (Balzarini, A et al. 2000; Schlappack, O 2004) sowie eine Verbesserung von Hormonenzugserscheinungen wie Hitzewallungen, Gelenkbeschwerden und Fatigue (Thompson, EA et al. 2003; Thompson, EA et al. 2005).

### 6.7.6. Meditation und Mindfulness-based stress reduction

Die Begriffe Meditation, „mindfulness based meditation“, sowie „mindfulness-based stress reduction“ umfassen unterschiedliche Therapieansätze. Gemeinsam ist ihnen der Versuch die (Selbst-)Achtsamkeit der Patientin zu erhöhen und damit einen besseren Umgang mit der Krankheitssituation zu erreichen. Durch diese Verfahren können psychische Funktionsfähigkeit, Wohlbefinden, Coping und Schlafqualität verbessert werden. Dadurch lässt sich Stress reduzieren und die Krankheitsverarbeitung günstig beeinflussen. In diesen Therapieverfahren sind auch die klassischen Entspannungsverfahren weitgehend einbezogen. Die bisher veröffentlichten Daten zu diesen Therapien bei Tumorpatientinnen beruhen auf sehr heterogenen Studien von meist geringerer Qualität, sodass ihre Aussagekraft eingeschränkt ist (Grossman, P et al. 2004; Ott, MJ et al. 2006; Smith, JE et al. 2005).

### 6.7.7. Alternative Methoden

<b>Kompl-5</b>	<b>Alternative Therapieverfahren</b>
	Alternative Therapieverfahren sollten Patientinnen nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollte die Patientin wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.
<b>GCP</b>	

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen diese auf dem ehrlichen Bemühen auch von Ärzten, ihren Patienten insbesondere in ausweglosen Situationen zu helfen und sie zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus aber zahlreiche Anbieter alternativer Therapiekonzepte, für die überwiegend ökonomische Aspekte im Vordergrund stehen. Gefährlich wird es, wenn Patientinnen im Rahmen dieser alternativen Methoden wirksame Standardtherapien vorenthalten werden. Deshalb ist es wichtig, Patientinnen vor diesen Angeboten durch eine suffiziente Aufklärung zu schützen.

Zu den häufig gebrauchten alternativen Therapieverfahren gehören Ukrain, Vitamin B17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, Vitamine nach Dr. Rath®, Germanische Neue Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, verschiedene Krebsdiäten und Cellsymbiosistherapie.

Zum Teil beruhen die eingesetzten Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde. Es werden aber auch Adaptationen moderner Forschungszweige (z. B. Hyperthermie) oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen (Dendritische Zellen) angewandt, die auch für onkologisch spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die häufigsten von Patienten mit Mammakarzinom eingesetzten komplementären Methoden und Substanzen und die vorliegende Evidenz.

Tabelle 13: Komplementäre Methoden und vorliegende Evidenz.

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Betacarotin	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Bei Rauchern erhöhte Tumorinzidenz	Als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Vitamin C	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie		Als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Hochdosiertes Vitamin C (Infusionen)	Antitumorale Wirkung	Vitamin C kann Tumor- wachstum in vitro fördern	Als Antioxidans mögliche Abschwächung von Chemo- und Strahlentherapie
Vitamin D	Prävention der Osteoporose	Bei nomaler Dosierung nicht bekannt	Nicht bekannt
Vitamin E	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie, Verminderung von Menopausen- beschwerden	Nicht bekannt	In vitro Daten mit Hinweisen auf Abschwächung der Wirkung von Tamoxifen
Selen	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Kurzfristig auch hoch dosierter Einsatz ohne Nebenwirkungen, lang- fristige Gaben nur unter Spiegelkontrolle	Keine Hinweise auf eine Abschwächung der Wirkung antitumoraler Therapien in präklinischen wie klinischen Daten
Zink	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Zink ist in vitro wichtig für das Tumorzell- wachstum, eine Promotion des Tumor- wachstums ist nicht auszuschliessen	Nicht bekannt
Curcumin	Antitumorale Wirkung	Ab 8 g/d vermehrt gastrointestinale Beschwerden	In vitro vereinzelt Hinweise auf antagonistische Wirkungen zur Chemo- therapie
EGCG (Grüner Tee)	Antitumorale Wirkung, Rezidivprävention	In hoher Dosierung koffeinartige Nebenwirkungen	In vitro Daten sprechen überwiegend für Synergien
Omega-3-Fettsäuren	Wirkung gegen Kachexie	Keine	Keine

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Enzyme	Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Selten Oberbauch- beschwerden	Keine
Misteltherapie	Antitumorale Wirkung, Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Allergien, in vitro in 2 Arbeiten Hinweise auf verstärktes Tumor- wachstum	Es ist unklar, ob es im Rahmen der Immun- stimulation zu einem erhöhten Risiko für Über- empfindlichkeitsreaktionen auf antitumorale Medika- mente kommen kann
Thymustherapie	Antitumorale Wirkung, Rezidivprävention, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Nicht bekannt	Nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Heilpilze	Antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Immunstimulanzien (Organopeptide, komplexe Polysaccharide)	Antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Nicht bekannt	Nicht bekannt, Verstärkung von immunologischen Reaktionen möglich
Kräuter der TCM	Antitumorale Wirkung, Synergie mit der Chemotherapie, Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie	Nicht bekannt, unzu- reichende Datenlage	Nicht bekannt, unzu- reichende Datenlage
Akupunktur/ Akupressur	Verbesserung von Nebenwirkungen (Übelkeit, Schmerzen, Hitzewallungen)	In einer Studie Nachweis eines Östradiolanstiegs bei menopausalen Nicht- Tumor-Patientinnen – bestätigende Daten fehlen	Nicht bekannt
Homöopathie	Verminderung der Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität	Keine	Höher potenzierte Präparate können keine Interaktionen haben, diese sind bei Urtinkturen und Niedrig- potenzen nicht auszu- schließen

Substanz/ Methode	Propagierter Einsatz	Nebenwirkungen	Interaktionen
Sojaextrakt	Verminderung von Hitzewallungen	In vitro und in vivo widersprüchliche Daten – Mammakarzinomwachstum in einer Reihe von Studien nachgewiesen	Wirkungsabschwächung einer antihormonellen Therapie in vitro und in vivo
Traubensilberkerze	Verminderung von Hitzewallungen	Nicht bekannt	Nicht bekannt

## Literatur

- Argyriou A. A., Chroni E., Koutras A., Iconomou G., Papapetropoulos S., Polychronopoulos P., Kalofonos H. P. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer* 2006a; 14(11):1134-1140.
- Argyriou A. A., Chroni E., Koutras A., Iconomou G., Papapetropoulos S., Polychronopoulos P., Kalofonos H. P. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage* 2006b; 32(3):237-244.
- Bairati I., Meyer F., Gelinat M., Fortin A., Nabid A., Brochet F., Mercier J. P., Tetu B., Harel F., Abdous B., Vigneault E., Vass S., Del Vecchio P., Roy J. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005a; 23(24):5805-5813.
- Bairati I., Meyer F., Gelinat M., Fortin A., Nabid A., Brochet F., Mercier J. P., Tetu B., Harel F., Masse B., Vigneault E., Vass S., Del Vecchio P., Roy J. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2005b; 97(7):481-488.
- Balzarini A., Felisi E., Martini A., De Conno F. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. *Br Homeopath J* 2000; 89(1):8-12.
- Camphausen K., Citrin D., Krishna M. C., Mitchell J. B. Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5455-5457.
- Chao L. F., Zhang A. L., Liu H. E., Cheng M. H., Lam H. B., Lo S. K. The efficacy of acupoint stimulation for the management of therapy-related adverse events in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2):255-267.
- Cochrane: Dennert G., Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005037.
- Cochrane: Ezzo J. M., Richardson M. A., Vickers A., Allen C., Dibble S. L., Issell B. F., Lao L., Pearl M., Ramirez G., Roscoe J., Shen J., Shivnan J. C., Streitberger K., Treish I., Zhang G. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002285.
- Cochrane: Horneber M. A., Bueschel G., Huber R., Linde K., Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003297.
- Cochrane: Kassab S., Cummings M., Berkovitz S., van Haselen R., Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004845.
- Cochrane: Taixiang W., Munro A. J., Guanjian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004540.
- Cochrane: Zhang M., Liu X., Li J., He L., Tripathy D. Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004921.

- Ernst E., Schmidt K., Steuer-Vogt M. K. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 2003; 107(2):262-267.
- Grossman P., Niemann L., Schmidt S., Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *J Psychosom Res* 2004; 57(1):35-43.
- Henneicke-von Zepelin H. H., Meden H., Kostev K., Schroder-Bernhardi D., Stammwitz U., Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45(3):143-154.
- Hernandez Munoz G., Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 44 Suppl 1:S59-S65.
- Hirschberg A. L., Edlund M., Svane G., Azavedo E., Skoog L., von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(1):89-96.
- Jacobson J. S., Troxel A. B., Evans J., Klaus L., Vahdat L., Kinne D., Lo K. M., Moore A., Rosenman P. J., Kaufman E. L., Neugut A. I., Grann V. R. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2739-2745.
- Kienle G. S., Kiene H. Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integrative Cancer Therapies* 2010; XX(X):1-16.
- Liske E., Hanggi W., Henneicke-von Zepelin H. H., Boblitz N., Wustenberg P., Rahlfs V. W. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae rhizoma*): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(2):163-174.
- Ogunleye A. A., Xue F., Michels K. B. Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(2):477-484.
- Ott M. J., Norris R. L., Bauer-Wu S. M. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(2):98-108.
- Raus K., Brucker C., Gorkow C., Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13(4):678-691.
- Rebbeck T. R., Troxel A. B., Norman S., Bunin G. R., DeMichele A., Baumgarten M., Berlin M., Schinnar R., Strom B. L. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(7):1523-1528.
- Reed S. D., Newton K. M., LaCroix A. Z., Grothaus L. C., Grieco V. S., Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15(1):51-58.
- Ruhlen R. L., Haubner J., Tracy J. K., Zhu W., Ehya H., Lamberson W. R., Rottinghaus G. E., Sauter E. R. Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer* 2007; 59(2):269-277.
- S3 Leitlinie Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und Ösophago-gastralen Übergangs. 2011.
- Schlappack O. Homeopathic treatment of radiation-induced itching in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy* 2004; 93(4):210-215.
- Smith J. E., Richardson J., Hoffman C., Pilkington K. Mindfulness-Based Stress Reduction as supportive therapy in cancer care: systematic review. *J Adv Nurs* 2005; 52(3):315-327.
- Thompson E. A., Montgomery A., Douglas D., Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. *J Altern Complement Med* 2005; 11(1):13-20.
- Thompson E. A., Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy* 2003; 92(3):131-134.
- Walji R., Boon H., Guns E., Oneschuk D., Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15(8):913-921.

## 6.8. Dokumentation

<b>Doku-1</b>	<b>Dokumentation von Befunden, Behandlungen und Verläufen</b>
	Befunde, Behandlungen, primär und im Krankheitsverlauf, sowie relevante Verlaufereignisse sollen von Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Instituten, die die Versorgung tragen, dokumentiert, bei Bedarf jederzeit genutzt und regelmäßig ausgewertet werden.
<b>GCP</b>	

Heute ist es möglich und auch notwendig, die Umsetzung von Leitlinien und die damit erreichten Langzeitergebnisse zeitlich nicht begrenzt transparent zu machen. Das Gesamtüberleben, das krankheitsbedingte Überleben, Lokalrezidive, regionäre Rezidive, Metastasierungen und Zweitmalignome belegen in Abhängigkeit von Befundkonstellationen und Behandlungen Erfolge und Misserfolge der Versorgung. Langzeitergebnisse sind die Basis für institutionelle, regionale, nationale und internationale Vergleiche. Solche Zusammenhänge sind regelmäßig insgesamt und für die beteiligten Fachgebiete mit Auswertungen transparent zu machen. Voraussetzung ist die systematische Erfassung relevanter Daten, die bei der interdisziplinären und sektorübergreifenden Versorgung verfügbar werden. Die Daten werden damit ein Spiegelbild der patientenbezogenen Kommunikation der beteiligten Ärzte und Kliniken. Datenqualität und versorgungsbegleitende Kommunikation sind zwei Seiten einer Medaille und erfordern eine zeitgemäße Informationsinfrastruktur. Aus der Sicht jedes einzelnen Versorgungsträgers, eines Fachgebietes oder eines einzelnen Arztes, der in den Versorgungsketten verschiedenster Zentren mitwirkt, ist diese Datennutzung erst mit einer Kooperation in einem regionalen unabhängigen Krebsregister zu erreichen.

Wenn ein regionales Krebsregister noch nicht verfügbar ist, sind machbare Übergangslösungen zu schaffen und ein längerer Weg zur Transparenz zum eigenen Leistungsbeitrag ist einzuräumen. Wenn funktionsfähige klinische Krebsregister in einer Region bestehen, sollte jedes Fachgebiet seinen eigenen Versorgungsbeitrag in das Krebsregister einbringen (siehe auch Anhang 8.9 Meldebogen für Krebsregister). Zum Teil erfolgt dies bereits durch Übermittlung von Befund und Behandlungsberichten aus Pathologien und Strahlentherapien, unabhängig von anderen Versorgungsträgern. Optimierungen sind in der Regel in Bezug auf Kooperation und Dateninhalte für die Transparenz der medikamentösen Therapie nötig.

Die Krebsregister haben aus den verschiedenen Quellen die Daten korrekt zusammenzuführen, zu pflegen, den Lifestatus einzuarbeiten und durch vielschichtige Prüfungen valide und integre Daten bereitzustellen. Die Versorgungsträger erhalten dafür Transparenz zum eigenen Versorgungsbeitrag und relevante Information zum bisherigen und Rückkopplungen zum weiteren Krankheitsverlauf. Die wichtigsten Kenngrößen zur Prozess- und Ergebnisqualität sind für jede Einrichtung und zum Vergleich für das gesamte Einzugsgebiet aufzubereiten. Wegen des weltweiten Bedarfs an prospektiv erhobenen klinischen Daten sind bevölkerungsbezogene Registerdaten

für Wissenschaft, Öffentlichkeit und Gesundheitspolitik besonders wertvoll. In Abhängigkeit vom Ausbau eines Krebsregisters entsprechend dem Nationalen Krebsplan werden Bewertungen der Qualität sowie der versorgungsbegleitende Zugriff auf die Daten der eigenen Patienten zur Förderung der Qualität der Dokumentation sowie zur Unterstützung, zur Qualitätssicherung und zum Qualitätsmanagement der Versorgung angeboten. Die Zielsetzung „Transparenz der Versorgung in einer Region“ ist dann durch zunehmende Verbesserung der interdisziplinären und sektorübergreifenden Kommunikation zu erreichen.

## 7. Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement

Die Diagnose, Therapie und Nachsorge von Brustkrebs erfordert ein multidisziplinäres Konzept. Nicht nur die Erfahrung des einzelnen Behandlers ist dabei von Bedeutung, sondern auch die reibungslose Organisation zwischen den einzelnen Behandlungsdisziplinen.

Qualitätsgesicherte Früherkennung, professionelle bildgebende Diagnostik, histopathologische Befundsicherung durch Stanzbiopsie, exzellente Operationsverfahren, konsequente Strahlenbehandlung, medikamentöse Therapie unter Einbeziehung modernster Therapieverfahren und professionelle Nachsorge müssen als Teil eines Gesamtkonzeptes gesehen werden, das nur durch eine fachübergreifende Kooperation tragfähig sein kann.

Nur die qualitative Optimierung dieser Versorgungskette ist dazu geeignet, die Mortalität des Mammakarzinoms zu senken. Somit müssen sich alle Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung an Brustkrebs erkrankter Frauen nicht nur auf einzelne Aspekte, sondern immer auf die gesamte Versorgungskette beziehen.

Eckpfeiler der Versorgungskoordination von Patientinnen mit Brustkrebs sind

- die Etablierung von Früherkennungs- und Screeningprogrammen,
- die Zertifizierung von interdisziplinären Brustzentren,
- die Beachtung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“,
- die Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorübergreifenden Betreuung von Patientinnen, insbesondere in der Nachsorge (z. B. DMP) und
- die Integration der Frauenselbsthilfe in die Betreuungskonzepte.

Alle Maßnahmen müssen qualitätsgesichert und transparent erfolgen. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität müssen permanent abgefragt und die relevanten Versorgungsdaten an klinische Krebsregister gemeldet werden (s. Anhang 8.9).

Jährliche Audits und Rezertifizierungen in dreijährigen Abständen mit Vorlage der Patienten- und Zuweiserzufriedenheit, Einhaltung der Qualitätsziele, Erfüllung der Qualitätsindikatoren und Darstellung der Ergebnisqualität sind Voraussetzung für ein suffizientes Qualitätsmanagement.

Alle Verantwortlichen in unserem Gesundheitssystem sind aufgerufen, Partikularinteressen zu überwinden und alle Anstrengungen zu unternehmen, im Sinne unserer Patientinnen optimale Behandlungsvoraussetzungen und Ergebnisse anzustreben und zu erzielen.

Nicht qualitätsgesichert arbeitende Institutionen sollten aus der Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs ausgeschlossen werden.





