

Mammakarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Ruth Helfgott (OKL), Prim. Dr. Johannes Berger (SK), OA Dr. Clemens Dormann (OKL); OÄ Dr. Maria Miesbauer (OKL); OÄ Dr. Alexandra Gala-Kokalj (SK); OÄ Dr. Elisabeth Loy-Wojak (SK); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); Prim. Dr. Walter Dirschl Mayer (RI)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Peter Wurm (RI), OÄ Dr. Klaudia Knerl (OKL), Prim. Univ. Prof. Dr. Farid Moïnfar (OKL), OA Dr. Christine Gruber-Rossipal (OKL); OÄ Dr. Sabine Andel (PEK); OÄ Dr. Petra Hafner-Hörmandinger (RI); OA Dr. Walter Rausch (SK); OÄ Dr. Maria Reichenbach (PEK); OÄ Dr. Walpurga Stolz (SK); Prim. Univ. Prof. Dr. Hans Geinitz (OKL); OÄ Dr. Christine Track (OKL); OÄ Dr. Elisabeth Bräutigam (OKL); Prim. Doz. Dr. Claus Kölblinger (RI); OÄ Dr. Katharina Zebisch (PEK); OA Dr. Albert Stückler (SD); OA Dr. Jörn Decker (RO), OÄ Dr. Renate Pusch (OKL), OA Dr. Dieter Rossmann (PEK), OA Dr. Ferdinand Haslbauer (SK), OA Dr. Franz Wakolbinger (SD); Prim. Priv.-Doz. Dr. Georgios Koulaxouzidis (OKL); OÄ Dr. Klaudia Knerl (OKL); OA DDr. Michael Arvanitakis (OKL); Dr. Paul Sihorsch (OKL); FÄ Dr. Viola Schöppl (OKL); FA Dr. Paul Schlagnitweit (OKL); Priv. Doz. Dr. Sonja Heibl (KWG); Dr. Lukas Scagnetti (KWG); OA Dr. Reinfried Hofmann (BR); Prim. Dr. Florian Roitner (BR); Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Ruth Helfgott; Prim. Dr. Johannes Berger; OA Dr. Peter Wurm Revision v. 10.02.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Diagnostischer Algorithmus	4
2.2	Checkliste bei gesichertem Mammakarzinom	5
2.3	Präoperative Checkliste nach Tumorboardbeschluss.....	6
2.4	Checkliste postoperativ	6
2.5	Checklisten neoadjuvante Therapie	7
2.6	Checkliste metastasiertes Mammakarzinom	8
2.7	Pathologie.....	9
2.8	Klassifizierung und Stadien.....	11
2.8.1	TNM: Klinische Klassifikation	11
2.8.2	pTNM: Pathologische Klassifikation.....	12
2.8.3	UICC Stadien	14
3	Behandlungsplan	15
3.1	Gesamtüberblick über kurative und palliative Primärtherapie (Flow Chart)	15
3.2	Therapie Mammakarzinom der UICC-Stadien ≤ III	16
3.2.1	Operation.....	16
3.2.1.1	Primärtumor.....	16
3.2.1.2	Sentinel-Lymphknoten und Axillendisektion.....	17
3.2.1.3	Präparatradiografie intraoperativ.....	18
3.2.2	Medikamentöse Tumorthherapie.....	19
3.2.2.1	Luminal A Tumor neoadjuvant (Flow Chart)	20
3.2.2.2	Luminal A Tumor adjuvant (Flow Chart)	21
3.2.2.3	Luminal B Tumor neoadjuvant (Flow Chart)	22
3.2.2.4	Luminal B Tumor adjuvant (Flow Chart)	23
3.2.2.5	Triple negativer Tumor neoadjuvant (Flow Chart).....	24
3.2.2.6	Triple negativer Tumor adjuvant (Flow Chart).....	25
3.2.2.7	Her2neu positiver Tumor neoadjuvant (Flow Chart)	26
3.2.2.8	Her2neu positiver Tumor adjuvant (Flow Chart)	27
3.2.3	Anmerkungen zur medikamentösen Tumorthherapie	28
3.2.3.1	Vorbereitung vor Einleitung der Chemotherapie	28
3.2.3.2	Neoadjuvante Chemotherapie.....	28
3.2.3.3	Adjuvante Chemotherapie	28
3.2.3.4	Indikation zur dosisdichten Therapie bzw. Dosis-Eskalation	29
3.2.3.5	Adjuvante anti-HER2-Therapie.....	29
3.2.3.6	Endokrine Therapie	30
3.2.3.6.a	Kriterien der Postmenopause	30
3.2.3.6.b	Adjuvante endokrine Therapie in der Prämenopause	30
3.2.3.6.c	Neoadjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause	30
3.2.3.6.d	Adjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause	30
3.2.3.6.e	Adjuvante endokrine Therapie beim Mann	31
3.2.3.7	Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab.....	31
3.2.4	Adjuvante Radiotherapie der Brust und regionalen Lymphabflusswege	31
3.2.4.1	Nach brusterhaltender Operation (BET)	32
3.2.4.2	Nach Mastektomie	32
3.2.4.3	Adjuvante Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege	33
3.2.4.4	Mammakarzinom des Mannes.....	33
3.2.4.5	Lokal fortgeschrittener Tumor / Inoperabilität.....	33
3.3	Lokalrezidiv.....	33
3.3.1	Kurativer Therapieansatz.....	34
3.3.2	Palliative Therapie	34
3.4	Metastasiertes Mammakarzinom	34
3.4.1	Kurativer Therapieansatz bei isolierter Fernmetastase.....	34
3.4.2	Palliative Therapie	35
3.4.3	Operation des Primärtumors	35

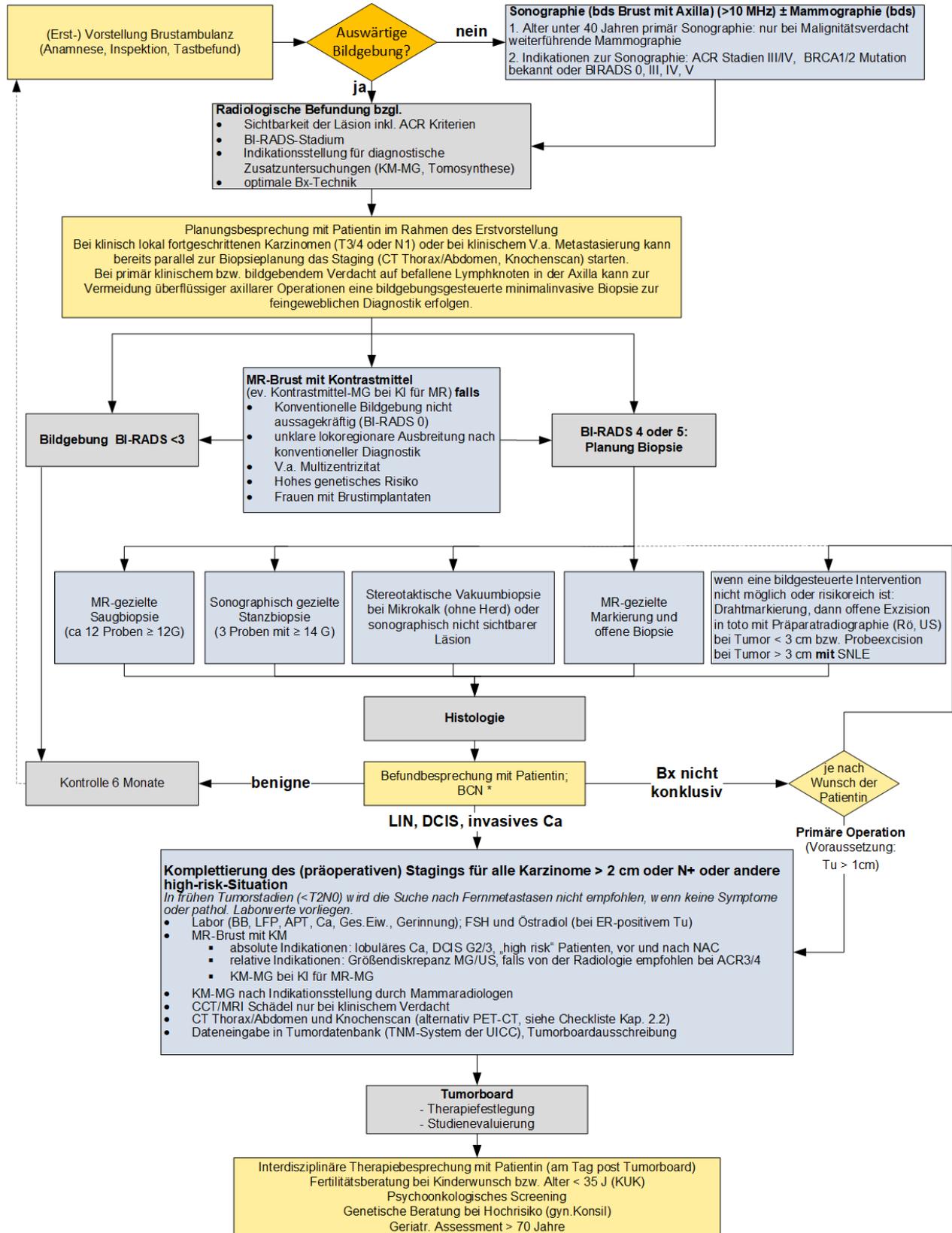
3.4.4	Endokrine palliative Therapie	35
3.4.4.1	Männer.....	35
3.4.5	Chemotherapie	36
3.4.5.1	Mono-Chemotherapie	36
3.4.5.2	Kombinations-Chemotherapie.....	37
3.4.6	Hormonrezeptor positiver HER2neu negativer Tumor (Flow Chart)	38
3.4.7	Triple negativer Tumor (Flow Chart).....	39
3.4.8	HER2-positiver Tumor (Flow Chart)	40
3.4.9	Management von Knochenmetastasen	41
3.4.10	Management von Hirnmetastasen	42
4	Besondere klinische Situationen	43
4.1	Kriterien für Zuweisung zu genetischer Beratung	43
4.2	Indikationen zur genetischen Testung von bereits erkrankten Patientinnen	44
4.3	Früherkennung und Primärprävention bei familiärem Risiko (BRCA1/2)	44
4.4	Plastische Chirurgie	46
4.4.1	Onkoplastische Mammareduktion	46
4.4.2	Zeitpunkt der Brustrekonstruktion	46
4.4.3	Zeitpunkt der Implantat-Rekonstruktion (IR) in Bezug zur Strahlentherapie	46
4.4.4	Einzuhaltende Grundsätze bei Brustrekonstruktion	46
4.4.5	Möglichkeiten der Rekonstruktion nach Mastektomie	46
4.4.6	Haut / Nipple-sparende Mastektomie (SSM/NSM) und Rekonstruktion.....	47
4.4.7	Lipotransfer oder Lipofilling.....	47
4.5	Plastisch-chirurgische Therapieoption bei Lymphödem	47
4.6	Empfehlungen zur Verhütungsberatung bei Mammakarzinompatientinnen	48
4.6.1	Unter welchen Therapien ist eine sichere Kontrazeption notwendig	49
4.6.2	Kontrazeptive Möglichkeiten bei Brustkrebspatientinnen	49
4.6.3	Notfall-Kontrazeption bei Brustkrebspatientinnen	50
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	51
5.1	Nachsorge nach adjuvanter Therapie.....	51
5.2	Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung	52
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	53
7	Literatur/Quellenangaben	53
Anhang: Chemotherapieprotokolle		56
Anhang: Studienblatt		58
Anhang: DCIS/DIN		60
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)		61

1 Allgemeines

Grundlagen der Leitlinie sind die aktuellen ESMO-Guidelines, die Leitlinie aus Onkopedia, die Leitlinie des NCCN sowie EUSOMA.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostischer Algorithmus



2.2 Checkliste bei gesichertem Mammakarzinom

Checkliste bei gesichertem Mammakarzinom (Primärbehandler und/oder Festlegung im Algorithmus der lokalen Zentren)	
<input type="checkbox"/>	Anamnese inklusive Familienanamnese (insbes. Mammakarzinom, Ovarialcarcinom; andere Karzinome)
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance ¹
<input type="checkbox"/>	Status (Inspektion, Palpation Brust +LK, Brustseite) und prä- und postoperative Fotodokumentation der Brust bei stanzbioptisch gesichertem Karzinom
<input type="checkbox"/>	Labor (bei unklarem Menopausenstatus mit inkl. FSH, LH, Östradiol)
<input type="checkbox"/>	Menopausenstatus (siehe Kapitel 3.2.3.6a): prämenopausal <input type="checkbox"/> postmenopausal <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Bildgebung: Mammografie (falls noch nicht durchgeführt), Mammasonografie inkl. Axillensonografie, MRT wenn ergänzend notwendig
<input type="checkbox"/>	Biopsie der Axilla/LK: immer mit Clipmarkierung (Aufklärung über gleichzeitige Clipmarkierung)
<input type="checkbox"/>	Präop. Staginguntersuchungen bei > cT1 oder N+ oder andere high-risk Situation: CT Abdomen/Thorax, Skelettszintigrafie; alternativ optional FDG PET-CT Bei unklarem Befund: MRI Leber; FDG PET-CT, bei klin. Verdacht Schädel -MRI
<input type="checkbox"/>	Brustseite Seitenlokalisierung links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Histologie vorliegend
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter >70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)
<input type="checkbox"/>	Besprechungstermin mit Patientin vereinbaren (nach Tumorboard)
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings _T_ _N_ _M_ UICC-Stadium ____ Singulärer Herd <input type="checkbox"/> Multifokalität <input type="checkbox"/> Multizentrität <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanmeldung mit Eingabe des Stagings in c37 und Therapievorschlag

¹WHO / ECOG Performance Status

- (0) volle Aktivität, normales Leben möglich
- (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich
- (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen
- (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig
- (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig

2.3 Präoperative Checkliste nach Tumorboardbeschluss

Präoperative Checkliste nach Tumorboardbeschluss (Primärbehandler)	
<input type="checkbox"/>	Aufklärungsgespräch der Patientin durch betreuenden Arzt/Ärztin innerhalb von einer Woche nach Stanzbiopsie, Information und Beratung durch die BCN
<input type="checkbox"/>	Falls erforderlich: Biopsie zum erweiterten Staging der Brust bzw. bei V.a. Metastatsierung
<input type="checkbox"/>	Beratung über Brustaufbau bei geplanter Mastektomie (siehe Kapitel 4.3)
<input type="checkbox"/>	Bei positiver Familienanamnese: Angebot genet. Beratung (siehe Kapitel 4.1)
<input type="checkbox"/>	Op-Terminplanung (bei primärer Op)
<input type="checkbox"/>	bei zu erwartender adjuvanter Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Erhebung des Venenstatus (Verantwortung Onkologie): falls unzureichend für Chemotherapie → Port-a-Cath-Implantation simultan mit Tumoroperation auf kontralateraler Seite
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung
<input type="checkbox"/>	Geriatrische Assessment bei Alter >70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)
<input type="checkbox"/>	Bedarfserhebung Klinische Sozialarbeit (bzw. Überleitungspflege)
<input type="checkbox"/>	Kontaktaufnahme und Information durch BCN

2.4 Checkliste postoperativ

Checkliste postoperativ (Primärbehandler)	
<input type="checkbox"/>	Postoperative Inspektion, Palpation Brust + LK inklusive Fotodokumentation der Brust (betroffene Brust + Torso)
<input type="checkbox"/>	Reevaluierung WHO/ECOG Performance
<input type="checkbox"/>	Information, Beratung und Begleitung durch BCN (z.B. Versorgung BH, Epithese (BET, Mastektomie, Wund-/Narbenpflege, VO für Perücke, Entlassungsgespräch)
<input type="checkbox"/>	Evaluierung Bedarf Physiotherapie
<input type="checkbox"/>	Festlegung des pathologischen Stagings in celsius37 (UICC Stadium, pTNM, Histologischer Subtyp, Rezeptorstatus, HER2 Status, Ki67,...)
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung inklusive Vorschlag eines Therapiekonzeptes
<input type="checkbox"/>	Knochendichtemessung (bei geplanter AI-Therapie)
<input type="checkbox"/>	Reevaluierung psychoonkolog. Bedarf
<input type="checkbox"/>	Reevaluierung Bedarf Klinische Sozialarbeit
<input type="checkbox"/>	Vorstellung Strahlentherapie (falls keine Chemotherapie vorgesehen)
<input type="checkbox"/>	Wiedervorstellung Onkologie bei geplanter adjuvanter Immuno-/Chemotherapie (Kontrolle Fertilitätsberatung, genetische Beratung, bei geplanter Anthrazyklintherapie/Trastuzumab: Echokardiografie)
	Fertilitätsberatung / Maßnahmen bei geplanter Chemotherapie (Verantwortung Onkologie/Gynäkologie).