## 8.2. Brustrekonstruktion: Möglichkeiten, Indikationen

(zu Kapitel 4.4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe)

### 8.2.1. Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion

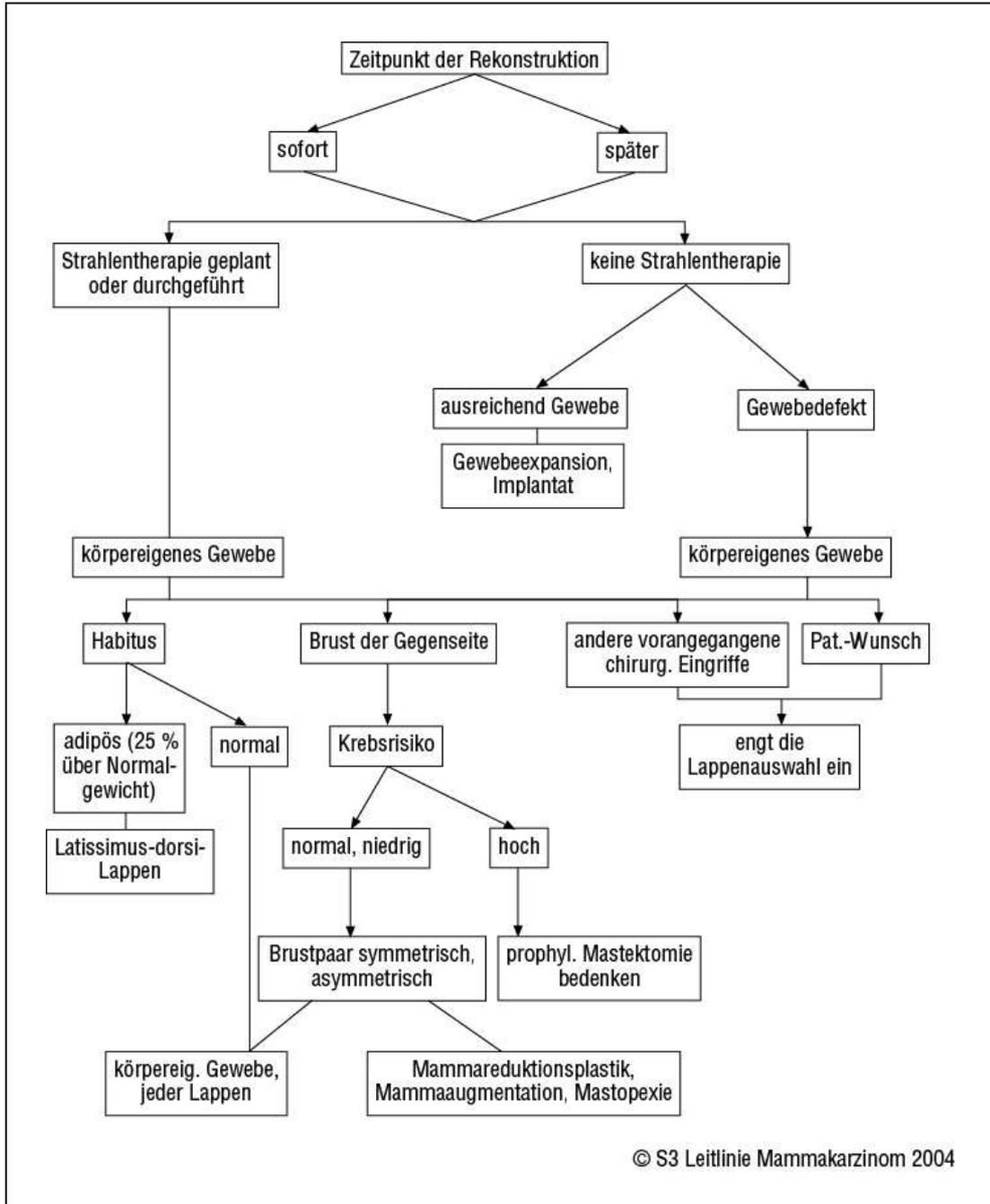


Abbildung 10: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion.

### 8.2.2. Klassifikation der Eingriffe

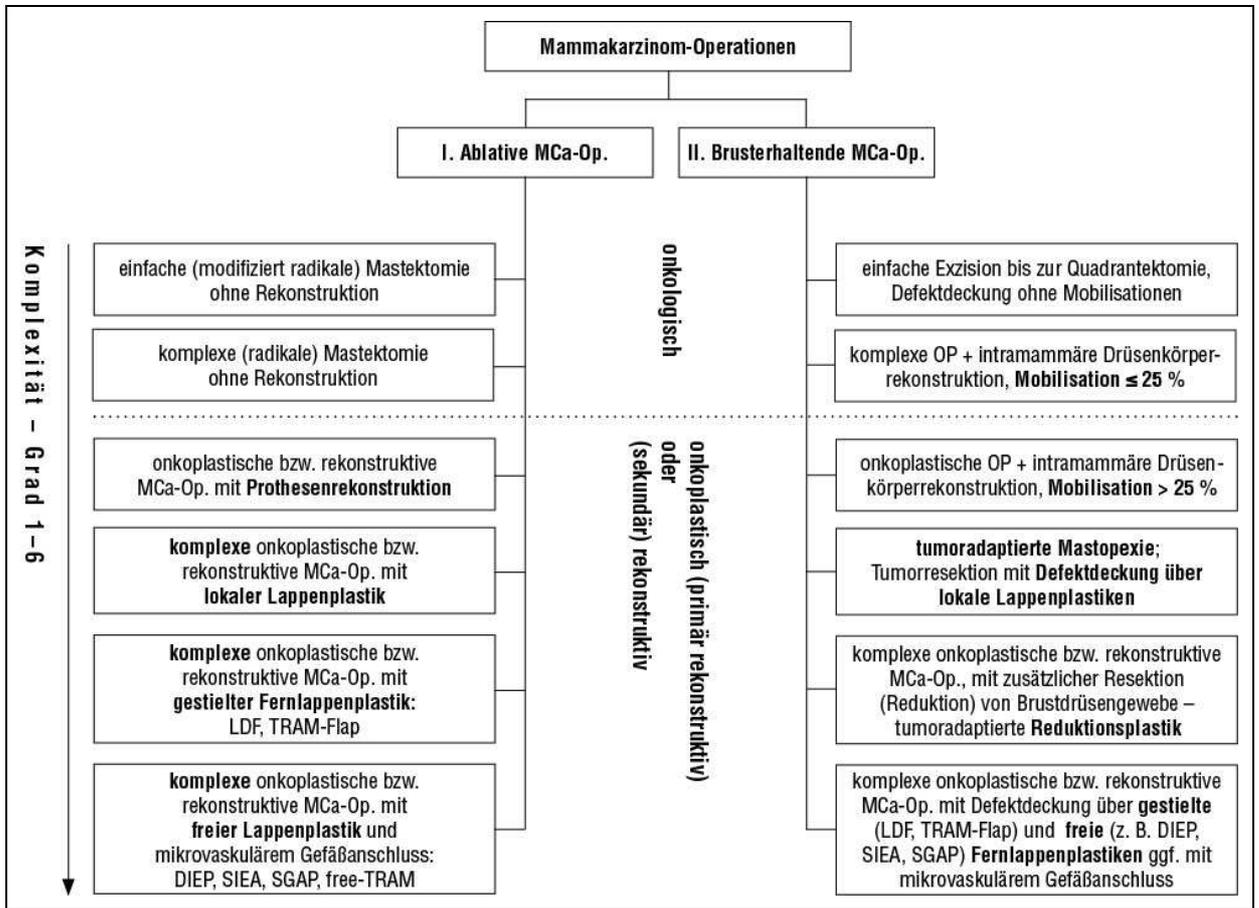


Abbildung 11: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad.

## 8.3. Pathomorphologische Untersuchung

(zu Kapitel 4.5 Pathomorphologische Untersuchung)

Der Anhang umfasst Auszüge aus gängigen Klassifikationen und Graduierungssystemen, auf die die Leitlinie Bezug nimmt sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Begutachtung“. Dabei findet auch die aktuelle Nomenklatur benigner Mammaläsionen Berücksichtigung. Außerdem enthält der Anhang Ergänzungen zur Interpretation der Hormonrezeptorbestimmung. Zusätzlich werden spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert.

### 8.3.1. Histologische Klassifikation

Die Nomenklatur und Gruppierung der Läsionen der Mamma orientiert sich an der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma (WHO 2003) und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographiescreening“ (Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b).

Die Europäischen Leitlinien enthalten auch einen Index zur systematischen Kategorisierung der Läsionen für Screeningstellen, der bei der Formular-Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahmen hilfreich ist.

Im Folgenden werden nur ausgewählte Punkte dargestellt, die differenzialdiagnostisch, im Hinblick auf die pathologisch-radiologische Korrelation oder klinisch von besonderer Bedeutung sind. Außerdem werden einzelne Bezeichnungen der aktuellen WHO-Klassifikation erläutert und kommentiert.

#### 8.3.1.1. Normalbefund und benigne Läsionen (varia)

„**Normalgewebe**“ schließt geringgradige altersentsprechende Veränderungen wie z. B. eine Fibrose, lobuläre Involution, mikroskopische Dilatation von Azini und Gängen sowie eine geringe mikrozystische Adenose mit ein. Diese Minimalveränderungen sind in der Regel nicht ausreichend, um einen auffälligen klinischen oder radiologischen Befund zu erklären.

Die **fibrös-zystische Mastopathie** bezeichnet Veränderungen, die mit einer ausgeprägten, makroskopisch sichtbaren Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose einhergehen.

Hiervon abgegrenzt wird die **solitäre Zyste**, die in der Regel größer als 1 cm ist und von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet wird.

Die **periduktale Mastitis** (Duktektasie, Plasmazellmastitis) betrifft größere und mittelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histiozyten enthalten und einen granulomatösen Aspekt aufweisen. Sie

kann mit einer ausgeprägten periduktalen Fibrose einhergehen. Kalzifikationen sind möglich.

### 8.3.1.2. Benigne epitheliale Proliferationen

Die **sklerosierende Adenose** ist in der Frühphase eher zellreich. Der Fasergehalt nimmt mit der Zeit zu. Es wird empfohlen, die sklerosierende Adenose in der Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahme nur anzugeben, wenn es sich um einen prominenten Befund handelt (Amendoeira, I 2006b). Kalzifikationen können vorliegen.

Die sklerosierende Adenose ist differenzialdiagnostisch vom tubulären Karzinom, der mikroglandulären Adenose und der radiären Narbe abzugrenzen.

Bei Befall benachbarter Lobuli kann sich ein mammographisch oder palpatorisch auffälliger Tumor bilden, der als **Adenostumor** bezeichnet wird.

**Adenosen** mit ausgeprägter apokriner Metaplasie, die mindestens 50 % der Adenose einnimmt, werden als **apokrine Adenosen** dokumentiert.

Die **mikroglanduläre Adenose** zeigt im Gegensatz zur sklerosierenden Adenose kein lobulozentrisches organoides Muster. Die runden glandulären Strukturen werden von einem einreihigen Epithel ohne Atypien ausgekleidet. Myoepithelien fehlen. Allerdings lässt sich eine intakte Basalmembran darstellen.

Die **radiäre Narbe** besteht aus einer zentralen, fibrös-elastoiden Zone mit radiär nach außen proliferierenden Duktuli. Die Läsion ist selten größer als 1 cm. Das Epithel ist zweischichtig oder weist eine duktale Hyperplasie auf. Tubuli können in der zentralen hyalinisierten Fibrose eingeschlossen, verzogen und verkantet sein.

Die **komplexe sklerosierende Läsion** täuscht eine Invasion vor. Sie weist sämtliche Merkmale der radiären Narbe auf, ist aber größer als 1 cm und unregelmäßiger strukturiert, häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie. Die Läsion kann von Veränderungen wie Papillomen, apokriner Metaplasie oder sklerosierender Adenose begleitet werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose für beide radiären sklerosierenden Läsionen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und eine intakte Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlt.

Die Diagnose einer radiären Narbe oder komplexen sklerosierenden Läsion in der Stanz- und Vakuumbiopsie bedeutet in der Regel eine Einstufung der Veränderung in die B3-Kategorie (Amendoeira, I 2006a) und die Indikation für eine operative Exzision. Davon ausgenommen sind kleine radiäre Narben, die in einer Vakuumbiopsie vollständig erfasst sind und einen histologischen Zufallsbefund (ohne mammographisches Korrelat) darstellen. Diese bedürfen keiner Exzision und können gemäß den europäischen Leitlinien zum Mammographie-Screening als B2 klassifiziert werden.

Grund für die Zuordnung der B3-Kategorie ist, dass in der Peripherie mammographisch entdeckter radiärer Narben und komplexer sklerosierender Läsionen relativ häufig atypische duktale Hyperplasien und Karzinome (in situ und invasiv) nachweisbar sind, insbesondere bei Läsionen mit einer Größe > 0,6 cm und bei Frauen > 50 Jahre (WHO 2003). In 4–32 % der Exzidate nach stanzbiopischer Diagnose einer radiären Narbe

liegt ein DCIS oder invasives Karzinom vor, insbesondere dann, wenn in dem Stanzbiopsat bereits eine ADH registriert wurde.

Die Veränderungen, die als „**duktales Adenom**“ bezeichnet werden, haben ein variables Aussehen. Kennzeichnend ist eine gut umschriebene benigne glanduläre Proliferation, die sich zumindest zum Teil intraduktal ausdehnt. Es bestehen Überschneidungen mit anderen gutartigen Veränderungen wie dem Papillom oder der komplexen sklerosierenden Läsion, weshalb solcherlei Läsionen auch als sklerosierende Papillome bezeichnet werden.

### 8.3.1.3. Papillome

Das Papillom kann solitär und multipel auftreten. Das solitäre Papillom liegt gewöhnlich zentral (**zentrales Papillom**), in subareolären Gängen, während die multiplen Papillome eher peripher im Bereich der terminalen duktilo-lobulären Einheiten (TDLE) gefunden werden (**periphere Papillome**). Periphere Papillome treten nicht nur gehäuft mit einer gewöhnlichen duktilen Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktilen Hyperplasie (ADH), einem DCIS oder einem invasiven Karzinom auf. Daher erfordert das Vorliegen dieser Veränderung eine ausgedehnte Gewebseinbettung.

Der Begriff der „Papillomatose“ sollte vermieden werden, da er bislang sowohl für die UDH als auch für multiple Papillome verwendet wurde.

Die Diagnose eines **atypischen Papilloms** nach WHO erfordert eine fokale intraduktale Epithelproliferation, die einer ADH oder einem kleinen Low-grade-DCIS entspricht; d. h. die fokale atypische Proliferation uniformer Zellen mit Low-grade-Kernen (WHO 2003). Dabei existiert kein einheitlich definierter Grenzwert für die maximale Ausdehnung der atypischen Epithelproliferation.

Die quantitativen Kriterien in der Abgrenzung zwischen einem atypischen Papillom im Sinne einer ADH im Papillom und einem **DCIS im Papillom** sind umstritten. Zum einen werden atypische Epithelproliferationen von weniger als 3 mm Ausdehnung als ADH aufgefasst (O'Malley, BA et al. 2006), zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als 30 % des Papillomquerschnittes einnehmen (Tavassoli FA 2000). Herde darüber entsprechen einem DCIS in einem Papillom.

Die B-Klassifikation papillärer Läsionen orientiert sich an der epithelialen Komponente. Da die epithelialen Veränderungen innerhalb der papillären Läsion heterogen ausgebildet sein können und die Stanzbiopsie die Läsion in der Regel nicht vollständig erfasst, sind die meisten papillären Läsionen der B3-Kategorie (unsicheres biologisches Potenzial) zuzuordnen. Davon ausgenommen sind kleine Papillome, die ausgedehnt gesampelt wurden und vermutlich vollständig durch die Stanz-/Vakuumbiopsie entfernt sind. Diese können als B2 klassifiziert werden. Eine höhere B-Kategorie ist angemessen, wenn die epithelialen Proliferate Atypien aufweisen, die entweder den Malignitätsverdacht (B4) oder die sichere Diagnose eines DCIS im Papillom oder eines intraduktalen papillären Karzinoms rechtfertigen (B5).

#### 8.3.1.4. Myoepitheliale Läsionen

Während die **Myoepitheliose** ein zumeist multifokaler, mikroskopischer Prozess ist, imponieren **Adenomyoepitheliome** als umschriebene Knotenbildungen, die multilobuliert sein können. Sie sind durch ihre biphasische zelluläre Differenzierung gekennzeichnet: Das myoepitheliale, teils klarzellige Kompartiment umgibt in der Regel die tubuläre Komponente mit luminaler Epithelauskleidung. Es existieren im Wesentlichen 3 verschiedene morphologische Varianten: lobuliert, tubulär und spindelzellig/myoid. Die Differenzialdiagnose umfasst neben Papillom und Adenose (jeweils fließender Übergang) das tubuläre Adenom (scharf begrenzt im Gegensatz zur tubulären Variante des Adenomyoepithelioms) und das invasive Karzinom (kein biphasischer zellulärer Aufbau).

Die Mehrzahl der Adenomyoepitheliome verhält sich benigne. Man schreibt ihnen aber ein geringes malignes Potenzial zu, weshalb sie in der Stanz-/Vakuumbiopsie als B3 eingestuft werden sollten und eine vollständige Exzision empfohlen wird.

Deutlich seltener als das benigne Adenomyoepitheliom sind malignen Formen (maligne Adenomyoepitheliome), bei denen die epitheliale und/oder myoepitheliale Komponente entartet sein kann.

#### 8.3.1.5. Fibroepitheliale Tumoren

**Fibroadenome** sind gutartige biphasische Tumoren, die zumeist bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden. Eine epitheliale (duktale) Hyperplasie ist beim Fibroadenom nicht ungewöhnlich. Gesondert anzugeben sind in jedem Falle, wenn ADH oder DCIS in einem Fibroadenom auftreten. In diesem Falle erhöht sich bei stanzbiptischer Diagnose in Abhängigkeit von Grad und Ausdehnung der Atypie die B-Kategorie von B2 auf B3, B4 oder B5.

Das Fibroadenom ist vom **Phylloides-Tumor** zu unterscheiden, der ein zellreicheres Stroma aufweist. Für dessen Dignitätsbeurteilung am Resektat ist eine ausreichende Anzahl von Gewebeschnitten notwendig (Faustregel: 1 Gewebeschnitt pro cm Tumordurchmesser), um die charakteristischen Stromamerkmale (Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität, Verteilungsmuster) und die Beziehung zum umgebenden Gewebe repräsentativ zu erfassen.

Grundsätzlich werden fibroepitheliale Tumoren, die in der Stanz- oder Vakuumbiopsie aufgrund ihres zellreichen Stromas, dem Überwiegen der Stromakomponente oder einer erhöhten mitotischen Aktivität der Stromazellen das Vorliegen eines Phylloides-Tumors (PT) nahelegen, als B3 klassifiziert.

#### 8.3.1.6. Intraduktale proliferative Läsionen

In der aktualisierten WHO-Klassifikation (WHO 2003) werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLUs). Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft, allerdings von deutlich unterschiedlichem Ausmaß.

Die **gewöhnliche duktale Hyperplasie** (UDH) umfasst sämtliche Fälle intraluminärer Epithelproliferationen, die keine Atypien aufweisen. Üblich ist ein buntes, fließendes

Zellbild. Werden Sekundärlumina ausgebildet, so sind diese schlitzförmig, entrundet und unregelmäßig gestaltet mit tangentialer Ausrichtung der Kerne in den begrenzenden epithelialen Zellen. Einer der wichtigsten Indikatoren der UDH ist das Vorhandensein einer Mischung von mind. 2 Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen). Sie ist mit einem nur sehr gering erhöhten Risiko (1,5-fach) für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verknüpft. Sie geht üblicherweise mit einer diffusen oder mosaikartigen Expression der basalen Zytokeratine (u. a. CK5, CK14) einher (Otterbach, F et al. 2000).

Der Begriff der **flachen epithelialen Atypie** (FEA) wurde in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) neu eingeführt. Diese eher deskriptive Kategorie umfasst Läsionen, die wahrscheinlich neoplastisch sind und auch als „clinging carcinoma“ vom monomorphen Typ, atypische zystische Lobuli, atypische Lobuli Typ A, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypie oder Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypie bezeichnet werden. Charakteristisch ist der Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne Schicht eines gering atypischen Epithels, das oft apikale „snouts“ zeigt oder 3–5 Schichten einer monoton atypischen Zellpopulation aus prismatischen Zellen oder Kolumnarzellen. Mikropapillen oder komplexere Strukturen wie Arkaden fehlen oder sind sehr selten. Die befallenen erweiterten Lobuli enthalten häufig sezerniertes Material und Mikrokalzifikationen.

Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so ist diese Veränderung der Kategorie B3 zuzuordnen.

Unklar ist derzeit die biologische Signifikanz und damit die klinische Bedeutung der FEA. Einerseits finden sich in der Nachbarschaft einer FEA gehäuft weitergehende Veränderungen im Sinne einer lobulären Neoplasie, einer ADH, eines Low-grade-DCIS oder eines gut differenzierten invasiven Karzinoms. Andererseits sprechen die wenigen bislang verfügbaren Beobachtungsstudien für ein nur sehr geringes Progressionsrisiko der reinen FEA (Übersicht bei (Pinder, SE et al. 2007; Schnitt, SJ 2003)). Somit gilt die FEA derzeit in erster Linie als Markerläsion und weniger als Vorläuferläsion, wenn auch die hohe Ähnlichkeit zytologischer und molekularer Marker dafür spricht, dass es sich in einzelnen Fällen möglicherweise um die Vorstufe eines tubulären Karzinoms oder anderer Low-grade Karzinome handelt (Abdel-Fatah, TM et al. 2007; Simpson, PT et al. 2005).

Mit einem Upgrade nach Vakuumbiopsie ist in 0–20% der Fälle zu rechnen. Das Risiko für die Detektion eines In-situ-Karzinoms liegt im Mittel bei 4,7 % und für die Detektion eines invasiven Karzinoms bei 5,5 %, wenn eine offene Biopsie nach Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgt (Sinn, HP et al. 2010). Üblicherweise wird nach einer Stanzbiopsie die offene Exzision empfohlen, da in diesem Falle nicht von einer vollständigen Entfernung der Läsion ausgegangen werden kann. Wurde durch eine Vakuumbiopsie der suspekte Mikrokalk komplett entfernt, wird vielerorts auf eine offene Exzision verzichtet. Eine Untersuchung an 40 Patientinnen ergab bei Läsionen < 10 mm nach vollständiger Entfernung des Mikrokalks kein Upgrade in der nachfolgenden Exzision (David, N et al. 2006).

Wird eine FEA am Resektionsrand eines Exzidates nachgewiesen, so ist keine Nachresektion erforderlich, es sei denn, es ist suspekter Mikrokalk verblieben.

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der FEA üblicherweise um eine Kolumnarzell-Veränderung mit oder ohne Hyperplasie, die geringe bis mäßige zytologische Atypien aufweist. Hiervon abzugrenzen sind **Kolumnarzell-Hyperplasien mit architekturellen Atypien**, in denen vorzugsweise Mikropapillen oder aber Brücken

ausgebildet werden, wobei nur geringe zytologische Atypien vorliegen (Amendoeira, I 2006b). Diese Veränderungen werden mittlerweile in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der zytologischen und strukturellen Atypien als ADH oder Low-grade-DCIS klassifiziert (Pinder, SE et al. 2007).

Anzumerken ist noch, dass Kolumnarzell-Proliferationen homogen ER-positiv und üblicherweise CK5-negativ sind. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine ist in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Kolumnarzell-Hyperplasien ohne und mit Atypien nicht hilfreich, da das charakteristische mosaikartige Reaktionsmuster der UDH in der Kolumnarzell-Hyperplasie ohne Atypie meist fehlt.

Die **atypische duktale Hyperplasie (ADH)** gilt mittlerweile als neoplastische intraduktale Epithelproliferation. Sie wird durch eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen gekennzeichnet, welche Mikropapillen, Bögen, solide oder kribriforme Baumuster ausbilden können (WHO 2003). Rundliche, starr erscheinende Sekundärlumina treten gemeinsam mit unregelmäßig geformten auf. Zytologisch entsprechen die Zellen einer ADH somit einem Low-grade-DCIS. Allerdings nehmen in einer ADH die charakteristischen Zellen die TDLU (s) nur zum Teil ein und/oder treten neben einer gewöhnlichen duktalem Hyperplasie (UDH) auf.

Im Einzelfall kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS schwierig sein. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine hilft differenzialdiagnostisch nicht weiter, da die proliferierenden Epithelien in beiden Läsionen diese nicht exprimieren.

Bezüglich der definitiven Kriterien zur Unterscheidung von ADH und Low-grade-DCIS besteht derzeit kein internationaler Konsens. Einigkeit besteht lediglich darin, dass die ADH einige aber nicht alle Kriterien eines Low-grade-DCIS aufweist. Uneinigkeit herrscht bei der Frage, ob und welche quantitativen Kriterien angewandt werden sollten. Die Angaben zur Obergrenze der ADH schwanken zwischen weniger als einem Gangquerschnitt und 2 bis 3 mm (Amendoeira, I 2006b; WHO 2003). In Europa wird mehrheitlich eine Anwendung quantitativer Kriterien für die Unterscheidung empfohlen. Danach ist in der Regel eine ADH nicht größer als 2–3 mm (Amendoeira, I 2006b).

Infolge der uneinheitlich angewandten Kriterien treten im Rahmen einer Zweitbefundung bekanntermaßen Diskrepanzen in der Beurteilung der intraduktalen proliferativen Läsionen in der Grenzzone zwischen ADH und Low-grade-DCIS auf, auch unter Experten (Collins, LC et al. 2004; Nahrig, J et al. 2006; Rosai, J 1991; Sloane, JP et al. 1994; Sloane, JP et al. 1999; Verkooijen, HM et al. 2003). Diese lassen sich durch die Definition einheitlicher Kriterien zur Beurteilung bislang nur zum Teil beheben, sodass deren weitere Ergänzung und Objektivierung erforderlich ist.

Dennoch besteht wegen der klinischen Konsequenzen die Notwendigkeit der diagnostischen Abgrenzung zwischen ADH und DCIS. Dieser Anforderung wird in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) Rechnung getragen, indem die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen duktalem Hyperplasie (UDH) von der atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) und dem DCIS beibehalten wurde und nicht durch den Begriff der duktalem intraepithelialen Neoplasie (DIN) ersetzt wurde. Die **DIN-Klassifikation** kann aber fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN 1, flacher Typ: flache epitheliale Atypie; DIN 1 (< 2 mm): ADH; DIN 1 (> 2 mm): DCIS Grad 1; DIN 2: DCIS Grad 2; DIN 3: DCIS Grad 3; (Tavassoli FA et al. 2009)).

Bei der Diagnose einer ADH mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie ergibt sich in Abhängigkeit vom Grad der Atypie und der Ausdehnung der Läsion einer B3- oder B4-Kategorie. Bezüglich des Karzinomrisikos und den therapeutischen Konsequenzen vgl. Kapitel 4.3.6.1.

#### 8.3.1.7. Lobuläre Neoplasie (LN)

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamte Spektrum atypischer Epithelproliferationen bezeichnet, die aus TDLUs abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht kohäsiven Zellen charakterisiert wird – mit oder ohne pagetoider Beteiligung der terminalen Gänge. Somit werden unter der Bezeichnung LN nunmehr Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und eines lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zusammengefasst.

Als Besonderheit der LN ist dessen häufig multizentrisches (46–85 %) und bilaterales Auftreten (30–67 %) zu beachten. Prinzipiell handelt es sich bei der LN nach heutiger Auffassung um eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Das relative Risiko einer Patientin ist nach der Diagnose einer LN bilateral um den Faktor 6,9–12 erhöht.

In einer Studie wurde gezeigt, dass das Risiko für synchrone invasive Karzinome von der Differenzierung der LN abhängt (Bratthauer, GL et al. 2002). Die LN (= LIN) wurde dabei in 3 Differenzierungsgrade unterteilt. Die klassische LN wurde in Abhängigkeit von der Ausdehnung innerhalb der TDLUs und dem Ausmaß der Azinuserweiterung in LIN 1 und LIN 2 unterschieden. Der Begriff LIN 3 beinhaltet die selteneren Varianten (mit maximaler Azinuserweiterung, signifikanter Pleomorphie oder reiner Siegelringzellpopulation) und war am häufigsten mit einem invasiven, v.a. lobulären Karzinom assoziiert. Noch ist aber das Grading nicht ausreichend validiert und unklar, ob es für die Entwicklung von invasiven Karzinomen prädiktiv ist. Es wird von der WHO daher bislang nicht generell empfohlen (WHO 2003).

Gemäß WHO wird die klassische Form der LN nicht weiter unterteilt. Es werden von der klassischen LN aber eine **pleomorphe Variante** und eine **Siegelringzell-Variante** sowie ein **nekrotischer Typ** mit massiver Azinuserweiterung unterschieden. Diese Differenzierung ist im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen relevant (vgl. Kapitel 4.3.6.1).

In einzelnen Fällen kann es schwierig sein, eine LN von einem soliden Low-grade-DCIS zu unterscheiden. Auch wenn der immunhistochemische Nachweis von E-Cadherin meist hilfreich ist (LN: E-Cadherin: negativ; DCIS: E-Cadherin: positiv), treten gelegentlich Läsionen auf, die Kriterien der LN und des DCIS aufweisen. Häufig weisen diese problematischen Fälle die zytologischen Charakteristika der klassischen LN auf, zeigen aber ein solides, kohäsives Baumuster, evtl. mit zentralen Nekrosen, oder bilden mikroazinäre Strukturen. Es ist anzunehmen, dass die In-situ-Läsionen mit E-Cadherin-Expression am ehesten echte DCIS repräsentieren, während die E-Cadherin-negativen Fälle als LNs aufzufassen sind. Allerdings ist der natürliche Verlauf dieser Läsionen unklar. Dies gilt auch für histologisch zweifelhafte Fälle mit E-Cadherin-positiven und -negativen Tumorzellen, die derzeit als Kombination aus DCIS und LN klassifiziert werden (O'Malley, BA et al. 2006).

Wird eine klassische LN im Rahmen des Mammographie-Screenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Lässt sich am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material nicht entscheiden, ob eine kleinzellige Epithelproliferation in TDLUs und/oder Gängen als LN oder DCIS zu klassifizieren ist, so empfiehlt sich eine höhere B-Kategorie: B4 oder B5. Die Varianten der LN (v. a. pleomorphe Variante und nekrotischer Typ; LIN 3) werden als B5 klassifiziert (Amendoeira, I 2006a).

### 8.3.1.8. **Duktales Carcinoma in situ (DCIS)**

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als neoplastische intraduktale Läsion definiert, welche durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente, aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom charakterisiert ist (WHO 2003). Bei kleinen Low-grade- bzw. Non-high-grade-DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig.

Artefakte am Präparaterand, die retrograde Ausdehnung eines DCIS in terminale duktuulo-lobuläre Einheiten (sog. Läppchenkanzerisierung) oder eine duktales Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe dürfen nicht als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden (Pseudoinvasion). Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen und der Einsatz der Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stroma-Grenze ermöglichen oftmals die Klärung der Diagnose. Als besonders hilfreich haben sich Marker zum Nachweis von Myoepithelien (v. a. p63) und Basalmembran-Bestandteilen (z. B. Kollagen Typ IV) erwiesen.

#### **Grading und Klassifikation**

(vgl. hierzu auch Kapitel 4.5.2.3)

Das Grading des DCIS sollte zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanung nicht nur am Exzidat, sondern auch am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Allerdings kann das Grading zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Präparat aufgrund der intratumoralen Heterogenität variieren.

Das Kerngrading sollte sich an den Empfehlungen der „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (The Consensus Conference Committee 1997) orientieren (vgl. Tabelle 14).

**Tabelle 14: Nukleäres Grading des DCIS (The Consensus Conference Committee 1997).**

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 Intermediär	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO (WHO 2003) (vgl. Tabelle 15) als auch die Van-Nuys-Klassifikation (Silverstein, MJ et al. 1995) (vgl. Tabelle 16) sein.

**Tabelle 15: Grading des DCIS nach WHO (WHO 2003).**

Grad	Zytologie/Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low grade	kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG 1)	-	lamellär	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate grade	Zytologie ähnlich low grade (KG 1) oder intermediärer Kerngrad (KG 2)	+ -/+	lamellär oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High grade	hochgradige Zelltypen mit pleomorphen Kernen (KG 3)	-/+	amorph	eine Zellage, mikropapillär, kribri-form oder solide

**Tabelle 16: Van-Nuys-Klassifikation des DCIS (Silverstein, MJ et al. 1995).**

Gruppe	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	non high grade	-
Van-Nuys-Gruppe II	non high grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	high grade	-/+

Bei Vorliegen verschiedener Grade innerhalb eines DCIS bestimmt die höchste Kategorie über die abschließende Einstufung in dem jeweils angewandten Gradingschema.

Neben Kerngrad und Nekrosen wird in der aktuellen WHO-Klassifikation empfohlen, auch die Architektur des DCIS zu dokumentieren (WHO 2003). Als Argument hierfür lässt sich anführen, dass bestimmte Baumuster des DCIS mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidivrisiko verknüpft sind (Bijker, N et al. 2001; Fisher, ER et al. 2007).

Es werden 5 Architekturmuster unterschieden: Komedotyp (mehrschichtiges neoplastisches Epithel umgibt eine zentrale Nekrosezone), kribriformer Typ (siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina), papillärer Typ (Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst), solider Typ (durch atypisches Epithel ausgefüllte Gangstrukturen), mikropapillärer Typ (pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst). Allerdings besteht oftmals eine intratumorale Heterogenität, sodass verschiedene Baumuster nebeneinander vorliegen können.

#### **Bestimmung der Hormonrezeptorexpression**

Die Östrogenrezeptorexpression ist ein prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der Tamoxifen-Behandlung beim DCIS (Allred, DC et al. 2002). Zusätzlich zu den genannten pathomorphologischen Faktoren wird daher die Bestimmung und Dokumentation des Hormonrezeptorstatus als prädiktiver Marker beim DCIS empfohlen (Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011). Dabei orientiert sich die Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie an den Vorgaben für das invasive Mammakarzinom (s. Anhang 8.3: Kap. 8.3.2).

#### **University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI)**

Der prognostische Wert des University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) ist nicht gesichert. Dieser wurde eingeführt, um eine Hilfestellung in der therapeutischen Entscheidung zu geben. Größe, Resektionsrand-Status, pathologische Klassifikation und Alter gehen aufgrund ihres prädiktiven Wertes ein (Silverstein, MJ 2003). Ziel ist es, Patientinnen zu identifizieren, denen, im Falle eines niedrigen Risikos, die alleinige Exzision empfohlen werden kann oder denen, bei hohem Rezidivrisiko, eine Mastektomie anzuraten ist. Kritisch zu bewerten ist in erster Linie, dass diesen Handlungsempfehlungen lediglich retrospektiv erhobene Daten zugrunde liegen und nicht die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie. Versuche anderer Gruppen, die prognostische Stratifizierung durch den USC/VNPI zu bestätigen, kamen nicht zu einheitlichen Ergebnissen (Übersicht bei Maass, N et al.

2009). Die Anwendung des USC/VNPI wird deshalb nicht generell empfohlen. Seine Angabe ist fakultativ.

**Tabelle 17: University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) (Silverstein, MJ 2003).**

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤15	16–40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥ 10	1–9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	non high grade ohne Nekrosen	non high grade mit Nekrosen	high grade ohne/mit Nekrosen
Alter	> 60	40–60	< 40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko		Therapieempfehlung
4–6	niedrig		Exzision
7–9	intermediär		Exzision und Bestrahlung
10–12	hoch		Mastektomie

### 8.3.1.9. Invasive Mammakarzinome

#### Histologische Typisierung

(vgl. auch Statement Patho-2)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation durchzuführen (vgl. Tabelle 18 (WHO 2003)). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Dies dient zum einen der Korrelation mit der Bildgebung und zum anderen der Therapieplanung. In Folge einer intratumoralen Heterogenität kann es selten Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Präparat geben. Für die abschließende Zuordnung des histologischen Typs ist der Befund am Operationspräparat entscheidend. Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf (Ellis, IO et al. 1992; Rosen, PP et al. 1993). Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribriforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das tubulo-lobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet (Fisher, ER et al. 1993).

**Tabelle 18: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (WHO 2003).**

- 
- Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified, (NOS)
    - Gemischter Typ
    - Pleomorphes Karzinom
    - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
    - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
    - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
  - Invasives lobuläres Karzinom
  - Tubuläres Karzinom
  - Invasives kribriiformes Karzinom
  - Medulläres Karzinom
  - Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren
    - Muzinöses Karzinom
    - Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom
    - Siegelringzell-Karzinom
  - Neuroendokrine Tumoren
    - Solides neuroendokrines Karzinom
    - Atypischer Karzinoïdtumor
    - Kleinzelliges Karzinom
    - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
  - Invasives papilläres Karzinom
  - Invasives mikropapilläres Karzinom
  - Apokrines Karzinom
  - Metaplastische Karzinome
    - Rein epitheliale metaplastische Karzinome
      - Plattenepithelkarzinom
      - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie
      - Adenosquamöses Karzinom
      - Mukoepidermoides Karzinom
    - Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
  - Lipidreiches Karzinom
  - Sekretorisches Karzinom
  - Onkozytäres Karzinom
  - Adenoid-zystisches Karzinom
  - Azinuszell-Karzinom
  - Glykogenreiches Klarzellkarzinom
  - Sebazeöses Karzinom
  - Inflammatorisches Karzinom
-

Prognostisch relevant ist die Abgrenzung der Karzinome eines „reinen“ speziellen Typs von gemischten Typen. Gemäß den EU-Leitlinien und der WHO-Klassifikation (Amendoeira, I 2006b; WHO 2003) ist in der Regel ein Karzinom dann einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mind. 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z. B. tubuläres Karzinom). Wenn der Anteil einer zweiten Komponente 10 % übersteigt, liegt ein gemischter Typ vor (z. B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom), wobei gemäß WHO 2003 bei gemischten Typen das invasive duktales Muster (NOS) 10–49 % des Tumors ausmacht.

Im Folgenden sollen nur bestimmte histologische Typen näher erläutert werden, die entweder besonders häufig sind oder bei denen die strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für die korrekte Typisierung von besonderer Relevanz ist, da sie über die Abschätzung der Prognose entscheidet.

Das **invasive duktales Karzinom** (not otherwise specified, NOS) ist mit 40–75 % der bei weitem häufigste Tumortyp. Er umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht in ausreichendem Umfang Charakteristika aufweisen, um einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden zu können (z. B. lobuläres oder tubuläres Karzinom). Um als invasiver duktales Typ klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen (zur Abgrenzung des „reinen“ invasiven duktales Karzinoms von Mischformen s. auch oben).

Die Prognose des invasiven duktales Typs ist im Vergleich zur Prognose der Gesamtgruppe aller Mammakarzinome gleich oder etwas schlechter. Die Prognose wird im Wesentlichen durch die etablierten Parameter beeinflusst: Nodalstatus, Tumorgröße, Grading etc. Therapeutisch relevant ist die Steroidhormonrezeptorexpression bei ca. 70–80 % der invasiven duktales Karzinome. Eine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation liegt in ca. 15–25 % der Fälle vor.