2.5 Checklisten neoadjuvante Therapie

Checkliste nach Tumorboardbeschluss (Primärbehandler)	
<input type="checkbox"/>	Aufklärungsgespräch der Patientin durch betreuenden Arzt/Ärztin (Primärbehandler) innerhalb von einer Woche nach Stanzbiopsie
<input type="checkbox"/>	Clipmarkierung, falls nicht bei Tumorbiopsie erfolgt
<input type="checkbox"/>	MRT (falls noch nicht durchgeführt)
<input type="checkbox"/>	Beratung über Brustaufbau bei geplanter Mastektomie
<input type="checkbox"/>	Präoperative Vorstellung an der Onkologie bei geplanter neoadjuvanter Therapie

Checkliste Onkologie vor neoadjuvanter Immuno-/Chemotherapie	
<input type="checkbox"/>	Fertilitätsberatung / Maßnahmen bei geplanter Chemotherapie (Verantwortung Onkologie/Gynäkologie).
<input type="checkbox"/>	Sichere Kontrazeption (nicht hormonell)
<input type="checkbox"/>	Bei positiver Familienanamnese: Angebot genet. Beratung (Kapitel 4.1.)
<input type="checkbox"/>	Erhebung Venenstatus: falls unzureichend für Chemotherapie → Port-a-Cath-Implantation vor Start der neoadjuvanter Therapie auf kontralateraler Seite
<input type="checkbox"/>	Information und Beratung durch die BCN (Perücke,...)
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung
<input type="checkbox"/>	Geriatrische Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)
<input type="checkbox"/>	Bedarfserhebung Klinische Sozialarbeit (bzw. Überleitungspflege)

Checkliste Onkologie nach 2-3 Zyklen einer neoadjuvanter Therapie (Zwischenstaging)	
<input type="checkbox"/>	Mammasonographie + Axillasonographie

Checkliste Onkologie nach Abschluss der neoadjuvanter Therapie	
<input type="checkbox"/>	Bildgebung: MRT
<input type="checkbox"/>	Reevaluierung WHO/ECOG Performance
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klinischen TNM Stagings nach neoadjuvanter Therapieabschluss _T_ _N_ _M_ UICC-Stadium _____
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanmeldung mit Eingabe des Stagings in c37 und Therapievorschlag
<input type="checkbox"/>	Wiedervorstellung auf chirurgischer Abteilung zur OP-Planung

Checkliste postoperativ (nach neoadjuvanter Therapie)	
<input type="checkbox"/>	Postoperative Inspektion, Palpation Brust + LK, Fotodokumentation Brust/Torso
<input type="checkbox"/>	Reevaluierung Versorgung BH, Epithese (BET, Mastektomie) durch BCN
<input type="checkbox"/>	Information, Beratung und Begleitung durch BCN (z.B. Wund- und Narbenpflege,...)
<input type="checkbox"/>	Festlegung des pathologischen Stagings in c37 (UICC Stadium, ypTNM, Histologischer Subtyp, Rezeptorstatus, HER2 Status, Ki67,...)
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung inklusive Vorschlag eines Therapiekonzeptes
<input type="checkbox"/>	Vorstellung Strahlentherapie (falls keine Chemotherapie vorgesehen)

2.6 Checkliste metastasiertes Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom – Checkliste	
<input type="checkbox"/>	wenn im Tumorboard für sinnvoll erachtet: Biopsie der metastatischen Läsion (inkl. HER2 und Rezeptorstatus)
<input type="checkbox"/>	Bildgebung: CT-Thorax/Abdomen, MR-Schädel mit KM bei klinischem Verdacht.
<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Menarche, HRT, abgeschlossene Familienplanung, Komorbiditäten) und Status (Inspektion, Palpation Brust +LK)
<input type="checkbox"/>	Familienanamnese (insbes. Mammakarzinom, Ovarialcarcinom; andere Karzinome)
<input type="checkbox"/>	Bei positiver Familienanamnese: Angebot genet. Beratung (siehe Kapitel 4.1.)
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance ¹
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, CA15-3 sowie FSH, LH und Östradiol bei unklarem Menopausenstatus)
<input type="checkbox"/>	Menopausenstatus (siehe Kapitel 3.2.3.6a)
<input type="checkbox"/>	Fertilitätsberatung / Maßnahmen bei geplanter Chemotherapie (Verantwortung Onkologie/Gynäkologie).
<input type="checkbox"/>	Erhebung des Venenstatus: falls unzureichend für Chemotherapie → Port-a-Cath-Implantation auf kontralateraler Seite
<input type="checkbox"/>	Knochendichtemessung (bei geplanter AI-Therapie)
<input type="checkbox"/>	Bei geplanter Anthrazyklintherapie/Trastuzumab: Echokardiografie
<input type="checkbox"/>	Information, Beratung und Begleitung durch BCN
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung, ggfs. Vorstellung Palliativmedizin
<input type="checkbox"/>	Geriatrische Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)
<input type="checkbox"/>	Erhebung Bedarf Klinische Sozialarbeit (BCN)
<input type="checkbox"/>	Vorstellung Palliativmedizin (frühzeitig)

2.7 Pathologie

Stanzbiopsien

Aufarbeitung in Schnittstufen

- keine Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien
- Fixationszeit (6 bis **max.** 72 h!)
- Evaluation des ER/PgR und HER2-Status und Ki67
- B- Klassifikation
- Befunddauer: max. 5 Arbeitstage

Indikation zum Schnellschnitt

- Sentinellymphknoten
- Je nach Situation Beurteilung der Resektionsränder; primär intraoperative (makroskopische) Begutachtung der Resektionsränder
- Läsion mit einer Größe von mehr als 5 mm, wenn keine Corebiopsie erfolgte

Befundung von OP-Präparaten

Um eine räumliche Orientierung an Exzisionsbiopsien für eventuell notwendige Nachresektionen zu ermöglichen, ist vom Operateur eine Markierung der Präparate an mindestens 2 oder besser 3 Stellen zu machen, die Angabe der Seitenlokalisierung und der Lokalisation innerhalb der Mamma erforderlich.

Bei beabsichtigter brusterhaltender Operation sind folgende Befunde zu berücksichtigen:

- Beurteilung der Resektionsränder: Sowohl am Gefrierschnitt als auch an den nachträglich angefertigten Paraffinschnitten lässt sich der Resektionsrand nach einer Tusche- oder TippEx-Markierung gut erkennen und vermessen. Das Einschneiden oder Lamellieren des Tumors vor der Tuschemarkierung ist obsolet, da es die Identifikation der Resektionsränder unmöglich machen kann.
- Bestimmung des intraduktalen Tumoranteils: Bei Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente ist nach Tumorexzision und primärer Radiotherapie ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko zu erwarten. Die Durchführung einer brusterhaltenden Therapie ist deshalb kritisch zu beurteilen. Die genaue Ausdehnung der intraduktalen Komponente ist letztlich nur im Paraffinschnitt festzulegen.
- Beachtung von Multifokalität/Multizentrität: Als Multizentrität wird das Auftreten von Karzinomherden in unterschiedlichen Brustquadranten, als Multifokalität das Auftreten von mehreren Karzinomherden in einem Quadranten definiert.

Pathomorphologische Diagnostik von Mastektomiepräparaten:

An Mastektomiepräparaten sind Schnitte vom Haupttumor und von allen makroskopisch auffälligen Bezirken sowie Schnitte aus allen Quadranten und bei mamillennahen Tumoren aus der Mamille zu untersuchen. Weiterhin sind die Beziehungen zu den Weichgewebsresektionsrändern und der Haut zu beurteilen.

Histologischer Befund beinhaltet

- Histolog. Tumortyp (WHO), Grading (DIN/ bzw. DCIS und invasives Karzinom), Tumorgröße (DIN/ bzw. DCIS und invasives Karzinom), pT (UICC).
- Randsituation (Sicherheitsabstand zum nächstgelegenen Resektionsrand ist in metrischen Maßen anzugeben)
- R-Klassifikation (Resektionsrand) nach TNM
- Multifokalität/ Multizentrität (wenn vorhanden), Angioinvasion

- Anzahl untersuchter axillärer Lymphknoten, Anzahl und Größe von LK-Metastasen, perinodale Invasion, pN(UICC)
- ER-, PgR-, HER2-Status, Ki67 (durchschnittlicher Wert/Bereich und ggfs. auch Hot Spot)

ER und PgR Bestimmung

- Immunhistochem. Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe „positiv/negativ“ und %-Wert
- Reevaluation am Exzizat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triple negativ
- Neubestimmung der Rezeptoren bei Metastasen, Lokalrecidiv oder nach neoadjuvanter Therapie
- Bei DCIS/DIN kann die Bestimmung auch nachträglich (auf Wunsch der Kliniker) gemacht werden (vgl. [S3-Leitlinie](#) Kap 4.3.2.4.)
- Durchführung qualitätssicherender Maßnahmen und Beteiligung an Ringversuchen

HER2-Bestimmung

Bei 2+ oder uneindeutigen Resultaten zusätzliche Abklärung durch andere Methode (CISH/SISH oder FISH).
Durchführung qualitätssicherender Maßnahmen und Beteiligung an Ringversuchen.

PD-L1 Bestimmung

Obligat bei triple-negativen, metastasierten Mammakarzinomen (SP 142-Immunscore)

Evaluation nach neoadjuvanter Chemotherapie

- Identifikation des Tumorbettes, sonst ypTX
- Angabe der Tumorgöße (max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.)
- pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms und Abwesenheit von Lymphangiosis carcinomatosa und Lymphknotenmetastasen. Keine Berücksichtigung residuellen DCIS.
- IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors.
- Durchführung des Rezeptorenbestimmung

Sentinel-Lymphknoten

- Schnellschnittuntersuchung
- Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen.
- Zytokeratin-Immunhistologie zum Nachweis von Mikrometastasen

2.8 Klassifizierung und Stadien

TNM Klassifikation maligner Tumoren, Wittekind C (Hrsg) 8. Auflage. S195ff

2.8.1 TNM: Klinische 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
Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder duktalem oder lobulärem Carcinoma in situ kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.	
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung ¹
T1a	Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand ² oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand ²
T4b	Ödem (einschließlich Apfelsinhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom ³
Anmerkung: ¹ Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden, wobei kein Invasionsherd mehr als 0,1cm in größter Ausdehnung messen darf. 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. ² Die Brustwand schließt die Rippen, Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur. ³ Das entzündliche (inflammatorische) Karzinom der Brust ist durch eine diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand gekennzeichnet, gewöhnlich ohne ein darunter befindliche palpable Tumormasse. Wenn die Hauptbiopsie negativ ist und sich kein lokalisierter messbarer Primärtumor findet, entspricht dies dem klinischen entzündlichen (inflammatorischen) Karzinom (T4d), bei der pathologischen Klassifikation pTX. Einziehungen der Haut oder der Mamille oder andere Hautveränderungen außerdenjenigen, die unter T4b und T4d aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die T-Klassifikation zu beeinflussen.	

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 ¹ 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 ¹ 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 ¹ 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
<p>Anmerkung: ¹ 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 Lymphknotens oder eine Biopsie eines Schildwächterlymphknotens, in der Abwesenheit einer pT-Kategorie, wird klinisch klassifiziert, also cN1. Eine pathologische Klassifikation (pN) bei der Exzision eines Schildwächterlymphknotens kann nur beim Vorliegen einr pT-Kategorie verwendet werden.</p>	

M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.8.2 pTNM: Pathologische Klassifikation

pT – Primärtumor
<p>Die pathologische Klassifikation erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern nur histologisch Tumor nachgewiesen wird. Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien.</p>
<p>Anmerkung: Bei der pT-Klassifikation wird zur Bestimmung der Tumorgröße nur die invasive Komponente gemessen. Wenn eine große In-situ-Komponente (z.B. 4cm) und eine kleine invasive Komponente (z.B. 0,5cm) vorhanden sind, wird der Tumor als pT1a klassifiziert.</p>

pN – regionäre Lymphknoten	
<p>Die pathologische Klassifikation erfordert Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht.</p> <p>Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden.</p>	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<p>Anmerkung: Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Kluster von Zellen, die nicht größer als 0,2mm in der größten Ausdehnung sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekulare Methoden entdeckt und manchmal in der HE-Färbung verifiziert werden können. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) einzuschließen. Lymphknoten, die nur isolierte Tumorzellen enthalten, werden nicht bei der Zählung von Lymphknoten mit Metastasen berücksichtigt. Sie sollen aber in die Zählung der gesamt untersuchten Lymphknoten miteinbezogen werden.</p>	
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar ¹ .
pN1mi	Mikrometastase(n)(größer als 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1a	Metastase(n) in 1 bis 3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1c	Metastasen in 1 bis 3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastasen in 4 bis 9 axillären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastasen in 4 bis 9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
N3a	Metastase(n) in 10 oder mehr axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) oder in ipsilateralen/infraclaviculären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch eine Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar ²
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
<p>ypN nach Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ yp“N“ (nach der Behandlung) sollte ausgewertet werden ähnlich wie mit den klinischen (vor der Behandlung) Methoden, wie oben erwähnt. Der Zusatz „sn“ wird nur dann verwendet, wenn eine Schildwächterlymphknotenuntersuchung nach der Behandlung vorgenommen wurde. Wenn kein Zusatz angegeben ist, ist davon auszugehen, dass die Untersuchung der axillären Lymphknoten an durch Dissection entfernten Lymphknoten vorgenommen wurde. ▪ Der Zusatz „X“ wird dann verwendet (ypNX) wenn nach der Behandlung keine Untersuchung des Schildwächterlymphknotens oder eines Axilladissektats erfolgte. ▪ Die N-Kategorien entsprechen den pN-Kategorien. 	
<p>Anmerkung: ¹ 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. ² „Nicht klinisch erkennbar“ wird definiert als nicht durch bildgebende Verfahren erkennbar (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) oder nicht erkennbar durch klinische Untersuchung.</p>	

pM - Fernmetastasen	
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
<p>Anmerkung: pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien. Die Kategorie pM1 kann in gleicher Weise wie M1 weiter spezifiziert werden. Der Nachweis isolierter Tumorzellen mit morphologischen Techniken, z.B. im Knochenmark, wird analog wie bei „N“ klassifiziert, z.B. M0(i+). Für nichtmorphologische Techniken soll „mol“ als addendum zu M0 hinzugefügt werden, z.B. M0(mol+).</p>	