**Invasive lobuläre Karzinome** machen ca. 5–15 % der invasiven Mammakarzinome aus. Das klassische Erscheinungsbild des invasiven lobulären Karzinoms wird im Wesentlichen durch seine Kleinzelligkeit, sein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Desmoplasie gekennzeichnet. Von dem klassischen Typ werden verschiedene morphologische Varianten abgegrenzt (solide, alveoläre, pleomorphe und tubulo-lobuläre Variante sowie Mischtypen), deren prognostische Relevanz unklar ist. Die klassische Form des invasiven lobulären Karzinoms ist in mindestens 90 % der Fälle mit einer lobulären Neoplasie assoziiert.

Die Prognose des invasiven lobulären Karzinoms unterscheidet sich bei stadienangepasster Auswertung nicht von jener des invasiven duktales Karzinoms. Die invasiven lobulären Karzinome sind aber durch Multifokalität (9–31 %), Bilateralität (6–47 %) und ein anderes Metastasierungsmuster gekennzeichnet. Knochen, Meningen, Gastrointestinaltrakt und Peritoneum sind häufiger von Fernmetastasen betroffen. Lungenmetastasen werden dagegen seltener als beim duktales Typ beobachtet.

Die invasiven lobulären Karzinome exprimieren üblicherweise Steroidhormonrezeptoren. Eine HER2-Überexpression bzw. Amplifikation ist beim klassischen invasiven lobulären Karzinom sehr selten. Die pleomorphe Variante (G3) kann eher eine HER2-Überexpression und -Genamplifikation aufweisen.

Das klassische **tubuläre Karzinom** wird durch das Vorliegen neoplastischer rundlich-ovaler Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe charakterisiert. Die Tubuli können abgewinkelt oder abgekantet sein mit

tropfenähnlicher Form. Das Epithel weist häufig „apical snouts“ auf. Die Zellkerne sind gering hyperchromatisch und sollten nur kleine unauffällige Nukleolen aufweisen. Mitosen sind selten. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht. Das klassische tubuläre Karzinom macht zwar weniger als 2 % der Mammakarzinome aus, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mind. 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19 % (WHO 2003).

Die strenge Einhaltung der genannten Kriterien ist für die Abschätzung der Prognose entscheidend. Das reine tubuläre Karzinom hat eine exzellente Prognose. Selbst das seltene Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen (6–19 %) hat keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Die tubulären Karzinome sind in der Regel östrogen- und progesteronrezeptorpositiv und HER2-negativ.

Bei **muzinösen Karzinomen** liegen Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. Die Einstufung als (rein) muzinöses Karzinom ist gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) nur dann gerechtfertigt, wenn der Tumor vollständig muzinös differenziert ist. Dies trifft auf max. 2 % der invasiven Mammakarzinome zu. Auch hier dient die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien dem Ziel, Tumoren mit günstiger Prognose zu identifizieren, die insbesondere bei älteren Patientinnen auftreten. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–100 % (O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003).

Muzinöse Karzinome sind üblicherweise ER-positiv und etwa 70 % sind PgR-positiv. Eine HER2-Überexpression oder -Genamplifikation ist sehr ungewöhnlich.

Die Diagnose eines **medullären Karzinoms** erfordert die Abgrenzung gegenüber einem invasiven duktalem Karzinom. Es muss jedes der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- synzytiales Wachstumsmuster (> 75 % der Tumorfläche)
- keine glanduläre Differenzierung
- diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltration (moderat bis stark)
- mäßig bis starke Kernpleomorphie (zahlreiche Mitosen)
- zirkulär scharfe Begrenzung (Übersichtsvergrößerung)

Das medulläre Karzinom macht weniger als 1 % der invasiven Karzinome aus. Dessen Besonderheit besteht darin, dass etablierte Prognosefaktoren wie Tumorgading und negativer Rezeptorstatus bei diesem Tumortyp offenbar keine signifikanten Determinanten für die Prognose sind; d. h. die Prognose ist besser als es diese Faktoren vermuten lassen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei bis zu 84 % (nodal-negativ) und ist damit besser als bei schlecht differenzierten invasiven duktalem Mammakarzinomen. Dies geht einher mit einer deutlich niedrigeren Rate an Lymphknotenmetastasen (10–25 %) (Bässler, R 1997; O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003).

Bei der Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien ist zu berücksichtigen, dass das gewonnene Material nur eingeschränkt repräsentativ ist. Die endgültige Diagnose ist deshalb erst am Tumorsektat möglich.

Sogenannte **atypische medulläre Karzinome**, die neben einer überwiegend synzytialen Architektur 2 oder 3 weitere Kriterien des typischen medullären Karzinoms erfüllen, zeigen keinen Prognosevorteil. Aus diesem Grund wird mittlerweile empfohlen, diese Bezeichnung zu vermeiden und diese Karzinome als invasive duktales Karzinome, NOS, zu klassifizieren (WHO 2003). Meist sind sie ebenso wie die typischen medullären Karzinome ER-, PgR- und HER2-negativ (triple-negativ). Ein Teil von ihnen hebt sich pathogenetisch ab. **Schlecht differenzierte invasive duktales Karzinome, NOS, die dem medullären Karzinom ähneln und triple-negativ** sind, finden sich gehäuft in der Gruppe der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome. Dementsprechend sollte bei Vorliegen dieser histologischen und immunhistologischen Charakteristika im Befundbericht auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrundes hingewiesen werden (vgl. Statement Risk-2).

### Histologisches Grading

(vgl. auch Statement Patho-3)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading durchzuführen (WHO 2003). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen.

**Tabelle 19: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (Elston, CW et al. 1991).**

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0–5/10 HPF	1	
	6–11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
	Summenscore	3–9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

<sup>a</sup> HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis (Elston, CW et al. 1991). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Das histologische Grading erfolgt nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis (Elston, CW et al. 1991). Das histologische Grading sollte in der Regel an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material vorgenommen werden. Die histo- und zytologischen Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden, sind Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate (vgl. Tabelle 19).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tabelle 20). Sie wird in 10 konsekutiven high power fields (= 400-fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

**Tabelle 20: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße (Elston, CW et al. 1991).**

Gesichtsfelddurchmesser (mm)	Mitosezahl <sup>a</sup>		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40–0,41	≤ 4	5–9	≥ 10
0,42–0,43	≤ 5	6–10	≥ 11
0,44–0,45	≤ 5	6–11	≥ 12
0,46–0,47	≤ 6	7–12	≥ 13
0,48–0,49	≤ 6	7–13	≥ 14
0,50–0,51	≤ 7	8–14	≥ 15
0,52	≤ 7	8–15	≥ 16
0,53–0,54	≤ 8	9–16	≥ 17
0,55–0,56	≤ 8	9–17	≥ 18
0,57	≤ 9	10–18	≥ 19
0,58–0,59	≤ 9	10–19	≥ 20
0,60	≤ 10	11–20	≥ 21
0,61	≤ 10	11–21	≥ 22
0,62–0,63	≤ 11	12–22	≥ 23
0,64	≤ 11	12–23	≥ 24
0,65–0,66	≤ 12	13–24	≥ 25
0,67	≤ 12	13–25	≥ 26
0,68	≤ 13	14–26	≥ 27
0,69	≤ 13	14–27	≥ 28

<sup>a</sup> in 10 Gesichtsfeldern

Macht die erfasste Tumorfläche in den Stanz- und Vakuumbiopsien weniger als 10 HPFs aus, so kann die Mitoserate näherungsweise bestimmt werden, indem die Gesamtzahl der Mitosen in den verfügbaren HPFs ausgezählt wird. Die erhaltene Zahl wird durch die Anzahl der ausgewerteten HPFs geteilt und mit dem Faktor 10 multipliziert.

Eine Übersicht der Bewertungskriterien mit Bildbeispielen zur Beurteilung der Kernpleomorphie und einer Tabelle zur Vergabe des Mitose-Scores bezogen auf die

individuelle Gesichtsfeldgröße gibt ein Poster des NHS Cancer Screening Programme, UK, unter:

<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>

### Nottingham-Prognose-Index

Ergänzend wird hier noch der Nottingham-Prognose-Index (vgl. Tabelle 21) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgöße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und als prognostisch sehr aussagekräftig gilt. Seine Angabe ist optional.

**Tabelle 21: Nottingham-Prognose-Index (Galea, MH et al. 1992; Page, DL et al. 1998).**

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading (Elston, CW et al. 1991)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1–3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe (in cm) × 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	gut	80 %
3,41–5,40	intermediär	42 %
> 5,40	schlecht	13 %

## 8.3.2. Spezielle Zusatzuntersuchungen

(vgl. auch Statements Patho-4 und -5 mit Text)

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status zu bestimmen, vorzugsweise bereits an den Stanzbiopsien (Hammond, ME et al. 2010; ICSI 2005; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007).

### 8.3.2.1. Hormonrezeptorstatus: Allred-Score und Immunreaktiver Score

Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sind jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben. Die Bewertung als ER- bzw PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne.

Zusätzlich können Scores angegeben werden, die den Prozentsatz positiver Zellen und die Färbeintensität berücksichtigen: Allred-Score (Harvey, JM et al. 1999) oder den

immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner (Remmele W et al. 1987). Ihre Berechnungsgrundlagen werden in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung.**

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)	Färbeintensität (FI)	Score
Immunreaktiver Score (IRS) (Remmele W et al. 1987)		
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion
< 10 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion
10–50 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion
51–80 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion
> 80 % positive Kerne	4 Punkte	
Allred-Score (AS) (Harvey, JM et al. 1999)		
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion
< 1 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion
1–10 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion
11–33 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion
34–66 % positive Kerne	4 Punkte	
> 66 % positive Kerne	5 Punkte	

### 8.3.2.2. Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen (z. B. Bestimmung von Proteinase/-inhibitoren mittels ELISA) oder zur Gewebeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen (vgl. Statement Patho-1).

### 8.3.3. Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose.

Zur histologischen Diagnostik sollten folgende **Informationen** von der Klinik an den Pathologen übermittelt werden:

- die Information, dass eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt ist
- die Lokalisation des Tumors
- die klinisch prätherapeutisch bestimmte Größe des Tumors

Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie (vgl. Abschnitte 4.5.4–4.5.6). Besonderheiten ergeben sich durch die unterschiedlich ausgeprägte Tumorregression beim Zuschnitt und der Beurteilung der Größe des residualen Tumors sowie der Resektionsränder.

Bei **makroskopisch gut abgrenzbarem Tumor** erfolgt die Einbettung analog zu den tastbaren Tumoren bei primärer operativer Therapie.

Falls **makroskopisch kein eindeutiger Tumorherd** abgrenzbar ist, sollte eine systematische Untersuchung des ehemaligen Tumorbettes erfolgen, um das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie zu dokumentieren. Dazu sollten Ausdehnung und Lage/Quadrant des ursprünglichen Tumors klinisch angegeben bzw. markiert werden. Wenn in diesem klinisch angegebenen Bereich das Tumorbett dann als unscharf begrenztes Fibroseareal zu erkennen ist, richtet sich das Ausmaß des Zuschnittes nach der klinisch angegebenen prätherapeutischen Tumorgöße. Es sollte mindestens ein Querschnitt des größten Tumordurchmessers unter Berücksichtigung der Resektionsränder eingebettet werden (als Richtwert mindestens ein Block pro cm der prätherapeutischen Tumorgöße). Zusätzlich sollten tumorverdächtige fibrosierte Areale aus der Umgebung des Tumorbettes und aus dem Bereich der Resektionsränder untersucht werden.

Wenn makroskopisch auch unter Berücksichtigung der klinischen Informationen **kein eindeutiges Tumorbett** zu erkennen ist, ist es ratsam kleinere diagnostische Exzidate primär vollständig einzubetten. Bei größeren Resektaten sollte zunächst ein orientierender Zuschnitt aus fibrosierten Arealen erfolgen. Das Ausmaß des Zuschnittes richtet sich nach der prätherapeutischen Tumorgöße und der Präparategröße. Als Faustregel wird empfohlen, mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers sowie Proben aus den Resektionsrändern (je Dimension mind. einen Block) zu entnehmen. Bei mikroskopischem Nachweis von Tumorresiduen oder entzündlich/regressiven Veränderungen sollte dann in einem erweiterten Zuschnitt gezielt Gewebe aus diesem Bereich unter Berücksichtigung der Resektionsränder nachuntersucht werden, ggf. auch des gesamten ehemaligen Tumorbettes.

Bei ausgeprägter resorptiver Entzündungsreaktion kann die Abgrenzung zwischen regressiv veränderten Tumorzellen und Histozyten schwierig sein. Hier helfen immunhistologische Untersuchungen mit Panzytokeratin-Antikörpern.

Die Diagnose einer pathologischen Komplettremission (pCR) setzt das Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten voraus (Gralow, JR et al. 2008). Somit liegt eine pCR auch dann vor, wenn ausschließlich DCIS-Reste nachzuweisen sind. Das Langzeitüberleben der Patientinnen nach primärer Chemotherapie wird durch DCIS-Reste nicht beeinträchtigt (Mazouni, C et al. 2007).

Im Falle residualen Tumors sind verschiedene histopathologische Klassifikationssysteme für die Graduierung der Tumorregression in Diskussion. Keines davon wird derzeit international allgemein akzeptiert und empfohlen. Die Angabe eines Regressionsgrads in der Dokumentation ist daher fakultativ. In Deutschland erfolgt meist das Regressionsgrading nach Sinn (Sinn, HP et al. 1994) (siehe Tabelle 23). Neuere Systeme berücksichtigen nicht nur die residuale Tumorgöße, sondern auch Tumorzellularität, Lymphgefäßinvasion oder die Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen (Huang, EH et al. 2006; Symmans, WF et al. 2007).

Die Bestimmung der residualen TumorgroÙe erfolgt unter Berücksichtigung des mikroskopischen und makroskopischen Befundes. Therapieinduzierte Pseudo-Multifokalität und echte Multifokalität müssen unterschieden werden. Falls sich in einem makroskopisch identifizierbaren Tumorbett mikroskopisch Tumorzellinseln zeigen, die durch Fibrosezonen getrennt werden, sollte die makroskopische Gesamtausdehnung der Tumorresiduen und nicht der größte Einzelherd der Bestimmung der TumorgroÙe zugrunde gelegt werden. Ein **multifokaler Tumor** sollte nur dann diagnostiziert werden, wenn es sich um verschiedene Tumorherde handelt, die auch unter Berücksichtigung des makroskopischen Befundes nicht in einem gemeinsamen fibrosierten Areal liegen, das dem prätherapeutischen Tumorbett entspricht.

Folgende Tumoreigenschaften signalisieren beim Ausbleiben einer pCR ein erhöhtes Rezidivrisiko (Chen, AM et al. 2004; Huang, EH et al. 2006; Rastogi, P et al. 2008; Rouzier, R et al. 2001):

- residuale TumorgroÙe > 2 cm
- multifokale Residuen
- Lymphgefäßinvasion
- Sicherheitsabstände < 2 mm
- Lymphknotenbefall

Bei der pTNM-Klassifikation nach primärer systemischer Therapie ist das Präfix y voranzustellen (UICC 2010).

**Tabelle 23: Regressionsgrad nach Sinn et al. (Sinn, HP et al. 1994).**

Regressionsgrad 0	kein Effekt
Regressionsgrad 1	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathische Effekte
Regressionsgrad 2	weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalinvasivem Resttumor ( $\leq 0,5$ cm), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
Regressionsgrad 3	kein invasiver Resttumor
Regressionsgrad 4	kein Resttumor

## Literatur

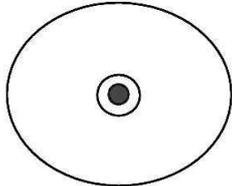
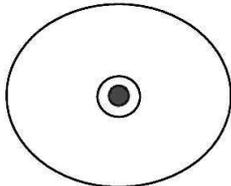
- Abdel-Fatah T. M., Powe D. G., Hodi Z., Lee A. H., Reis-Filho J. S., Ellis I. O. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(3):417-426.
- Allred D. C., Bryant J., Land S. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Canc Res Treat* 2002;(76(1 Suppl.1)):S36.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry NM, editor. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Office for Official Publications of the European Communities, 2006a: 221-256.

- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006b: 256-311.
- Bässler R. Mamma. In: Remmele W, editor. Pathologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2263-2271.
- Bratthauer G. L., Tavassoli F. A. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002; 440(2):134-138.
- Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Thames H. D., Oswald M. J., Outlaw E. D., Strom E. A., McNeese M. D., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., Ames F. C., Feig B. W., Sahin A. A., Perkins G. H., Schechter N. R., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2303-2312.
- Collins L. C., Connolly J. L., Page D. L., Goulart R. A., Pisano E. D., Fajardo L. L., Berg W. A., Caudry D. J., McNeil B. J., Schnitt S. J. Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from a randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(1):126-131.
- David N., Labbe-Devilliers C., Moreau D., Loussouarn D., Campion L. [Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: What is the best management: systematic surgery for all or follow-up?]. *J Radiol* 2006; 87(11 Pt 1):1671-1677.
- Ellis I. O., Galea M., Broughton N., Locker A., Blamey R. W., Elston C. W. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20(6):479-489.
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
- Fisher E. R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71(8):2507-2514.
- Fisher E. R., Land S. R., Saad R. S., Fisher B., Wickerham D. L., Wang M., Costantino J. P., Wolmark N. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(1):86-91.
- Galea M. H., Blamey R. W., Elston C. E., Ellis I. O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22(3):207-219.
- Gralow J. R., Burstein H. J., Wood W., Hortobagyi G. N., Gianni L., von Minckwitz G., Buzdar A. U., Smith I. E., Symmans W. F., Singh B., Winer E. P. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):814-819.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M., Allred D. C., Hagerty K. L., Badve S., Fitzgibbons P. L., Francis G., Goldstein N. S., Hayes M., Hicks D. G., Lester S., Love R., Mangu P. B., McShane L., Miller K., Osborne C. K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J. N., Sweep F. C., Taube S., Torlakovic E. E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R. B., Wittliff J. L., Wolff A. C. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2784-2795.
- Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1474-1481.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):352-357.
- ICSI. Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. 2005.