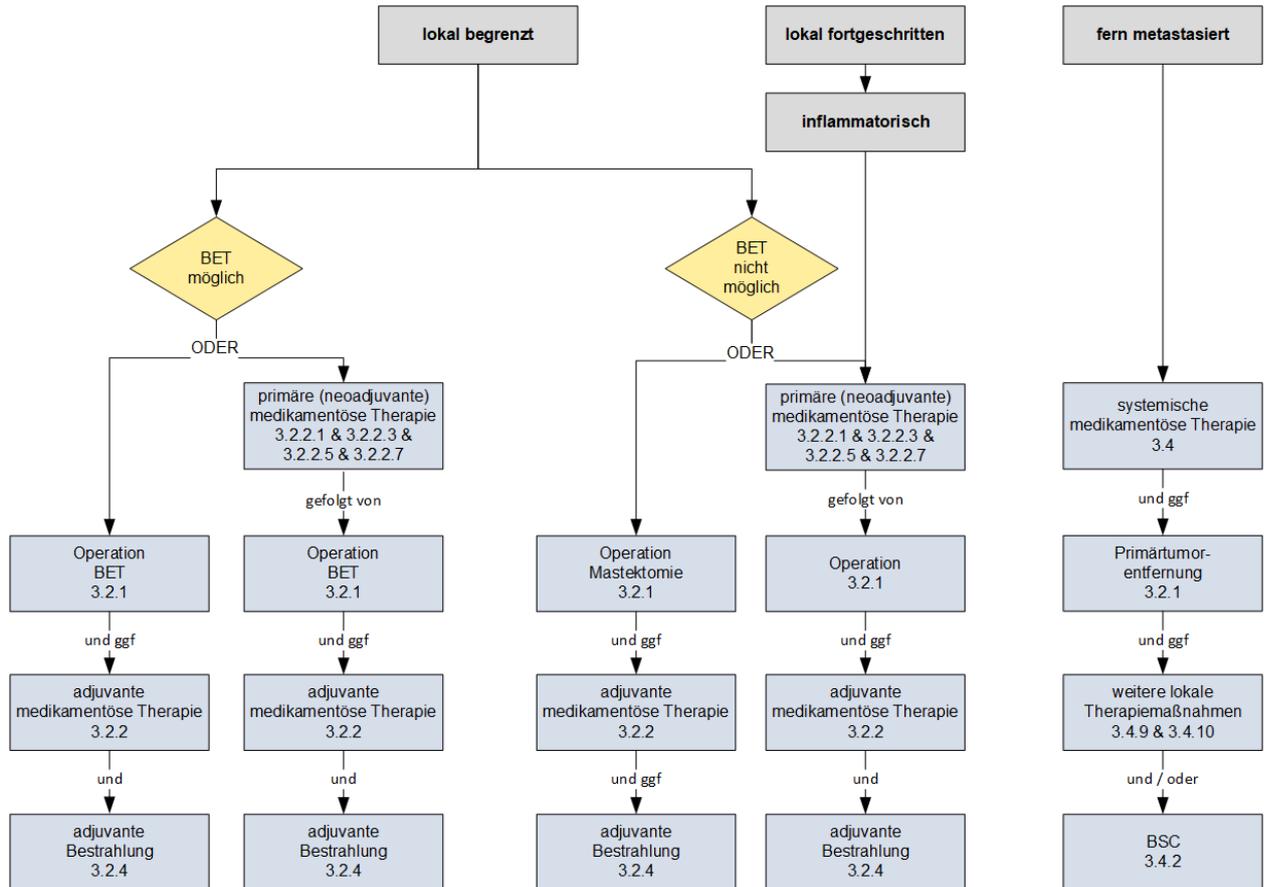
2.8.3 UICC Stadien

	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 ¹	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 ¹	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 ¹ , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

¹ T1 schließt T1mi ein.

3 Behandlungsplan

3.1 Gesamtüberblick über kurative und palliative Primärtherapie (Flow Chart)



3.2 Therapie Mammakarzinom der UICC-Stadien \leq III

3.2.1 Operation

3.2.1.1 Primärtumor

Indikationen für eine brusterhaltende Therapie (BET)

- invasives und in situ Karzinom mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasives und in situ Karzinom, wenn eine R0-Situation erreicht wird
- Multizentrität ist per se keine absolute Kontraindikation für BET – abhängig von der Größe und Anzahl der Läsionen ist die Entscheidung zur BET möglich wenn eine R0 Resektion bei entsprechendem kosmetischen Ergebnis erzielbar ist.

Die Resektionsränder sind bei invasivem Karzinom bei „no tumor on ink“ bei DCIS(DIN) \geq 2mm als ausreichend zu erachten.

Bei invasivem Karzinom mit extensiver intraductaler Komponente kann ein größerer Sicherheitsabstand in Anlehnung an die Empfehlung für DCIS (DIN) sinnvoll sein.

Indikationen für eine brusterhaltende Therapie (BET) mit intraoperativer Radiotherapie

1. Anwendung als Boost-Ersatz (IORT 10Gy):

- Optional immer möglich wenn Boost von radioonkologischer Seite her indiziert (s. [Kapitel 3.2.4](#)) und IORT vom OP Situs her durchführbar.
- Postoperativ ist dann immer noch die konventionelle Ganzbrustbestrahlung durchzuführen!

2. Anwendung als alleinige Teilbrustbestrahlung (IORT21Gy):

Optional bei definierten Niedrigrisikopatientinnen im Rahmen eines Studienprotokolls möglich:

- Alter \geq 60
- Tumor \leq 2cm, unizentrisch, keine extensive intradukt. Komponente
- G1 od. 2
- ER pos.
- c/ pN0
- R0 Resektion
- Tumorboardbeschluss
- Schriftliche Einwilligung der Patientin

Die OP erfolgt bei den BHS Linz, Operation durch Operateur der BHS oder den lokalen Operateur ggf. mit Voranmeldung auch mit eigener Instrumentarin. Rückverlegung der Patientin am 1. postoperativen Tag (siehe Kooperationsvertrag „alleinige IORT“).

Indikationen für eine Mastektomie sind:

- Multizentrität wenn BET nicht möglich
- Diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ mit histologisch nachgewiesener Multizentrität in der Mammographie
- Inflammatorisches Mammakarzinom (auch nach erfolgreicher neoadj. Therapie)
- keine Resektion in sano erreichbar trotz Nachresektion
- Voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei BET
- Kontraindikation oder Ablehnung der Bestrahlung durch die Patientin
- Patientenwunsch

Eine Skin Sparing Mastektomie / Nipple Sparing Mastektomie ist möglich bei

- nicht für BET geeignetes DCIS,
- invasives Ca mit ausreichend Sicherheitsabstand zur Haut
- Prophylaktische Mastektomie bei BRCA 1/2 Patientinnen

Die Möglichkeiten eines **Brustaufbaus** (ein- oder zweizeitig) sollen bereits im Rahmen der Mastektomie-Planung mitbedacht und mit der Patientin besprochen werden.

Nähere Hinweise zur plastischen Chirurgie siehe [Kap. 4.3](#).

3.2.1.2 Sentinel-Lymphknoten und Axillendisektion

Das Staging der Axilla ist ein Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms.

Liegt prätherapeutisch (palpatorisch und in der Bildgebung) ein unauffälliger Lymphknotenstatus vor, soll eine Sentinellymphknotenentfernung (SLNB) durchgeführt werden.

Bei ausschließlicher Mikrometastasierung im Sentinellymphknoten (SLN) ist keine (ALND) erforderlich.

Bei 1-2 positiven Sentinellymphknoten und pT1-2 Tumoren kann, bei BET und nachfolgender perkutaner Bestrahlung, eine axilläre Lymphknotendisektion (ALND) unterbleiben.

Bei Patientinnen mit Mastektomie ist bei positivem SLN die ALND anzuschließen, wobei alternativ auch eine Radiotherapie der Axilla erfolgen kann.

Klinisch und/oder in der Bildgebung auffällige Lymphknoten sind vor dem Beginn einer Therapie histologisch abzuklären. Eine Clipmarkierung wird, soweit technisch möglich, empfohlen.

Bei präoperativ gesicherter Lymphknotenmetastasierung und primärer OP ist eine ALND durchzuführen. Studienevaluierung Taxis: Tailored Axillary Surgery → axillärer Lymphknotendisektion vs. Strahlentherapie der Axilla bei Patienten mit nodal positivem Brustkrebs (OKL Linz, PI OA Dr. Dietmar Heck; Klinikum Wels Grieskirchen, PI Prim. Univ. Prof. Dr. K. Reisenberger).

Bei unauffälligen Lymphknoten und geplanter NAC sollte nach Abschluss der primär systemischen Therapie eine SLNB erfolgen.

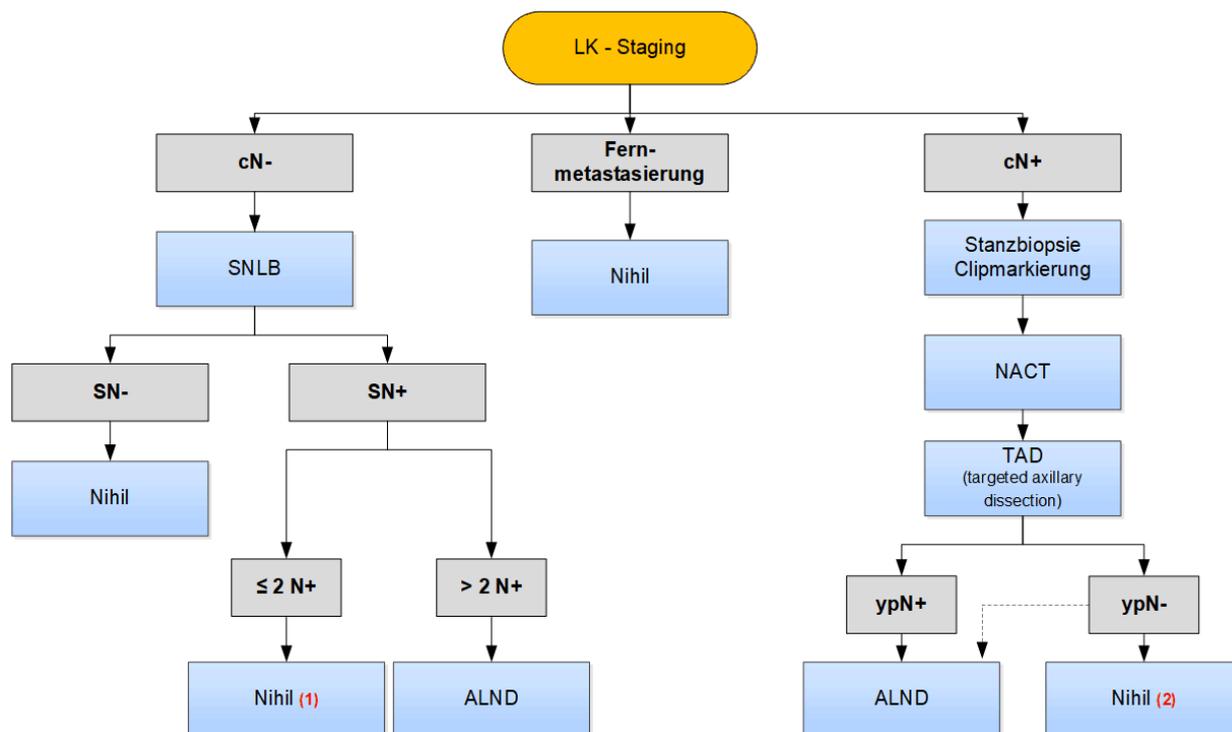
Bei prätherapeutisch histologisch gesicherter LK Metastase, NAC und posttherapeutisch positivem SLN (incl. isolierte Tumorzellen ITC, Mikrometastasen) ist grundsätzlich eine ALND erforderlich.

Studienevaluierung Taxis

Bei klinischer Komplettremission in der Axilla kann unter folgenden Voraussetzungen auf eine ALND verzichtet werden:

- Vorzugsweise „targeted axillary dissection“ (TAD) : SNB + Entfernung aller clipmarkierter Lymphknoten + Exstirpation aller palpatorisch suspekten Lymphknoten sofern alle entnommenen Lk tumorfrei sind
- Alternativ, wenn eine Clipmarkierung nicht möglich war, Verzicht auf ALND nur sofern mindestens 3 (negative) SLNs aufgefunden werden können (Markierung mit Radionuklid + Blau um Detektionsrate zu erhöhen!)
- Die Patientin wurde über das geplante Vorgehen aufgeklärt und ist damit einverstanden.

Auf ein axilläres Staging soll bei nachgewiesener Fernmetastasierung verzichtet werden.



(1) Voraussetzung: pT1/2, BET + RT

(2) Voraussetzung: Entfernung aller clipmarkierten und intraop. auffälligen LK

3.2.1.3 Präparatradiografie intraoperativ

Intraoperative Anfertigung und Begutachtung des Mammapräparates durch den Brustradiologen (siehe SOP Präparatröntgen).

BET: Präparat wird durch den Operateur markiert, orientiert und nach einem vereinbarten Vorgehen in die Radiologie gebracht. Der Brustradiologe beurteilt die Aufnahme, stellt fest, ob der pathologische Befund im Präparat enthalten ist, und teilt dem Operateur umgehend telefonisch mit, ob ev. eine Nachresektion nötig ist. Herd, Clip oder Mikrokalk können ja nach Absprache mit dem Pathologen mit einer Nadel markiert werden. Die Befunderstellung erfolgt durch den Brustradiologen.

Mastektomie: Falls von dem zuständigen Pathologen gewünscht, ist mittels Nadeln am Mastektomiepräparat durch den Radiologen eine Markierung anzubringen (zur Lokalisation von Clip, Herd, Kalk,...). Präparatröntgen und Befund sind für den Pathologen einsehbar.

3.2.2 Medikamentöse Tumorthherapie

Vor Indikationsstellung zur neo-/adjuvanten Systemtherapie ist das individuelle Rezidivrisiko und der potentielle Nutzen abzuschätzen. Dazu sind die weiter unten angeführten Faktoren in Betracht zu ziehen. In der Empfehlung ist weiters der Patientenwunsch zu berücksichtigen. Bei älteren Patientinnen (>70a) ist das geriatrische Assessment hilfreich, um die geschätzte Lebenserwartung und das Risiko für einen komplikationsbehafteten Therapieverlauf in die Empfehlung miteinfließen lassen zu können. Der Überlebenszeit-Vorteil einer chemoendokrinen Sequenztherapie zeigt sich nur bei Patientinnen mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung > 10 Jahren. Bei Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom pT1a pN0 ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht belegt. Spezielle histologische Subtypen erfordern ein spezielles therapeutisches Vorgehen (siehe Tabelle). Die **zusammenfassende** Bewertung aller Faktoren ist Grundlage der Behandlungsempfehlung.

Die Therapiepfade auf den nachfolgenden Seiten sind gemäß Tumorbiologie (Subtypen EBC – St. Gallen 2017) dargestellt:

Clinical grouping	Notes ^a
Triple negative Hormone receptor-negative and <i>HER2</i> -positive	Negative ER, PR and <i>HER2</i> ASCO/CAP guidelines
Hormone receptor-positive and <i>HER2</i> -positive	ASCO/CAP guidelines
Hormone receptor-positive and <i>HER2</i> -negative – a spectrum of ER+/ <i>HER2</i> -negative <i>High receptor, low proliferation, low grade (luminal A-like)</i>	ER and/or PgR positive $\geq 1\%$ Multi-parameter molecular marker 'good' if available. ^b High ER/PR and clearly low Ki-67 or grade.
<i>Intermediate</i>	Multi-parameter molecular marker 'intermediate' if available. Uncertainty persists about degree of risk and responsiveness to endocrine and cytotoxic therapies.
<i>Low receptor, high proliferation, high grade (luminal B-like)</i>	Multi-parameter molecular marker 'bad' if available. Lower ER/PR with clearly high Ki-67, histological grade 3.