- Maass N., Alkasi O., Bauer M., Jonat W., Souchon R., Meinhold-Heerlein I. Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(5):699-705.
- Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S., Andre F., Gonzalez-Angulo A. M., Symmans W. F., Meric-Bernstam F., Valero V., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2650-2655.
- Nahrig J., Hofler H., Heywang-Kobrunner S. H., Prat N., Holzel D., Wunsch P. H., Lebeau A. Experiences of the Bavarian mammography screening program. *Pathologe* 2006; 27(5):387-391.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Malley BA, Pinder SE. Breast Pathology. Philadelphia PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- Otterbach F., Bankfalvi A., Bergner S., Decker T., Krech R., Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37(3):232-240.
- Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3):195-208.
- Pinder S. E., Provenzano E., Reis-Filho J. S. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007; 39(2):208-216.
- Rastogi P., Anderson S. J., Bear H. D., Geyer C. E., Kahlenberg M. S., Robidoux A., Margolese R. G., Hoehn J. L., Vogel V. G., Dakhil S. R., Tamkus D., King K. M., Pajon E. R., Wright M. J., Robert J., Paik S., Mamounas E. P., Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):778-785.
- Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 1987; 8:138-140. [DKG-N]
- Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(3):209-221.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2090-2100.
- Rouzier R., Extra J. M., Carton M., Falcou M. C., Vincent-Salomon A., Fourquet A., Pouillart P., Bournstyn E. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3828-3835.
- Schnitt S. J. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5):263-268.
- Silverstein M. J. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186(4):337-343.
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gerson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345(8958):1154-1157.
- Simpson P. T., Gale T., Reis-Filho J. S., Jones C., Parry S., Sloane J. P., Hanby A., Pinder S. E., Lee A. H., Humphreys S., Ellis I. O., Lakhani S. R. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(6):734-746.
- Sinn H. P., El Sawafa Z., Helmchen B, Aulmann S. Early breast cancer precursor lesions: lessons learned from molecular and clinical studies. *Breast Care* 2010;(5):218-226.

- Sinn H. P., Schmid H., Junkermann H., Huober J., Leppien G., Kaufmann M., Bastert G., Otto H. F. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(10):552-558.
- Sloane J. P., Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Boecker W., Bussolati G., Coleman D., Connolly C. E., Eusebi V., De Miguel C., Dervan P., Drijkoningen R., Elston C. W., Faverly D., Gad A., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., Munt C., Peterse J. L., Rank F., Sylvan M., Tsakraklides V., Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. *European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Virchows Arch* 1999; 434(1):3-10.
- Sloane J. P., Ellman R., Anderson T. J., Brown C. L., Coyne J., Dallimore N. S., Davies J. D., Eakins D., Ellis I. O., Elston C. W., . Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. *U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Eur J Cancer* 1994; 30A(10):1414-1419.
- Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A. U., Singletary S. E., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4414-4422.
- Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd ed. ed. Stamford CT: Appleton & Lange, 2000. [DKG-N]
- Tavassoli FA, Eusebi V. *Tumors of the mammary gland*. Washington DC: The American Registry of Pathology, 2009.
- The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80(9):1798-1802.
- UICC. *TNM classification of malignant tumours*. 7th edition ed. Wiley-Liss, New York: 2010.
- Verkooijen H. M., Peterse J. L., Schipper M. E., Buskens E., Hendriks J. H., Pijnappel R. M., Peeters P. H., Borel Rinkes, I, Mali W. P., Holland R. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer* 2003; 39(15):2187-2191.
- WHO. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1):118-145.

**Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung**

<b>Patientendaten</b> Name: Vorname: Geburtsdatum:  <b>Journal-Nr. (Pathologie):</b>		<b>Einsender:</b>	
<b>Lokalisation Mamma:</b> Stanzbiopsien und Exzisate: Entnahmestelle skizzieren; Mastektomien: Tumorlokalisierung			
<input type="checkbox"/> <b>Rechts</b> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">kranial</div>  <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">lateral</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">medial</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">kaudal</div> </div> </div>		<input type="checkbox"/> <b>Links</b> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">kranial</div>  <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">lateral</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">medial</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">kaudal</div> </div> </div>	
<b>Topographische Markierungen:</b> 1: _____ 2: _____ 3: _____		<b>Entfernung in einem Stück:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn nein: Wieviel Nachresektate: _____	
<b>Klinisch-radiologischer Befund:</b> Herdbefund palpabel <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mikrokalk <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein; Präparateradiographie beigelegt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
Weitere Angaben (z. B. Hautbef.; neoadjuvante Chemoth. geplant/durchgeführt, Vorbef.):			
<b>Art der Probe:</b>			
<input type="checkbox"/> Stanzbiopsie Steuerung mittels _____		<input type="checkbox"/> Vakuumbiopsie <input type="checkbox"/> Mammographie;	
		Anzahl Gewebezylinder: _____ <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> MRT	
<input type="checkbox"/> Diagnostisches Exzisat/offene Biopsie <input type="checkbox"/> tastbarer Befund Steuerung mittels _____		<input type="checkbox"/> Segmentresektat/Lumpektomiepräparat <input type="checkbox"/> nicht tastbarer Befund/Lokalisation mit Markierungsdraht <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> MRT	
<input type="checkbox"/> Mastektomiepräparat			
<input type="checkbox"/> Lymphknoten: Lokalisation _____		<input type="checkbox"/> Sentinel <input type="checkbox"/> axilläres Dissektat, Level _____ <input type="checkbox"/> Sonstige; welche: _____ <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Links	
<input type="checkbox"/> Sonstige; welche: _____			
Datum: _____		Unterschrift: _____	

**Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung.**



**Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat**

<b>Einsender</b>	<b>Patientendaten</b>
	Name:
	Vorname:
	Geburtsdatum:
	Journal-Nr.:
	Berichtsdatum:

**Seite:**

**Präparat topographisch markiert:**  Rechts  Links

**Präparat eingeschnitten übersandt:**  Ja  Nein

**Art der Probe:**

Diagnostisches Exzidat/offene Biopsie

Tumorektomie/Segmentresektion/Lumpektomie

Mastektomie

Lymphknoten:  Sentinell

Axilläres Dissektat, Level: \_\_\_\_\_

Sonstige; welche \_\_\_\_\_

Sonstige; welche \_\_\_\_\_

**Gewicht der Probe:** \_\_\_\_\_ g

**Größe der Probe:** \_\_\_\_\_ mm X \_\_\_\_\_ mm x \_\_\_\_\_ mm

**Präparatradiographie der Probe gesehen?**  Ja  Nein

**Mammographische Anomalie in der Probe?**  Ja  Nein

Unsicher

**Histologische Kalzifikation in der Probe?**  In benigner Veränderung  In Malignom

In beidem  Fehlt

**Histopathologische Diagnose**

**Normalgewebe**

**Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)**

Fibrös-zystische Mastopathie  Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion

Solitäre Zyste  Solitäres Papillom

Periduktale Mastitis/Duktektasie  Multiple Papillome

Sklerosierende Adenose  Fibroadenom

Sonstige: \_\_\_\_\_

**Intraduktale Epithelproliferation**

Gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH)  Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Flache epitheliale Atypie (ADH)  Sonstige: \_\_\_\_\_

*ICD-O-Code*  
8520/2

**Lobuläre Neoplasie**

Klassischer Typ  Mit zentralen Nekrosen

Mit massiver Azinuserweiterung  Siegelringzell-Variante

Pleomorphe Variante

**Maligne Läsion, nicht-invasiv**

**DCIS** Größe: \_\_\_\_\_ mm 8500/2

Kerngrading:  1  2  3

Komedonekrosen  Vorhanden  Nicht vorhanden

WHO-Grad:  Low grade  Intermediate grade  High grade

Van Nuys-Gruppe  I  II  III

M. Paget  Vorhanden  Nicht vorhanden

**Kombination aus DCIS und Lobulärer Neoplasie**

**Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat.**

<b>Patient:</b> _____	<b>Journal-Nr.:</b> _____
-----------------------	---------------------------

**Invasives Karzinom**  **Vorhanden**  **Nicht vorhanden**

**Histologischer Typ:**

Invasiv duktal, NOS  
     intraduktale Komponente  Keine  Gering  Extensiv 8500/3

Invasiv lobulär 8520/3  Tubulär 8211/3

Medullär 8510/3  Mischtyp: \_\_\_\_\_

Muzinös 8480/3

Sonstiges primäres Mammakarzinom: \_\_\_\_\_

Sonstiger maligner Mammatumor: \_\_\_\_\_

**Histologischer Differenzierungsgrad**  G1  G2  
 G3  Nicht zu beurteilen

**Tumorgroße**

Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms: \_\_\_\_\_ mm  Nicht zu beurteilen

Größe des assoziierten DCIS:  
 (bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente) \_\_\_\_\_ mm  Nicht zu beurteilen

**Peritumorale Gefäßinvasion**  Vorhanden  Nicht gesehen

**Multifokalität**  Vorhanden  Nicht vorhanden

**Multizentrität** (nach Faverly et al, 1994)  Vorhanden  Nicht vorhanden

**Resektionsränder**

DCIS unmittelbar am Rand  Ja  Nein  
 Wenn ja, Angabe wo: \_\_\_\_\_

Invasives Karzinom unmittelbar am Rand  Ja  Nein  
 Wenn ja, Angabe wo: \_\_\_\_\_

Wenn nein; nächstgelegener Rand: \_\_\_\_\_  
 DCIS  Invasives Karzinom  
 Sicherheitsabstand: \_\_\_\_\_

Nicht beurteilbar

**Axilläre Lymphknoten (LK)** Zahl untersuchte LK: \_\_\_\_\_  
 Zahl befallene Lymphknoten: \_\_\_\_\_  
 Makrometastase  Mikrometastase  
 Isolierte Tumorzellen

**Sonstige Lymphknoten** Lokalisation: \_\_\_\_\_  
 Zahl untersuchte LK: \_\_\_\_\_  
 Zahl befallene Lymphknoten: \_\_\_\_\_

**pTNM-Klassifikation:** \_\_\_ pT \_\_\_ pN \_\_\_ ( \_\_\_ / \_\_\_ ) pM \_\_\_ L \_\_\_ V \_\_\_ R \_\_\_

**Hormonrezeptoren:** ER: \_\_\_ % pos. Tumorzellen PgR: \_\_\_ % pos. Tumorzellen  
 IHC-Score:  Remmele und Stegner  Allred  
 ER: \_\_\_\_\_ PgR: \_\_\_\_\_

**HER2:** IHC-Score: \_\_\_\_\_  
 FISH/CISH:  Amplifiziert  Nicht amplifiziert  
 Zweifelhaft

**Kommentar/zusätzliche Informationen:**

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 8.4. Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms

(zu 4.7 Systemische Adjuvante Therapie)

**Tabelle 24: Risikokategorien nach St. Gallen 2007.**

pN-Status	niedrig	mittel	hoch
N0	alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und ≥ 35 Jahre	mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2+ oder Alter < 35 Jahre	
N+ (1-3 LK)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+
N+ (≥ 4 LK)			immer

**Tabelle 25: Behandlungsauswahl nach St. Gallen 2007.**

Risiko	Endokr. Ansprechen gegeben	Endokr. Ansprechen unsicher	Kein endokrines Ansprechen
Niedrig	ET	ET	-
Mittel	ET allein, oder CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab
Hoch	CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
(CT = Chemotherapie, ET = endokrine Therapie)			

Die Risikoeinteilung nach St. Gallen 2007 wird gelegentlich noch zur Therapieauswahl eingesetzt.

**Tabelle 26: Risikoeinteilung und Therapieauswahl nach molekular-biologischem Subtyp nach St. Gallen 2011.**

Subtyp	Luminal A-like	Luminal B-like		HER2-positiv non-luminal	Triple-negativ duktal
		HER2-negativ	HER2-positiv		
† ER/PgR	hoch positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
‡ HER2	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
†† Ki-67/G	nieder < 14 %/G1	hoch ≥ 14 %/G3	-	-	-
Häufigkeit		~ 65 %	~ 10 %	~ 10 %	~ 15%
Therapie	ET*	CT + ET	CT + T + ET	CT + T	CT

ca. 60 %

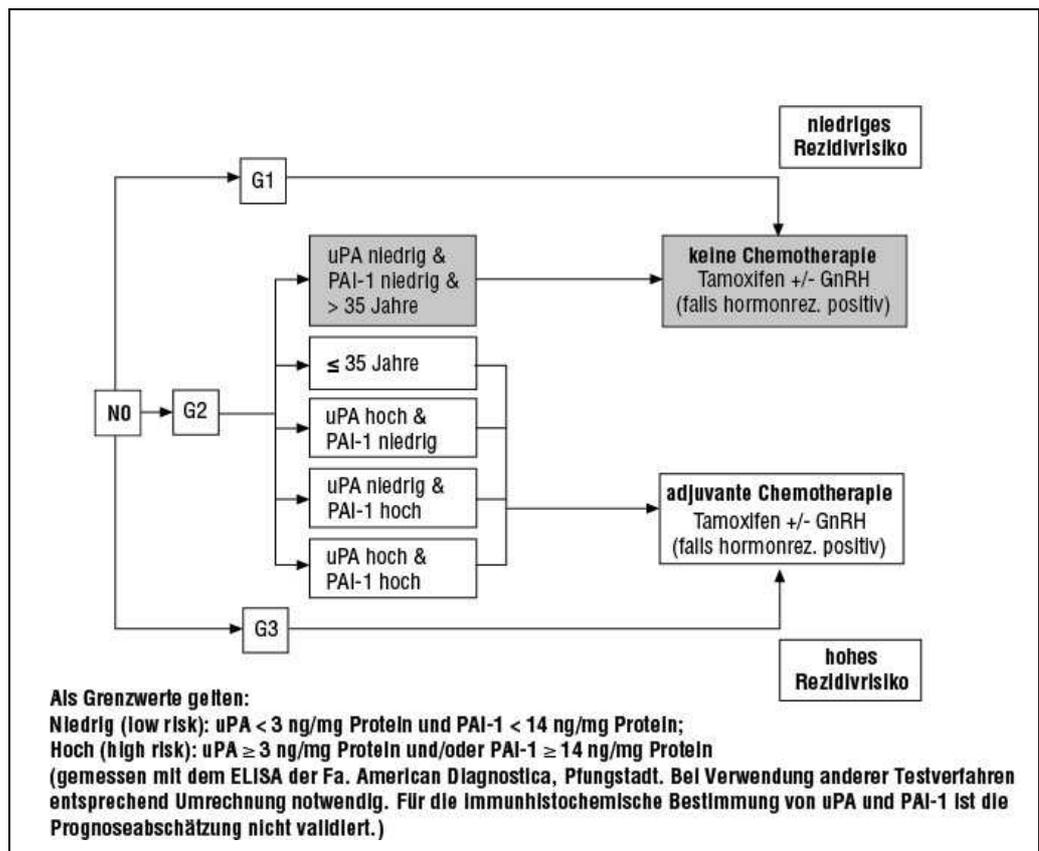
† positiv, falls  $ER_{IHC}$  und/oder  $PgR_{IHC} \geq 1$  % Tumorzellen positiv

‡ positiv (nach FDA-Guidelines), falls  $HER2_{IHC}$  positiv (> 10 % intensiv und komplett gefärbt) oder  $HER2_{FISH}$  positiv ( $HER2/CEP17$ -Ratio  $\geq 2,0$ ;  $\geq 4$  LK +

\* Ausnahme: fortgeschrittene Erkrankung mit z. B.  $\geq 4$  LK

†† Allerdings ist der prognostische und prädiktive Wert des Proliferationsmarkers Ki-67 nicht ausreichend belegt. Außerhalb von Studien soll er daher nicht zur Subtypisierung ER-positiver Mammakarzinome (z. B. Ki-67 < 14 %: Luminal A; Ki-67  $\geq 14$  %: Luminal B) als Entscheidungsgrundlage für die systematische Therapie klinisch angewendet werden (vgl. Statement Patho-5.1k).

ET: endokrine Therapie; CT: Chemotherapie; T: Trastuzumab



**Abbildung 12: Alternative Möglichkeit der Risikoabschätzung beim nodal-negativen Mammakarzinom mithilfe tumorbiologischer Faktoren (Grading, Alter, Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp – uPA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 – PAI-1).**

Der Stellenwert von molekularen Analysen der Genexpression ist umstritten.

Unabhängig vom axillären Lymphknotenstatus gelten folgende Schemata als Standard für die adjuvante Chemotherapie mit adäquater Anthrazyklin-Dosis in adäquater Kombination (zugrundegelegt wird für Doxorubicin eine Dosisintensität von 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche und für Epirubicin eine Mindest-Dosisintensität von 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche).

**Tabelle 27: Standard-Chemotherapie (für N0/N+).**

French FEC	FE <sub>100</sub> C d1, q 3w × 6
American FAC	FA <sub>60</sub> C d1, q3w × 6
CALGB #9344	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Paclitaxel <sub>175</sub> d1 q3w × 4
NSABP-B-28	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Paclitaxel <sub>225</sub> d1 q3w × 4
BCIRG #001	Docetaxel A <sub>50</sub> C d1 q3w × 6
PACS-01	FE <sub>100</sub> C d1 q3w × 3 → Docetaxel <sub>100</sub> d1 q3w × 3
ECOG-E1199	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Docetaxel <sub>100</sub> d1 q3w × 4
Jones	Docetaxel <sub>75</sub> C d1 q3w × 4
Möbus 2011	ETC <sub>del</sub> 3 × Paclitaxel <sub>225</sub> 3 × C <sub>2000</sub> á q2w
× n = Zyklenzahl	

Aufgrund des höheren kardialen Risikos sollte Trastuzumab nicht gleichzeitig mit Anthrazyklinen gegeben werden. Die Trastuzumab-Gabe erfolgt hierbei nach Abschluss der Anthrazyklin-Gabe oder bei gestaffelten Schemata zusammen mit dem Taxan, z. B.

3 × FEC → 3 × DOC + H (analog PACS-01)

4 × AC → TH

Mit dem TCH-Schema steht auch ein anthrazyklinfreies Schema zur Verfügung:

6 × TCH (Slamon)

[Docetaxel<sub>75</sub> Carboplatin AUC6 Herceptin 6 mg]

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Trastuzumab besteht kein Unterschied zwischen der wöchentlichen und der 3-wöchentlichen Gabe.

Tabelle 28: Dosierungsschemata.