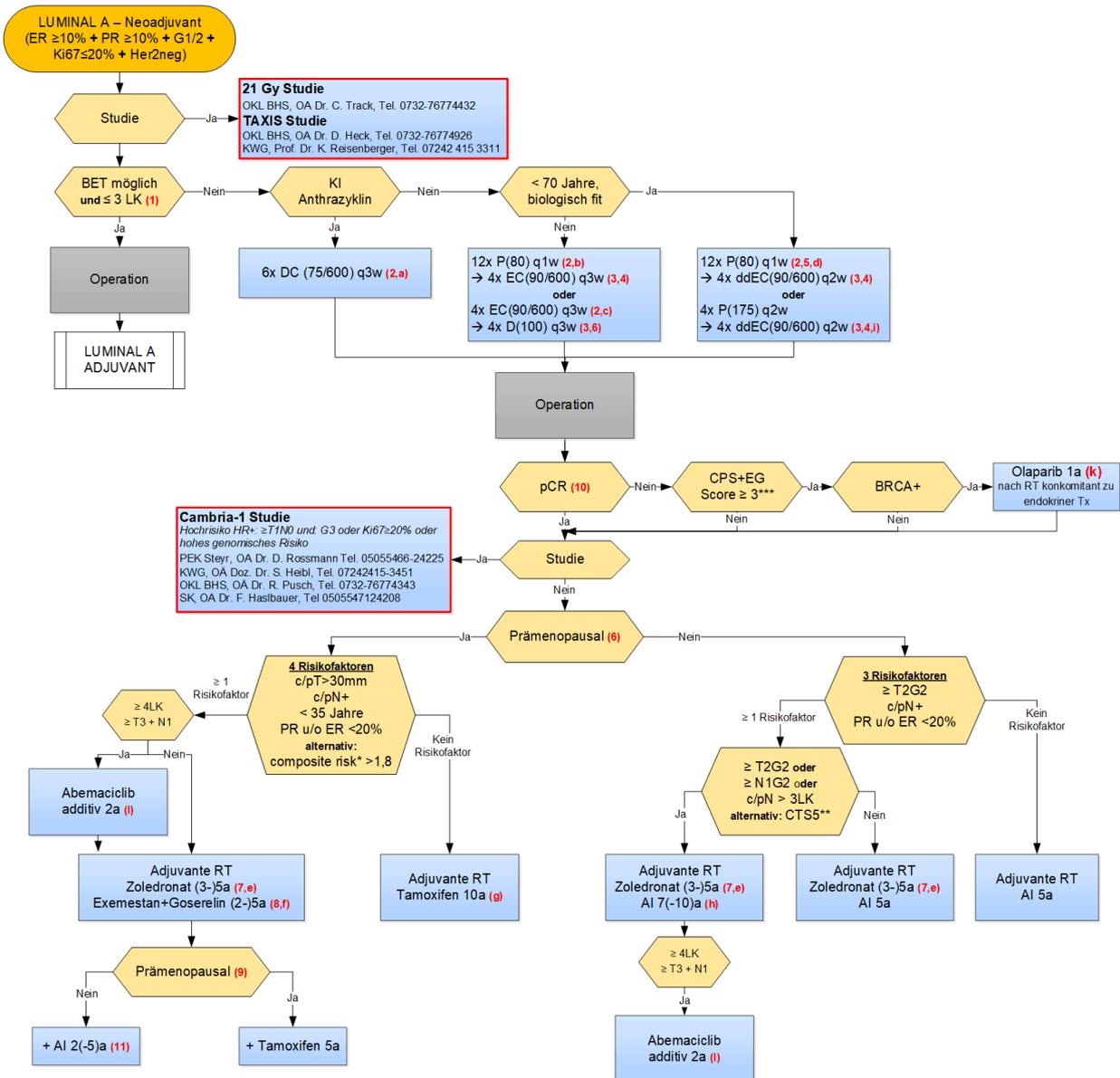
^aBasal like breast cancer and *HER2*-enriched subtype can be defined by genomic assay only.
^bNo role for gene testing in clinical pathologic low risk cases (pT1a, pT1b, G1, ER high, pN0).

Scores: Unter Zuhilfenahme diverser Scores (www.predict.nhs.uk, etc.) kann das individuelle Risiko und auch das zu erwartende Therapieansprechen eingeschätzt werden.

Genexpressionsanalyse mittels Endopredict (nur bei ER pos Her2neu neg Tumor)

EndoPredict hat prädiktive Bedeutung für das Ansprechen auf Chemotherapie bei ER positivem Her2neu negativem Tumor. Die Empfehlungen zur genetischen Testung sind international nicht einheitlich (Onkopedia-Leitlinie, AGO-Leitlinien und St.Gallen Conference). Die Indikationen zur Genexpressionsanalyse sind in den nachfolgenden FlowCharts abgebildet.

3.2.2.1 Luminal A Tumor neoadjuvant (Flow Chart)



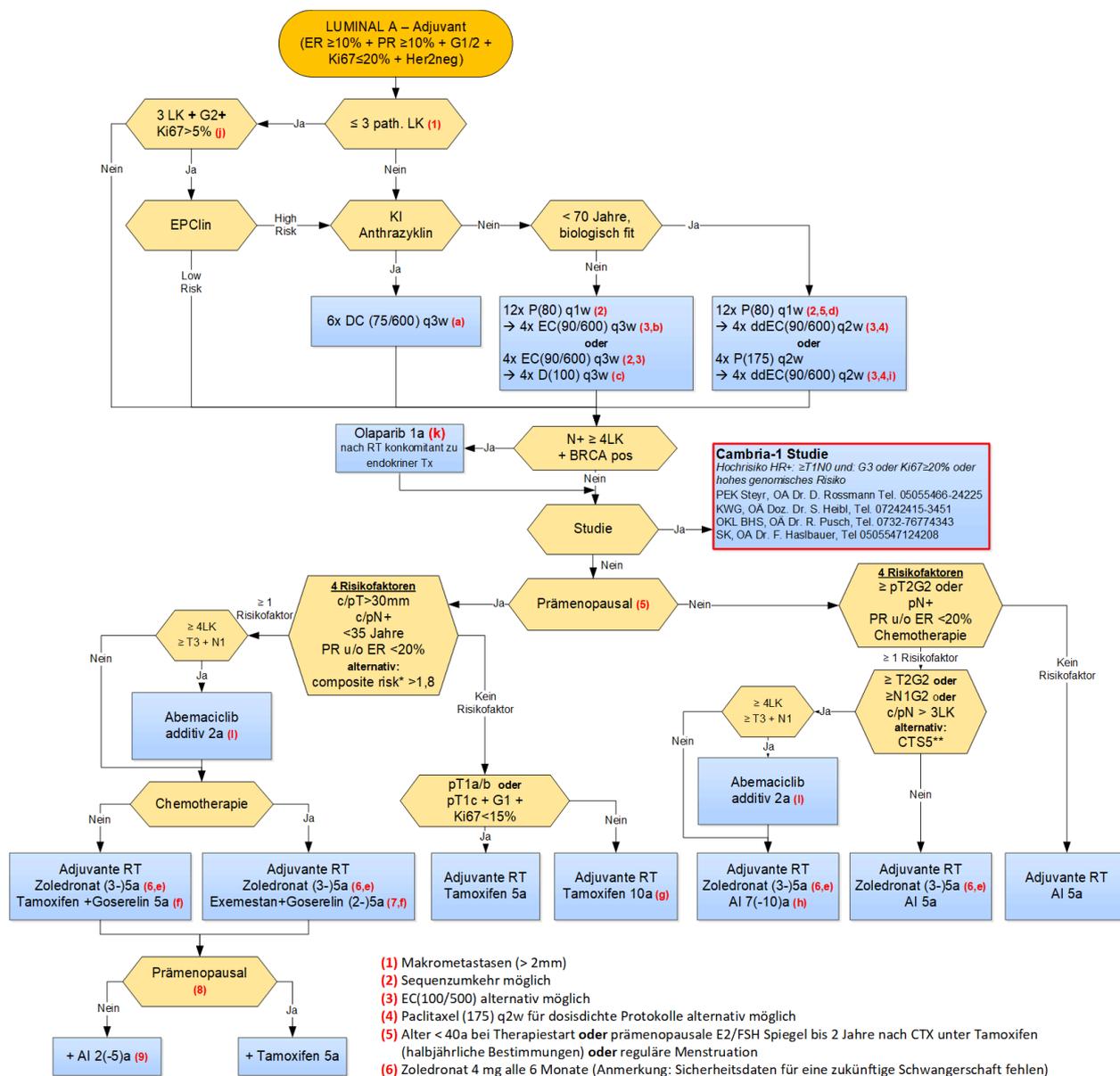
- (1) Eindeutig ≤ 3LK (Sono/klinisch)
- (2) Restaging nach 2-3 Zyklen (6-12 Wo, Sonographie): Progress: Operation od. ev. Therapiewechsel
- (3) Sequenzumkehr möglich
- (4) EC(100/500) alternativ möglich
- (5) Paclitaxel (175) q2w für dosisdichte Protokolle alternativ möglich
- (6) Alter < 40a bei Therapiestart **oder** prämenopausale E2/FSH Spiegel bis 2 Jahre nach CTX unter Tamoxifen (halbjährliche Bestimmungen) **oder** reguläre Menstruation
- (7) Zoledronat 4 mg alle 6 Monate (Anmerkung: Sicherheitsdaten für eine zukünftige Schwangerschaft fehlen)
- (8) Bei AI-Toxizität Umstellung auf Tamoxifen + Goserelin für 5 Jahre
- (9) TAM 6 Mo (ohne OFS) , dann Bestimmung Menses/E2/FSH: wenn prämenopausal TAM weiter, sonst Wechsel auf AI (neuerliche Ko nach 6 Monaten)
- (10) kein residueller invasiver Tumor
- (11) AI komplettieren auf 7 Jahre

Literatur

- (a) Studie Plan B, Nitz U, JCO 2019 (6 Zyklen)
- (b) Studie E1199, Sparano JA, NEJM 2008, JCO 2015
- (c) Studie Gepar duo, von Minckwitz G, JCO 2005
- (d) Studie Intergroup Trial C9741/Cancer, Leukemia Group B Trial 9741, Citron ML, JCO 2003
- (e) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353 -61
- (f) ASTRRA-Studie, Kim H, 2019 JCO; TEXT/SOFT-Studien, Pagani, JCO 2019; EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1341-52
- (g) ATLAS-Studie, Davies, 2013 Lancet; aTom-Studie, Gray RG, 2013 JCO
- (h) MA.17R-Studie, Goss PE, NEJM 2016; AERAS-Studie, SABCS 2018; Abstract GS3-04; ABCSG 16
- (i) Vaz-Luis et al., Journal of Clinical Oncology 38, no. 21 (July 20, 2020) 2390-2397
- (j) Tutt ANJ et al., NEJM 2021; 384:2394-2405.
- (l) MonarchE (wenn BRC1/2 neg.)