Schema	Cyclophosphamid	Doxorubicin(A) Epirubicin (E)	5-Fluorouracil	Paclitaxel (P) Docetaxel (D)	Methotrexat	Wdh. (Zyklus)
FEC	500- 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (E)	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 3 Wochen
FAC/CAF	500- 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	500-600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 3 Wochen
CEF	75 mg/m <sup>2</sup> p.o. d1-14	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8 (E)	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 4 Wochen
AC-T	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1-4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1-4	—	175 mg/m <sup>2</sup> d1 (P) Zyklus 5-8 alternativ: 80 mg/m <sup>2</sup> d1 12 x weekly	—	alle 3 Wochen
AC-D	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1-4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1-4	—	100 mg/m <sup>2</sup> d1 (D) Zyklus 5-8	—	alle 3 Wochen
TAC	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	—	75 mg/m <sup>2</sup> d1 (D)	—	alle 3 Wochen

**Wichtig:**

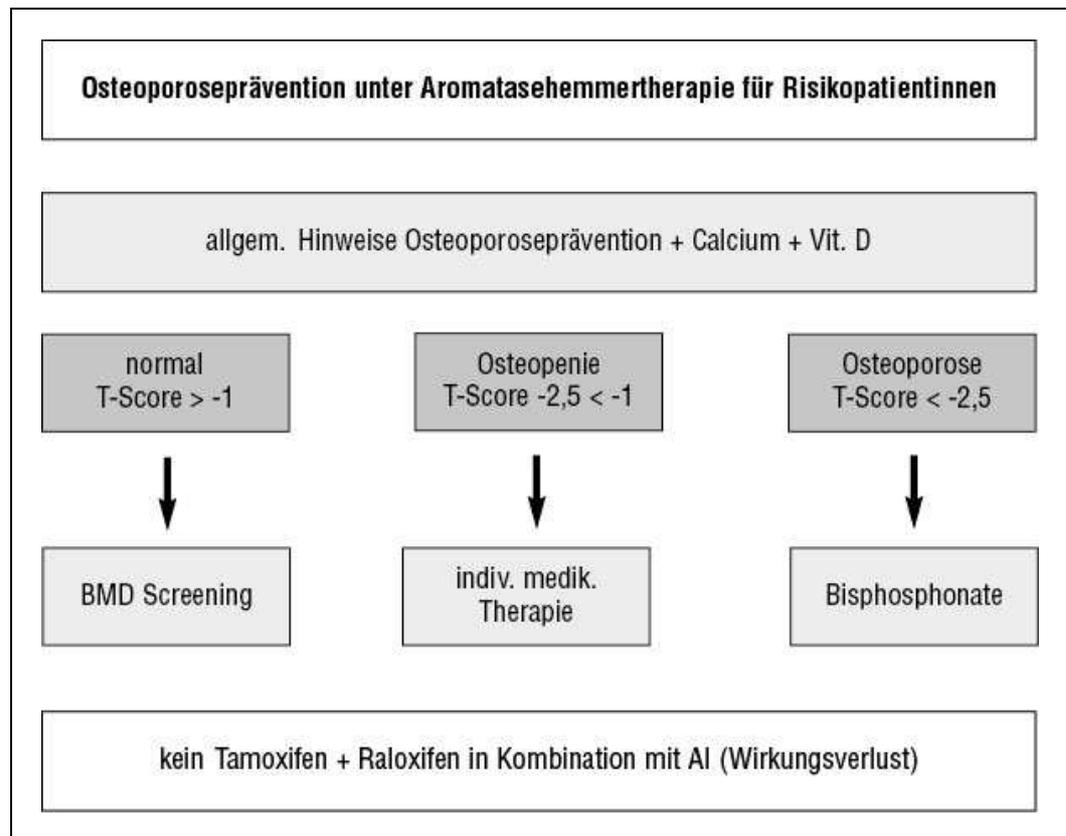
Dosisintensität von Doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche, von Epirubicin mindestens 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche. Die geplante Dosisintensität der Chemotherapie soll eingehalten werden.

Adjuvante endokrine Therapie (anschließend an Chemotherapie) bei positivem Hormonrezeptorstatus (ER-pos. und/oder PgR-pos.)

- Prämenopausal: Tamoxifen 5 Jahre oder Goserelin 2-3 Jahre und Tamoxifen 5 Jahre
- Postmenopausal Tamoxifen 5 Jahre (ausschließlich Niedrig-Risikopatientinnen)  
Aromatasehemmer (z. B. Anastrozol, Letrozol) 5 Jahre  
Alternativ: nach 2-3 Jahren Tamoxifen Umsetzen auf Aromatasehemmer (z. B. Exemestan, Anastrozol)  
Alternativ: erweiterte endokrine adjuvante Therapie: nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 2-5 Jahre Aromatasehemmer (z. B. Letrozol)

Für die Aromatasehemmer konnte im Vergleich zur Tamoxifentherapie eine Reduktion des Lokalrezidivrisikos sowie der kontralateralen Zweitkarzinome gezeigt werden, jedoch kein Vorteil im Gesamtüberleben.

Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.



**Abbildung 13: Osteoporoseprävention unter Aromatasehemmer-Therapie für Risikopatientinnen.**

## 8.5. Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

(zu 5.4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms)

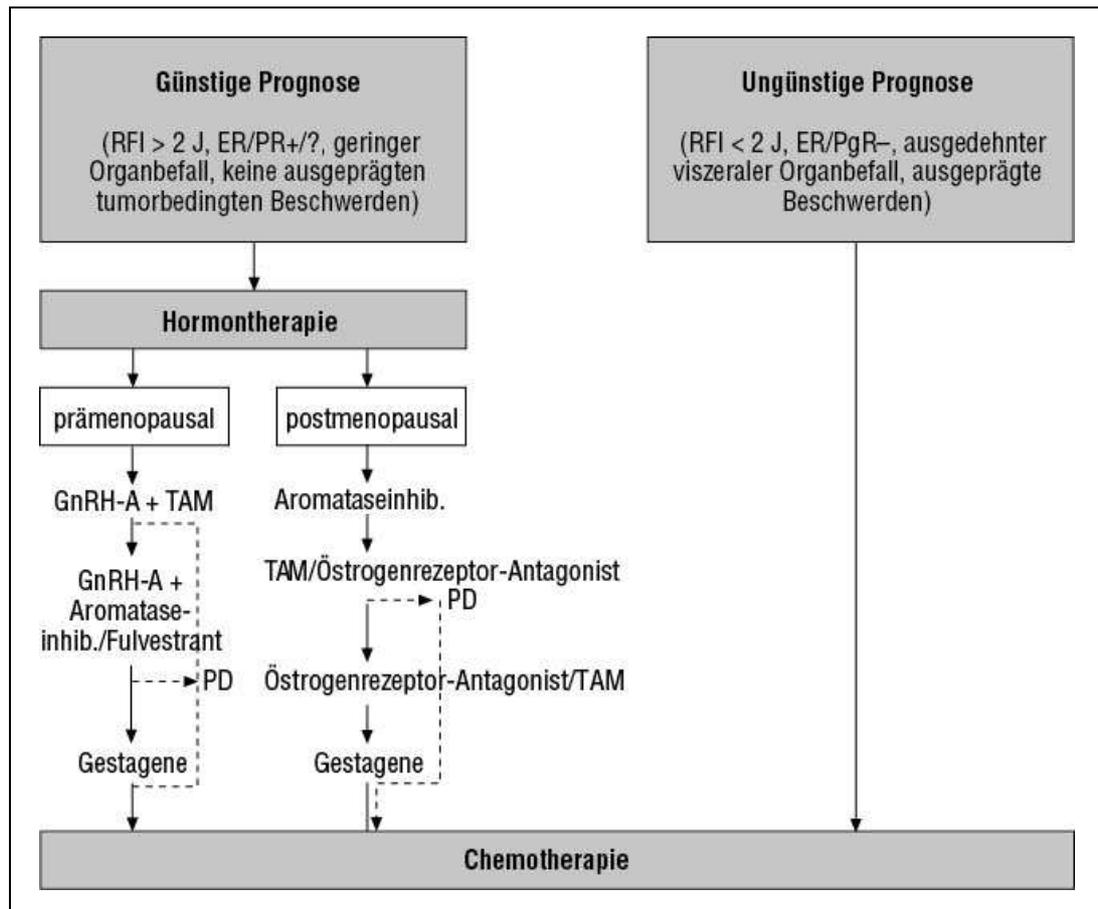
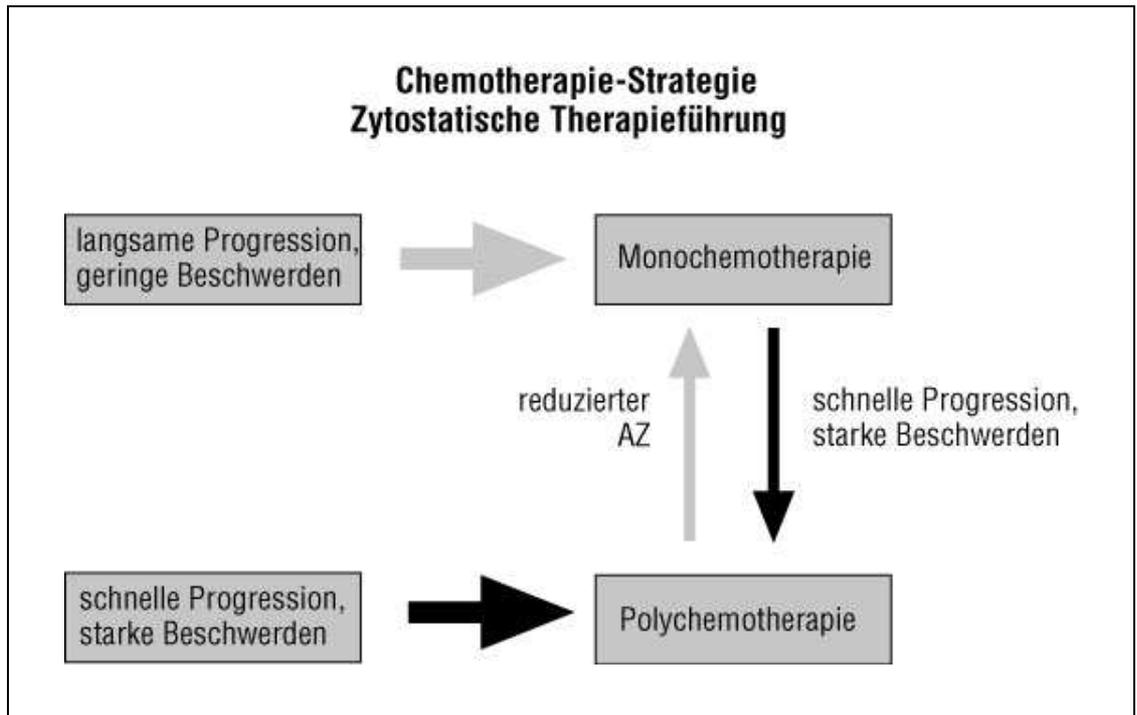
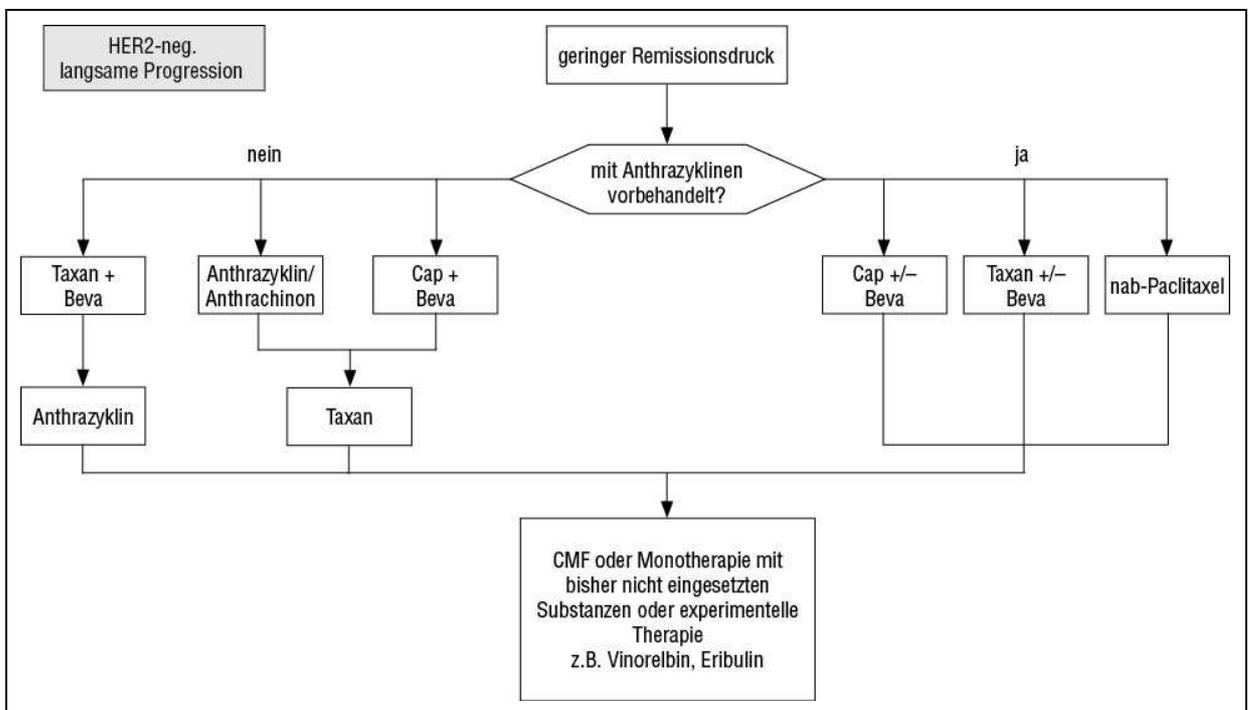


Abbildung 14: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (1).



**Abbildung 15: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (2).**



**Abbildung 16: HER2-negativ, langsame Progression.**

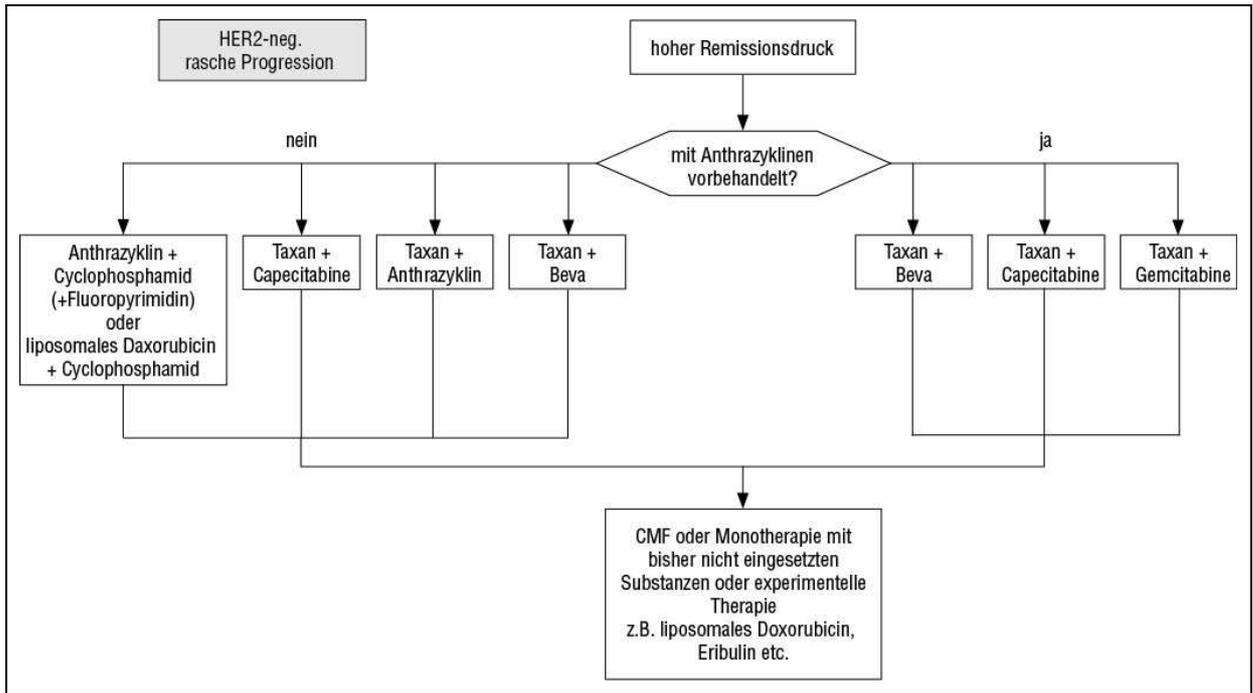


Abbildung 17: HER2-negativ, rasche Progression.

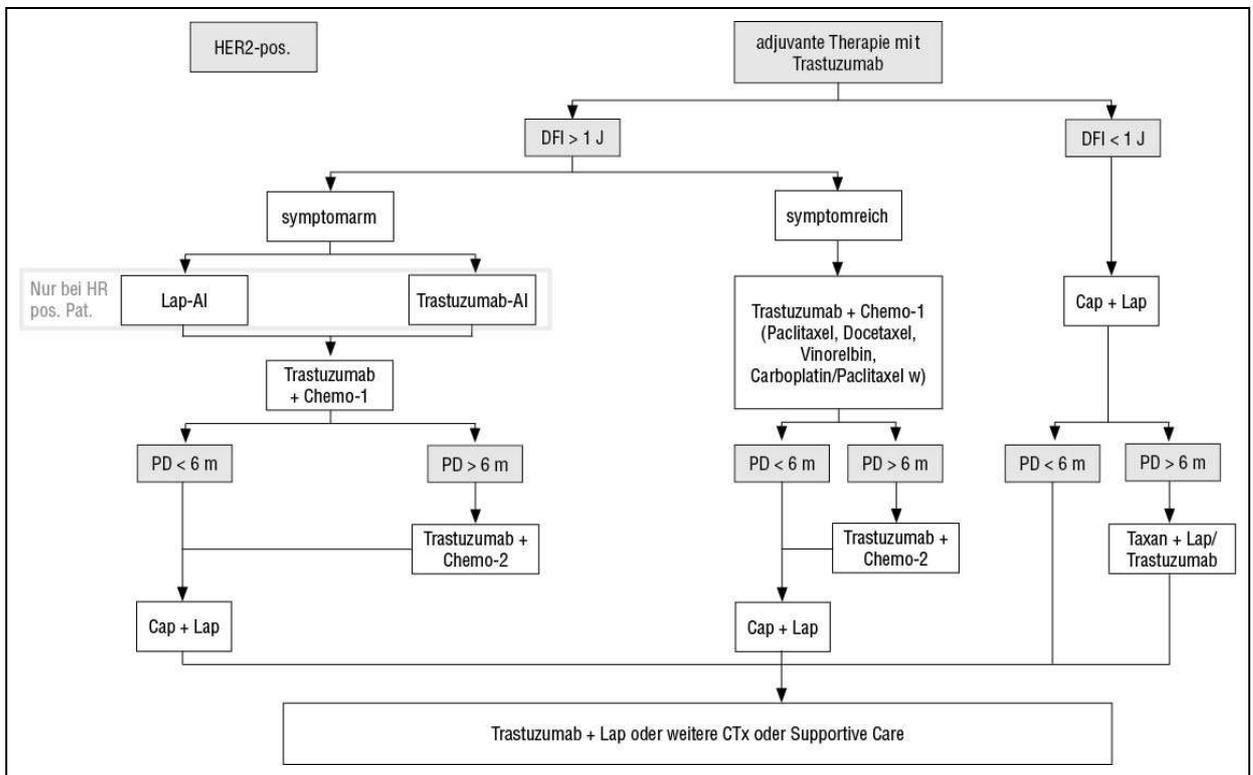


Abbildung 18: HER2-positiv.

## 8.6. Dosierungsempfehlungen zur systemischen Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom

(zu 5.4.4 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms)

**Tabelle 29: Monotherapie.**

Substanzgruppe	Substanz	Dosierung	Zyklus
Anthrazykline	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Epirubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Epirubicin	90–100 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Taxane	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Docetaxel	25–40 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Paclitaxel	80–100 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Vinkaalkaloide, Antimetabolite	Capecitabine	1000–1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	q 3w
	Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> d1+8+15	q 4w
	Vinorelbin	25–30 mg/m <sup>2</sup> d1	q 1w
	Vinorelbin	60–80 mg/m <sup>2</sup> p.o.	q 1w
Nab-Paclitaxel	Abraxane	260 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Abraxane	150 mg/m <sup>2</sup> d1+8+15	q 4w
Liposomales Doxorubicin	Myocet	60–75 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Myocet	20–25 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Caelyx	40–50 mg/m <sup>2</sup>	q 4w
Trastuzumab	Herceptin	2 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
Trastuzumab	Herceptin	6 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Lapatinib	Tykerb/Tyverb	1250 mg p.o.	tägl.
Eribulin	Halaven	1,23 mg/m <sup>2</sup> d1+8	q 3w

**Tabelle 30: Kombinationstherapie.**

Schema	Substanz I	Dosierung	Substanz II	Dosierung	Zyklus
AT	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AD	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
CT	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
CD	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
ET	Epirubicin	90 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
GT	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
GD	Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AvT	Bevacizumab	10 mg/kg d1+15	Paclitaxel	80-100 mg/m <sup>2</sup> d1+8+15	q 4w
	Bevacizumab	15 mg/kg d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
NG	Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> d1+14	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> d1+8	q 3w
NCap	Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 3w
	Lapatinib	1250 mg/d	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 3w
	Trastuzumab	2 mg/m <sup>2</sup>	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 1w
	Trastuzumab	6 mg/m <sup>2</sup>	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 3w
	Bevacizumab	15 mg/kg d1	Capecitabine	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14	q 3w

## 8.7. TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung<sup>1</sup>

Tabelle 31: T-Klassifikation.

T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS)      Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS)      Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget)      M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1mic            Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a               größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b               größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c               größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a-T4d T4a               Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b               Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust T4c               Vorliegen von T4a und T4b T4d               Inflammatorisches Karzinom

### pT-Klassifikation

Unter Mikroinvasion wird das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden (z. B. pT1 mic (m), pT2 (m)). Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

<sup>1</sup> UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg). 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, S169-179.

**N-Klassifikation**

Definition der regionären Lymphknoten

Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

**Tabelle 32: N-Klassifikation.**

N-Klassifikation	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Anmerkungen:

- \*Als "klinisch erkennbar" werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden und die hoch verdächtig auf Malignität sind oder eine vermutete pathologische Metastase nachgewiesen durch eine Feinnadelaspiration und zytologische Untersuchung. Eine Bestätigung einer „klinisch erkennbaren“ Metastase durch eine Feinnadelbiopsie mit zytologischer Untersuchung, allerdings ohne bioptische Sicherung, wird mit dem Suffix „f“ zur klinischen Klassifikation gekennzeichnet, z. B. cN3a(f).
- Eine Exzisionsbiopsie eines (Sentinel-)Lymphknotens in der Abwesenheit einer pT-Kategorie (z. B. vor neoadjuvanter Chemotherapie) wird klinisch klassifiziert, also

cN1. Eine pathologische Klassifikation (pN) bei der Exzision eines Sentinel-Lymphknotens kann nur beim Vorliegen einer pT-Kategorie verwendet werden.

### pN-Klassifikation

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht. Bei Entfernung der Lymphknoten von Level I und II sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden. Die Zahl der untersuchten Lymphknoten ist im Befundbericht anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinel-Lymphknoten kann für die pathologische Klassifikation (pN) herangezogen werden, sofern eine pT-Kategorie für den Primärtumor vorliegt (siehe oben).

**Tabelle 33: pN-Klassifikation.**

pN-Klassifikation	
pNX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1 mi	Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1	Metastasen in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna pN1a 1–3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine > 2 mm pN1b Mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar pN1c pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Metastasen pN2a Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm pN2b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben: pN3a Metastasen in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten pN3b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 2 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar pN3c Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

## Anmerkungen:

- Wenn die pathologische Klassifikation auf einer Sentinel-Lymphknotenuntersuchung basiert, wird dies durch das Suffix (sn) gekennzeichnet, also beispielsweise pN0(sn).
- Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0(i+) klassifiziert. ITC sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) einzuschließen.
- ypN nach Behandlung:
  - Der Zusatz „sn“ wird nur dann verwendet, wenn eine Sentinel-Lymphknotenuntersuchung nach der Behandlung vorgenommen wurde. Wenn kein Zusatz angegeben ist, ist davon auszugehen, dass die Untersuchung der axillären Lymphknoten an durch Dissektion entfernten Lymphknoten vorgenommen wurde.
  - Der Zusatz „X“ wird dann verwendet (ypNX), wenn nach der Behandlung keine Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens oder eines Axilladissektates erfolgte.
  - Die N-Kategorien entsprechen den pN-Kategorien.

**M-Fernmetastasen**

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

**UICC-Stadienverteilung****Tabelle 34: UICC-Stadien I-IV.**

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1 mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1 mic, T1	N1 mi	M0
Stadium II	A	T0, T1 mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1 mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

## 8.8. Bewertung potenzieller Qualitätsindikatoren

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie wurden durch die QI-Gruppe die bereits bestehenden Qualitätsindikatoren mit den Ergebnissen aus der Versorgung einer Prüfung unterzogen und neue QI aus den starken Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie abgeleitet.

Folgende bestehende Messzahlen wurden im Vorfeld berücksichtigt:

- In dem Update des Jahres 2008 der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms entwickelte Qualitätsindikatoren
- Kennzahlen der zertifizierten Brustkrebszentren
- Kennzahlen des AQUA-Instituts für die sektorenübergreifende Qualitätssicherung.

Die Generierung der neuen und die Überprüfung der bereits bestehenden Indikatoren erfolgten in folgenden 5 Schritten:

1. Im Rahmen eines Meetings der QI-Gruppe im Januar 2012 wurde eine Analyse der bestehenden Indikatoren sowie der Ergebnisse ihrer Anwendung durchgeführt. Diese angewendeten QI wurden tabellarisch gelistet. Anhand der gemessenen Ergebnisse wurde geprüft, ob weiterhin ein Verbesserungspotenzial für die Versorgung besteht. Darüber hinaus wurde die Notwendigkeit von Überarbeitungen der Indikatoren aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Evidenz) bewertet.
2. Zusätzlich wurden aus den starken Empfehlungen der aktuellen Leitlinienversion potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Hierbei wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsensbasierte Empfehlungen berücksichtigt.
3. Die beiden Listen, bestehend aus alten und potenziellen neuen Qualitätsindikatoren, wurden zusammengefasst
4. Die neu generierten QI wurden gemäß dem NVL Verfahren mittels eines standardisierten Bogens durch ein interdisziplinäres Gremium der Leitliniengruppe bewertet. Die Bewertung der bereits bestehenden Indikatoren wurde durch die QI-Gruppe über eine QUALIFY-Bewertung durchgeführt. Grundlage dieser Bewertung war die qualitative Kenntnis der zugrunde liegenden Daten durch die Experten. Eine statistische Prüfung der QUALIFY-Bewertungen innerhalb der Gruppe, beispielsweise der Reliabilität, erfolgte nicht.
5. Die am besten bewerteten QI wurden dann als finales Set von der Gesamtleitliniengruppe im Rahmen einer Telefonkonferenz konsentiert.

Eine Auflistung der auf diese Weise abgeleiteten Qualitätsindikatoren, die von AQUA, der Deutschen Krebsgesellschaft und den klinischen Krebsregistern zur Qualitätsmessung genutzt werden, findet sich in der Langversion der Leitlinie. Die Dokumentation des o.g. Prozesses und die Bewertungsbögen können auf Anfrage beim Leitlinienkoordinator eingesehen werden.

QI Nr. 1 – Prätherapeutische histologische Sicherung		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Bedeutung für das Gesundheitssystem</li> <li>b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</li> <li>c. Evidenzgrundlage</li> </ul>
<p>Z: Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Diagnose-sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie</p> <p>N: Patientinnen mit Ersteingriff und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor) oder DCIS“ als Primärerkrankung</p>	<p>LOE 3a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen mit der Erstdiagnose invasives Mammakarzinom und/oder DCIS mit prätherapeutischer histologischer Sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 90 %</p>	<p><i>a. Bedeutung für das Gesundheitssystem</i></p> <p>Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder in Ausnahmen durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen. Alle Interventionen sollen unter Berücksichtigung aktueller Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.</p> <p><i>b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i></p> <p>Statement Stag-5a-f</p> <p><i>c. Evidenzgrundlage</i></p> <p>Albert, US et al. 2008; NICE 2009</p>

QI Nr. 2 – Intraoperative Präparateradio-/sonographie		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Operationen mit intraoperativem Präparatröntgen bei mammographischer Drahtmarkierung und Operationen mit intraoperativer Präparatsonographie bei sonographischer Drahtmarkierung</p> <p>N: Operationen mit präoperativer Drahtmarkierung gesteuert durch Mammographie oder Sonographie</p>	<p>LOE 3b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Häufige postinterventionelle Korrelation zwischen Bildgebung und Operationspräparat</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i></p> <p>Die präoperative Markierung soll bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist durch intraoperative Bildgebung zu erbringen. Es gilt, eine möglichst häufige postinterventionelle Korrelation zwischen der jeweiligen Bildgebung und dem Operationspräparat zu erzielen.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i></p> <p>Statement Stag-6b</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i></p> <p>Albert, US et al. 2008</p>

QI Nr. 3 – Axilläre Lymphknotenentfernung bei DCIS		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen mit axillärer Lymphknotenentnahme</p> <p>N: Patientinnen mit Histologie „DCIS“ und abgeschlossener operativer Therapie bei Primärerkrankung und brusterhaltender Therapie</p>	<p>LOE 1b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst wenige Patientinnen primäre Axilladisektion oder Sentinel-Node-Biopsie (SLNE) bei DCIS mit brusterhaltender Therapie</p> <p>Sollvorgabe: &lt; 5 %</p>	<p><i>a. Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Eine Axilladisektion soll bei DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur dann durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen (z. B. Ablatio) nicht möglich ist.</p> <p><i>b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Präinv-3b</p> <p><i>c. Evidenzgrundlage</i> Christiaens, M et al. 2007; NZGG 2009</p>

QI Nr. 4 – Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie</p> <p>N: Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und negativem pN-Staging und ohne präoperative tumorspezifische Therapie</p>	<p>GCP</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen mit Sentinel-Node-Biopsie bei pathomorphologisch Lymphknoten-negativem (pN0) invasivem Mammakarzinom</p> <p>Sollvorgabe: <math>\geq 80\%</math></p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i></p> <p>Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mithilfe der Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLNB) erfolgen.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i></p> <p>Statement Operativ-6a</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i></p> <p>NICE 2009; NZGG 2009; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005</p>

QI Nr. 5 – Angabe Resektionsrand und Sicherheitsabstand		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen mit endgültigem tumorfreiem Resektionsrand (RO) und ausreichendem Sicherheitsabstand</p> <p>N: Patientinnen mit gesicherter Primärerkrankung und Histologie "invasives Mammakarzinom und/oder DCIS" und abgeschlossener operativer Therapie</p>	<p>LOE 1b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst häufige Angabe von Resektionsrand und Sicherheitsabstand (1 mm für invasive Karzinome und 2 mm für DCIS) bei der mikroskopischen Aufarbeitung der Präparate zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter Therapien (Prädiktion)</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Die komplette Resektion des invasivem Mammakarzinoms und/oder des DCIS (RO-Resektion) ist das wichtigste Ziel der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms und/oder des DCIS. Der Qualitätsindikator beschreibt die RO-Resektion. Der tatsächliche Sicherheitsabstand in Millimeter wird in der Dokumentation ausgewiesen.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Operativ-1a und b, Operativ-2, Präinv-3a, Patho-5.1</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996; Houssami, N et al. 2010c; Dunne, C et al. 2009; NICE 2009; NZGG 2009; Bundred, NJ 2001; Kurtz, JM et al. 1989; NCCN 2011; Park, CC et al. 2000</p>

QI Nr. 6 – Durchgeführte Strahlentherapie nach BET		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen mit invasivem Karzinom und BET, die eine Radiatio der Brust erhalten haben</p> <p>N: Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und BET</p>	<p>LOE 1a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Ziel ist die Bestrahlung möglichst vieler Patientinnen nach BET mit primär Erkrankung eines invasiven Mammakarzinoms.</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Bei invasiven Karzinomen soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Therapie durchgeführt werden.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement RT-1</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; Harnett, A et al. 2009; NZGG 2009; Peto, R 2006</p>

QI Nr. 7 – Durchgeführte endokrine Therapie bei rezeptorpositivem Befund		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten haben</p> <p>N: Steroidrezeptorpositive Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom</p>	<p>LOE 1a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Ziel ist die Durchführung einer endokrinen Therapien bei möglichst vielen rezeptorpositiven Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert. Ausgangspunkt ist der Nachweis, dass die Patientin mit der geplanten endokrinen Therapie einverstanden ist und von dem behandelnden, aufklärenden Arzt ein entsprechendes Rezept ausgestellt wurde.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Adj-6a</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> EBCTCG 1998; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001; EBCTCG 2011</p>

QI Nr. 8 – Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Befund		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Alle Patientinnen, die eine (neo-) adjuvante Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr erhalten haben</p> <p>N: Alle HER2-positiven (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom <math>\geq</math> pT1 c</p>	<p>LOE 1b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Die Durchführung der Trastuzumab-Therapie bei möglichst vielen HER2-positiven Patientinnen mit der Primärerkrankung <math>\geq</math> pT1 c</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser <math>\geq</math> 1cm (immunhistochemischer Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Adj-17a-c</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> NICE 2009; NZGG 2009; Petrelli, F et al. 2011</p>

QI Nr. 9 – Durchgeführte Chemotherapien bei steroidrezeptornegativen Tumoren		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben</p> <p>N: Alle Patientinnen mit steroidrezeptornegativen Tumoren bei histologisch gesicherter Primärerkrankung invasives Mammakarzinom</p>	<p>LOE 1a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen, die eine systemische (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten haben bei Vorliegen von steroidhormonrezeptornegativen (Östrogen und/oder Progesteronrezeptor) Tumoren und unabhängig vom Nodalstatus</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 80 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Patientinnen mit steroidrezeptornegativen Tumoren sollen eine neo-/adjuvante Chemotherapie erhalten. Bei der Indikationsstellung für eine solche Therapie müssen das biologische Alter und die Komorbiditäten beachtet werden</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Adj-9a</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> EBCTCG 2010; NICE 2009; NZGG 2009</p>

QI Nr. 10 – Indikationen zur Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen, mit Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie</p> <p>N: Patientinnen mit histologisch gesicherter Primärerkrankung invasives Mammakarzinom, die eine Mastektomie erhalten haben und Indikation zur Bestrahlung der Brustwand (T3/T4-Tumoren, R1/R2-Resektionen ohne Nachresektionsmöglichkeit oder pN+&gt;3 LK) aufweisen.</p>	<p>LOE 1a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen sollen bei Vorliegen von T3-/T4-Tumoren, R1-/R2-Resektionen, die nicht nachresizierbar sind oder pN+&gt;3 Lymphknoten eine Strahlentherapie der Brustwand erhalten</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Patientinnen mit T3-/T4-Tumoren, R1-/R2-Resektionen ohne Möglichkeit der weiteren Nachresektion und Patientinnen mit pN+&gt; 3 Lymphknoten (nach Mastektomie) haben ein hohes lokales Rezidivrisiko, das durch die Strahlentherapie der Brustwand vermindert werden soll</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement RT-4a-c</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> Darby, S et al. 2011; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009</p>

QI Nr. 11 – Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen, die eine endokrine Therapie im metastasierten Stadium als First-line-Therapie erhalten haben</p> <p>N: Alle Patientinnen mit steroidrezeptorpositivem Mammakarzinom und Erstdiagnose einer Metastasierung</p>	<p>LOE 1b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen sollen bei positivem Steroidhormonrezeptor-Status und Erstdiagnose von Fernmetastasen eine endokrine Therapie erhalten</p> <p>Sollvorgabe: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i></p> <p>Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Steroidhormonrezeptorstatus und neu diagnostizierter Metastasierung. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug bei diesem Patientinnenkollektiv gegeben werden.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i></p> <p>Statement Met-4</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i></p> <p>Fossati, R et al. 1998; NICE 2009; Stockler M et al. 1997/2000</p>

QI Nr. 12 – Meldung von diagnostizierten Fällen von invasivem Mammakarzinom und/oder DCIS an Krebsregister zur Qualitätssicherung		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p>Z: Patientinnen, die an ein klinisches u./o. epidemiologisches Krebsregister gemeldet wurden</p> <p>N: Alle Patientinnen mit histologisch gesicherter Primärerkrankung invasives Mammakarzinom und/oder DCIS</p>	<p>GCP</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde (invasives Mammakarzinom und/oder DCIS) sollen mit relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein klinisches oder epidemiologisches Krebsregister gemeldet werden</p> <p>Sollvorgaben: &gt; 95 %</p>	<p>a. <i>Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Die vollständige Meldung relevanter Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie und neu diagnostizierten invasiven Mammakarzinomen und/oder DCIS an ein klinisches oder epidemiologisches Krebsregister ist die Voraussetzung für die Versorgungsforschung, die für die Verbesserung der Ergebnisqualität bei diesem Tumor unbedingt erforderlich ist.</p> <p>b. <i>Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Doku-1</p> <p>c. <i>Evidenzgrundlage</i> GCP</p>

---

## **8.9. ADT-Basisdatensatz**

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
 durch Klinische Krebsregister (KoQK)

 Gesellschaft d. epidemiologischen  
 Krebsregister in Deutschland


Daten	Bemerkungen
<b>Diagnosedaten</b>	
Einwilligung zur Meldung an das Klinische und Epidemiologische Krebsregister	Liegt vor Liegt nicht vor Abgelehnt
Patientenidentifikationsnummer	
Krankenkasse	
Telefon	
Name	
Geburtsname	
Geschlecht w/m	
Vorname	
Geburtsdatum (TTMMJJJJ)	
Staatsangehörigkeit	
Straße	
PLZ	
Ort	
Meldende Institution (Klinik, Abteilung, Station, Stempel)	
Tumordiagnose (ICD-10)	
Diagnosedatum (TTMMJJJJ)	
Diagnosesicherheit (Bitte die höchste Stufe angeben)	k = klinisch z = zytologisch h = histologisch a = autoptisch d = DCO s = sonstiges x = unbekannt
Hauptlokalisierung (ICD-O3)	
Nebenlokalisierung (ICD-O3)	Befall benachbarter Organe - Infiltration, Bitte keine Fernmetastasen
Seitenlokalisierung	R = rechts L = links B = beidseits S = Systemerkrankung M = Mittellinienzone X = unbekannt
Frühere Tumorerkrankungen (ICD-10) Wenn ja, welche? (Wenn diese einen längeren Zeitraum zurückliegen und keine retrospektive Dokumentation möglich ist): ICD-10 und Jahr (JJJJ)	ja nein unbekannt

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
 durch Klinische Krebsregister (KoQK)

 Gesellschaft d. epidemiologischen  
 Krebsregister in Deutschland


Daten	Bemerkungen
Diagnoseanlass	T = Tumorsymptome F = Krebsfrüherkennung (KFU) S = Selbstuntersuchung C = Screening L = Langzeitbetreuung/Nachsorge A = andere Untersuchungen X = unbekannt
Chemotherapie in der Anamnese	ja nein
Strahlentherapie in der Anamnese	ja nein
Wichtige Begleiterkrankungen	
BIRADS-Klassifikation	BI-RADS 0 BI-RADS 1 BI-RADS 2 BI-RADS 3 BI-RADS 4 BI-RADS 5 BI-RADS 6 unbekannt
Tastbarer Mamma-Befund	ja nein unbekannt
Menopausenstatus	Prämenopausal Perimenopausal Postmenopausal Unbekannt
Pathologisches Institut	
Histologie-Einsendenummer	
Histologie-Datum (TTMMJJJJ)	
Histologie-Code (ICD-O3)	
Grading	1 = G1 (Gut differenziert) 2 = G2 (Mäßig differenziert) 3 = G3/G4 (Schlecht differenziert) L = Low grade (G1/G2) H = High grade (G3) X = GC (Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden) O = GO (Grading nicht vorgesehen)
Histologie-Klartext	
Tumorgröße	mm Größe des invasiven Karzinoms nicht zu beurteilen mm Größe des assoziierten DCIS nicht zu beurteilen
Abstand vom Resektionsrand / Minimaler Sicherheitsabstand	mm invasives Karzinom mm DCIS mm invasives Karzinom mm DCIS

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
 durch Klinische Krebsregister (KoQK)

 Gesellschaft d. epidemiologischen  
 Krebsregister in Deutschland

 Deutsche  
 Krebshilfe

 CCC  
 Forum

Daten	Bemerkungen
Grading nach Elston und Ellis	Summenscore 3-9
Hormonrezeptoren	Östrogen / Progesteron positiv/negativ/unbekannt, (Score 0-12)
Onkogen Her2neu	positiv/negativ/unbekannt, Score (0-3), bei +2 Genamplifikation mittels FISH
Andere (Ki67 %)	Ki67 - Angabe in %
Tumorproteasen PAI-1 / uPA	Zahl/Einheit ng/mg ng/mg
Anzahl der untersuchten Lymphknoten	
Anzahl der befallenen Lymphknoten	
Anzahl der untersuchten Sentinel-Lymphknoten	
Anzahl der befallenen Sentinel-Lymphknoten	
Lymphgefäßinvasion	L0 = keine Lymphgefäßinvasion L1 = Lymphgefäßinvasion LX = nicht beurteilbar
Veneninvasion	V0 = keine Veneninvasion V1 = mikroskopische Veneninvasion V2 = makroskopische Veneninvasion VX = nicht beurteilbar
Klinischer TNM (aktuelle Auflage)	y/r cT C cN C cM C
Pathologischer TNM (aktuelle Auflage)	y/r p T p N p M
Lokale Beurteil. d. Residualklassifikation nach Abschluss der Primärtherapie	LR0 = kein lokaler Residualtumor
Gesamtbeurteil. d. Residualklassifikation nach Abschluss der Primärtherapie	R0 = kein Residualtumor R1 = mikroskopischer Residualtumor R2 = makroskopischer Residualtumor RX = nicht beurteilbar
Lokalisation von Fernmetastasen mit Datum (TTMMJJJJ) der diagnostischen Sicherung von Fernmetastasen	Kurzschlüssel: PUL = Lunge PLE = Pleura OSS = Knochen PER = Peritoneum HEP = Leber ADR = Nebennieren BRA = Hirn SKI = Haut LYM = Lymphknoten OTH = Andere Organe MAR = Knochenmark GEN = Generalisierte Metastasierung
Allgemeiner Leistungszustand (nach ECOG/Karnofsky u.a. (tumorspezifisch))	ECOG-Leistungsstatus, Karnofsky-Index

### ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)



Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
durch Klinische Krebsregister (KoQK)



Gesellschaft d. epidemiologischen  
Krebsregister in Deutschland



Deutsche  
Krebshilfe



CCC  
Forum

Daten	Bemerkungen
Vorgesehene Maßnahmen (Geplante Therapien mit Intention)	Geplante Therapien: Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, Hormontherapie, Knochenmarkstransplantation, Stammzelltransplantation, Antikörper/Immuntherapie, Schmerztherapie, Psychoonkologie, andere (supportive) Therapie: Welche? Intention: N = neoadjuvant A = adjuvant K = kurativ P = palliativ
Wiedervorstellung zur weit. onkologischen Behandlung, Datum (TTMMJJJJ)	
Ort der Wiedervorstellung	
Zentrumsspezifische Items oder Klartext	
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift des Arztes	
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift Dokumentar/in	
<b>Verlaufsdaten</b>	
Untersuchungs-Datum (TTMMJJJJ) mit Angabe, ob stationär oder ambulant	
Zustand nach Primärtherapie, Beginn der Primärtherapie (TTMMJJJJ)	
Zustand nach Rezidivtherapie, Beginn der Rezidivtherapie (TTMMJJJJ)	
Therapien (Primär- und Rezidivtherapie mit Intention)	Durchgeführte, aktuelle und geplante Therapien: Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, Hormontherapie, Knochenmarkstransplantation, Stammzelltransplantation, Antikörper/Immuntherapie, Schmerztherapie, Psychoonkologie, andere (supportive) Therapie: Welche? Intention: N = neoadjuvant A = adjuvant K = kurativ P = palliativ
Untersuchungsanlass	Nachsorge Therapie palliative Betreuung ärztl. Betreuung/onk. Beratung Symptome Diagnostik Zweitmeinung Planung
Allgemeiner Leistungszustand (nach ECOG/Karnofsky u.a. (tumorspezifisch))	ECOG-Leistungsstatus, Karnofsky-Index

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
durch Klinische Krebsregister (KoQK)

 Gesellschaft d. epidemiologischen  
Krebsregister in Deutschland

 Deutsche  
Krebshilfe

 CCC  
Forum

Daten	Bemerkungen
Untersuchungen	Körperliche Untersuchungen Röntgen Labor Sonographie Doppler CT Kernspintomographie (NMR) Szintigraphie PET Endoskopie Mammographie Chirurgische Exploration Histo-/Zytologie
Gesamtbeurteilung des Tumorstatus	Tumorfrei Vollremission (Verschwinden des Tumors/Resttumors durch Radio und/oder Chemo) Teilremission (Rückgang aller Tumormanifestationen um mind. 50%) no change (Tumorrückgang < 50% oder Zunahme < 25%) Progression (Tumorstadium > 25% und/oder Fortschritt der Tumorerkrankung) Beurteilung nicht möglich → Grund
Tumorausbreitung	T = Tumornachweis K = kein Tumornachweis R = Rezidiv F = fraglicher Befund
Nachweisuntersuchung	KU = Körperl. Untersuchung RÖ = Röntgen LA = Labor SO = Sonographie DO = Doppler CT = Computertomographie NM = Kernspintomographie SZ = Szintigraphie PT = Positronen-Emissions-Tomo. EN = Endoskopie MA = Mammographie CH = Chirurg. Exploration HI = Histo-/Zytologie
Abweichungen von Leitlinien	ja nein Begründung
Interdisziplinäre Fallvorstellung/Tumorkonferenz online durchgeführt	ja nein Begründung
Datum (TTMMJJJJ) der Tumorkonferenz (Mehrfachangabe möglich)	
Psychoonkologische Beratung	ja (> 30 min) nein
Studien (Mamma)	ja nein
Sozialdienstkontakt	ja nein

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
 durch Klinische Krebsregister (KoQK)


Daten	Bemerkungen
<b>Operative Therapie</b>	
Mikroskopische Sicherung der Malignität vor Operation	H = Ja, Histologie Z = Ja, Zytologie K = Keine mikroskopische Sicherung der Malignität X = Unbekannt
Operationen (Ziel)	D = Diagnostisch K = Kurativ P = Palliativ
Operationen (aktuelle OPS.Schlüssel)	
OP-Datum (TTMMJJJJ)	
Operateure	
Komplikationen	ja nein wenn ja, welche
intraoperative Strahlentherapie	IORT = intraoperative Strahlentherapie
Präoperative Drahtmarkierung (Röntgen/MRT/Sono)	ja: Mammographie, Sonographie, MRT nein unbekannt
intraop. Präparatröntgen/-sonogr.	ja: Röntgen, Sonographie nein unbekannt
Revisionsoperation	Rev = Revision
<b>Strahlentherapie</b>	
Zielgebiet/Seite	
Applikationsart	P = Percutan (Tele/Brachytherapie) K = endokavitäre Kontakttherapie I = interstitielle Kontakttherapie M = Metabolische Th. (radionuclide) A = afterloading
Beginn (TTMMJJJJ) und Ende (TTMMJJJJ)	
Gesamtdosis	
Intention	K = kurativ P = palliativ A = adjuvant N = neoadjuvant
Beendigung der Strahlentherapie	Abbruch wegen Nebenwirkungen reguläres Ende Pat. verw. Therapie
Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria: Laborwerte, Gastrointestinaltrakt, Herz/Kreislauf, Lunge/Kehlkopf, Niere/Blase, Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrines System, Haut/Allergie, Fieber/Infektion, Allgemeinsymptome, Allgemeinzustand, Sonstige)	0 = keine 1 = gering/leicht 2 = mäßig/deutlich 3 = stark/ausgeprägt 4 = lebensbedrohlich X = Grad der Nebenwirkungen unbekannt
<b>Systemische Therapie</b>	

**ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)**

 Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
 durch Klinische Krebsregister (KoQK)

 Gesellschaft d. epidemiologischen  
 Krebsregister in Deutschland


Daten	Bemerkungen
Chemotherapie, Hormontherapie Antikörper/Immuntherapie	
Intention	K = kurativ P = palliativ A = adjuvant N = neoadjuvant
Protokoll	
Beginn (TTMMJJJJ)	
Zyklen	geplant durchgeführt
Substanzen (Dosisreduktion, Einzeldosis, Menge der Absolutdosis, Einheit)	
Dosisreduktion	
Unterbrechung vom (TTMMJJJJ) bis (TTMMJJJJ)	
Gründe der Unterbrechung	
Beendigung der Systemischen Therapie, Datum (TTMMJJJJ)	reguläres Ende Abbruch wegen Nebenwirkungen Patient verweigert Therapie sonstige Gründe
Erfolg	Vollremission Teilremission keine Änderung Progression nicht beurteilbar unbekannt
Nebenwirkungen nach WHO-Grade (HB, Leuko, Granuloz, Thrombo, GOT/GPT, AP, Schleimh., Übelkeit, Kreatinin, Proteinurie, Hämaturie, Lunge, Haut, Haar, Infektionen, Herzrhythmus, Periph. Nerven, Obstipation, Schmerzen, Herzfunktion, Blutungen, Diarrhoe, Fieber, Perikarditis, Bilirubin, Harnstoff, Allergie, Bewusstsein)	0 = Keine Nebenwirkungen 1 = Geringe Nebenwirkungen 2 = Allgemeinbefinden verschlechtert 3 = Unterbrechung notwendig 4 = Stationäre Krankenhausbehandlung notwendig X = Nebenwirkungen unbekannt
Gleichzeitig Strahlentherapie	ja nein
<b>Abschlussdaten</b>	
Nachsorge abgeschlossen (Letzter Kontakt, Datum (TTMMJJJJ))	
Nachsorge abgebrochen (Letzter Kontakt, Datum (TTMMJJJJ))	Nachsorge abgebrochen Patient wünscht keine weitere Nachsorge Patient ist nicht mehr erschienen
Gesamtbeurteilung des Tumorstatus	Tumorfrei Vollremission (Verschwinden des Tumors/Resttumors durch Radiatio und/oder Chemo) Teilremission (Rückgang aller Tumormanifestationen um mind. 50%) no change (Tumorrückgang < 50% oder Zunahme < 25%) Progression (Tumorwachstum > 25% und/oder Fortschritt der Tumorerkrankung) Beurteilung nicht möglich
Vitalstatus Datum (TTMMJJJJ)	

### ADT-Basisdatensatz (Version 6.0 Stand 02/08/Basis) sowie Organspezifischer Datensatz Mamma (Stand 25.01.2012)



Kooperationsverbund Qualitätssicherung  
durch Klinische Krebsregister (KoQIK)



Gesellschaft d. epidemiologischen  
Krebsregister in Deutschland



Daten	Bemerkungen
Patient verstorben (Todesdatum (TTMMJJJJ), Todesursache)	Todesursache tumorbedingt fraglich andere Todesursache unbekannt
Autopsie durchgeführt	ja nein unbekannt
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift des Arztes	
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift Dokumentar/in	
Autopsiedaten	
Datum (TTMMJJJJ) der Autopsie	
TNM-Klassifikation	y/r a p T p N p M
Klartextfeld	
Pathologisches Institut	
Histologie-Datum (TTMMJJJJ)	
Histologie-Code (ICD-O3)	
Grading	
Anzahl der untersuchten Lymphknoten	
Anzahl der befallenen Lymphknoten	
Lymphgefäßinvasion	L0 = keine Lymphgefäßinvasion L1 = Lymphgefäßinvasion LX = nicht beurteilbar
Veneninvasion	V0 = keine Veneninvasion V1 = mikroskopische Veneninvasion V2 = makroskopische Veneninvasion VX = nicht beurteilbar
Tumorausbreitung	T = Tumornachweis K = kein Tumornachweis R = Rezidiv F = fraglicher Befund X = unbekannt Primärtumor, regionäre LK, Fernmetastasen
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift des Arztes	
Datum (TTMMJJJJ), Unterschrift Dokumentar/in	

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktueller empfohlener HER2-Testalgorithmus (adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007a).....	101
Abbildung 2: Skizzierung der Gewebeentnahmen .....	116
Abbildung 3: Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.....	117
Abbildung 4: Risiko der febrilen Neutropenie (FN) nach Chemotherapie, Algorithmus für die Abschätzung einer Primärprophylaxe mit G-CSF; nach Leitlinien 2006 (Smith, TJ et al. 2006; Crawford, J et al. 2011 modifiziert nach EORTC (Aapro, MS et al. 2008)), Risikofaktoren siehe Tabelle 8. ....	244
Abbildung 5: Risikoadaptierte Therapiestrategien bei febriler Neutropenie – Teil 1.....	247
Abbildung 6: Risikoadaptierte Therapiestrategien bei febriler Neutropenie – Teil 2.....	248
Abbildung 7: Aktualisierter Algorithmus der EORTC zur Anämitherapie bei Chemotherapie (Aapro, M et al. 2008; Rizzo, JD et al. 2010).....	255
Abbildung 8: Ablauf der Abklärung bei symptomatischen Patientinnen. ....	294
Abbildung 9: Algorithmus der Diagnosekette Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. ....	295
Abbildung 10: Möglichkeiten und Indikationen der Brustrekonstruktion.....	296
Abbildung 11: Klassifikation der Mammakarzinom-Operationen nach Komplexitätsgrad. ....	297
Abbildung 12: Alternative Möglichkeit der Risikoabschätzung beim nodal-negativen Mammakarzinom mithilfe tumorbiologischer Faktoren (Grading, Alter, Plasminogen-Aktivator vom Urokinasety – uPA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 – PAI-1).....	327
Abbildung 13: Osteoporoseprävention unter Aromatasehemmer-Therapie für Risikopatientinnen. ....	330
Abbildung 14: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (1)....	331
Abbildung 15: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (2)....	332
Abbildung 16: HER2-negativ, langsame Progression. ....	332
Abbildung 17: HER2-negativ, rasche Progression. ....	333
Abbildung 18: HER2-positiv.....	333

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung der Evidenz: Evidenzlevel (1–5) und Empfehlungsgrade (A–D) nach Oxford Centre of Evidence-Based Medicine (Lorenz, W et al. 2001). .....	20
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford .....	21
Tabelle 3: B-Klassifikation präinvasiver Neoplasien (NHSBSP). .....	67
Tabelle 4: B-Klassifikation histopathologischer Befunde. ....	112
Tabelle 5: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten einzelnen Zytostatika, aktualisiert 5/2012 (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010). .....	238
Tabelle 6: Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2–4 (verzögerte Phase) nach den ASCO- und MASCC-Guidelines (Basch, E et al. 2011, Roila, F et al. 2010). .....	239
Tabelle 7: Beispiele beim Mammakarzinom häufig eingesetzter Regime mit hohem (> 20 %), moderatem (10–20 %) oder geringem (< 10 %) FN-Risiko in Studien (aus: EORTC-Leitlinien 2006 (Aapro, MS et al. 2008), ASCO-Guidelines 2006 (Smith, TJ et al. 2006)). .....	242
Tabelle 8: Risikofaktoren der febrilen Neutropenie (nach National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2011) (Crawford, J et al. 2011; Aapro, MS et al. 2008) und EORTC (*). .....	243
Tabelle 9: Checklisten.....	249
Tabelle 10: Diagnostik der Anämie.....	251
Tabelle 11: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom. ....	269
Tabelle 12: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie.....	269
Tabelle 13: Komplementäre Methoden und vorliegende Evidenz .....	287
Tabelle 14: Nukleäres Grading des DCIS (The Consensus Conference Committee 1997). .....	306
Tabelle 15: Grading des DCIS nach WHO (WHO 2003). .....	306
Tabelle 16: Van-Nuys-Klassifikation des DCIS (Silverstein, MJ et al. 1995). .....	307
Tabelle 17: University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) (Silverstein, MJ 2003). .....	308
Tabelle 18: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (WHO 2003). .....	309
Tabelle 19: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (Elston, CW et al. 1991).....	312
Tabelle 20: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße (Elston, CW et al. 1991). .....	313
Tabelle 21: Nottingham-Prognose-Index (Galea, MH et al. 1992; Page, DL et al. 1998). .....	314

Tabelle 22: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung. ....	315
Tabelle 23: Regressionsgrad nach Sinn et al. (Sinn, HP et al. 1994). ....	317
Tabelle 24: Risikokategorien nach St. Gallen 2007. ....	325
Tabelle 25: Behandlungsauswahl nach St. Gallen 2007. ....	325
Tabelle 26: Risikoeinteilung und Therapieauswahl nach molekular-biologischem Subtyp nach St. Gallen 2011. ....	326
Tabelle 27: Standard-Chemotherapie (für N0/N+). ....	328
Tabelle 28: Dosierungsschemata. ....	329
Tabelle 29: Monotherapie. ....	334
Tabelle 30: Kombinationstherapie. ....	335
Tabelle 31: T-Klassifikation. ....	336
Tabelle 32: N-Klassifikation. ....	337
Tabelle 33: pN-Klassifikation. ....	338
Tabelle 34: UICC-Stadien I-IV. ....	339