* [CompositeRiskSTEPP](#)
 ** [CTS5 calculator](#) (validiert ausschließlich für postmenopausale Patientinnen)
 *** [CSP+EG Score](#)

3.2.2.2 Luminal A Tumor adjvant (Flow Chart)



Cambria-1 Studie
Hochrisiko HR+: $\geq T1N0$ und G3 oder Ki67 $\geq 20\%$ oder hohes genomisches Risiko
PEK Steyr, OA Dr. D. Rossmann Tel. 05055466-24225
KWG, OA Doz. Dr. S. Heibl, Tel. 07242415-3451
OKL BHS, OA Dr. R. Pusch, Tel. 0732-76774343
SK, OA Dr. F. Haslbauer, Tel. 0505547124208

Abkürzungen (alphabetisch)

AI	Aromatasehemmer
C	Cyclophosphamid
D	Docetaxel
dd	dose dense
E	Epirubicin
ER	Östrogenrezeptor
P	Paclitaxel
PR	Progesteronrezeptor
RT	Radiotherapie

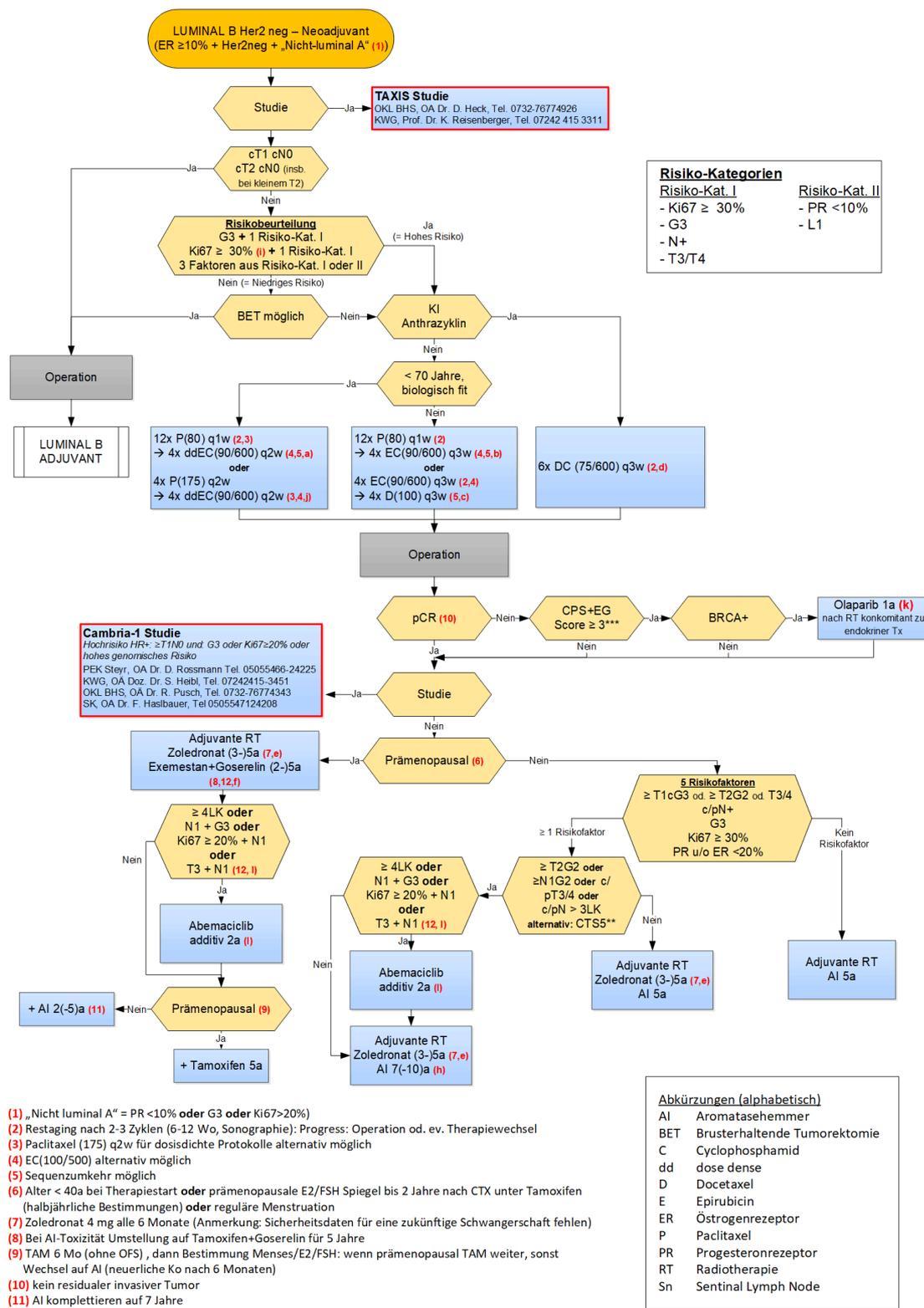
- (1) Makrometastasen (> 2mm)
- (2) Sequenzumkehr möglich
- (3) EC(100/500) alternativ möglich
- (4) Paclitaxel (175) q2w für dosisdichte Protokolle alternativ möglich
- (5) Alter < 40a bei Therapiestart **oder** prämenopausale E2/FSH Spiegel bis 2 Jahre nach CTX unter Tamoxifen (halbjährliche Bestimmungen) **oder** reguläre Menstruation
- (6) Zoledronat 4 mg alle 6 Monate (Anmerkung: Sicherheitsdaten für eine zukünftige Schwangerschaft fehlen)
- (7) Bei AI-Toxizität Umstellung auf Tamoxifen+Goserelin für 5 Jahre
- (8) TAM 6 Mo (ohne OFS), dann Bestimmung Menses/E2/FSH: wenn prämenopausal TAM weiter, sonst Wechsel auf AI (neuerliche Ko nach 6 Monaten)
- (9) AI komplettieren auf 7 Jahre

Literatur

- (a) Studie Plan B, Nitz U, JCO 2019 (6 Zyklen)
- (b) Studie E1199, Sparano JA, NEJM 2008, JCO 2015
- (c) Studie Gepar duo, von Minckwitz G, JCO 2005
- (d) Studie Intergroup Trial C9741/Cancer, Leukemia Group B Trial 9741, Citron ML, JCO 2003
- (e) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353-61
- (f) ASTRRA-Studie, Kim H, 2019 JCO; TEXT/SOFT-Studien, Pagani, JCO 2019; EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1341-52
- (g) ATLAS-Studie, Davies, 2013 Lancet; aTTom-Studie, Gray RG, 2013 JCO
- (h) MA.17R-Studie, Goss PE, NEJM 2016; AERAS-Studie, SABCS 2018; Abstract GS3-04; ABCSG 16
- (i) Vaz-Luis et al., Journal of Clinical Oncology 38, no. 21 (July 20, 2020) 2390-2397
- (j) IKWG, Nielsen et al., JNCI 2020
- (k) Tutt ANJ et al., NEJM 2021; 384:2394-2405.
- (l) MonarchE (wenn BRC1/2 neg.)

* [CompositeRiskSTEPP](#)
** [CTSS](#) calculator (validiert ausschließlich für postmenopausale Patientinnen)

3.2.2.3 Luminal B Tumor neoadjuvant (Flow Chart)



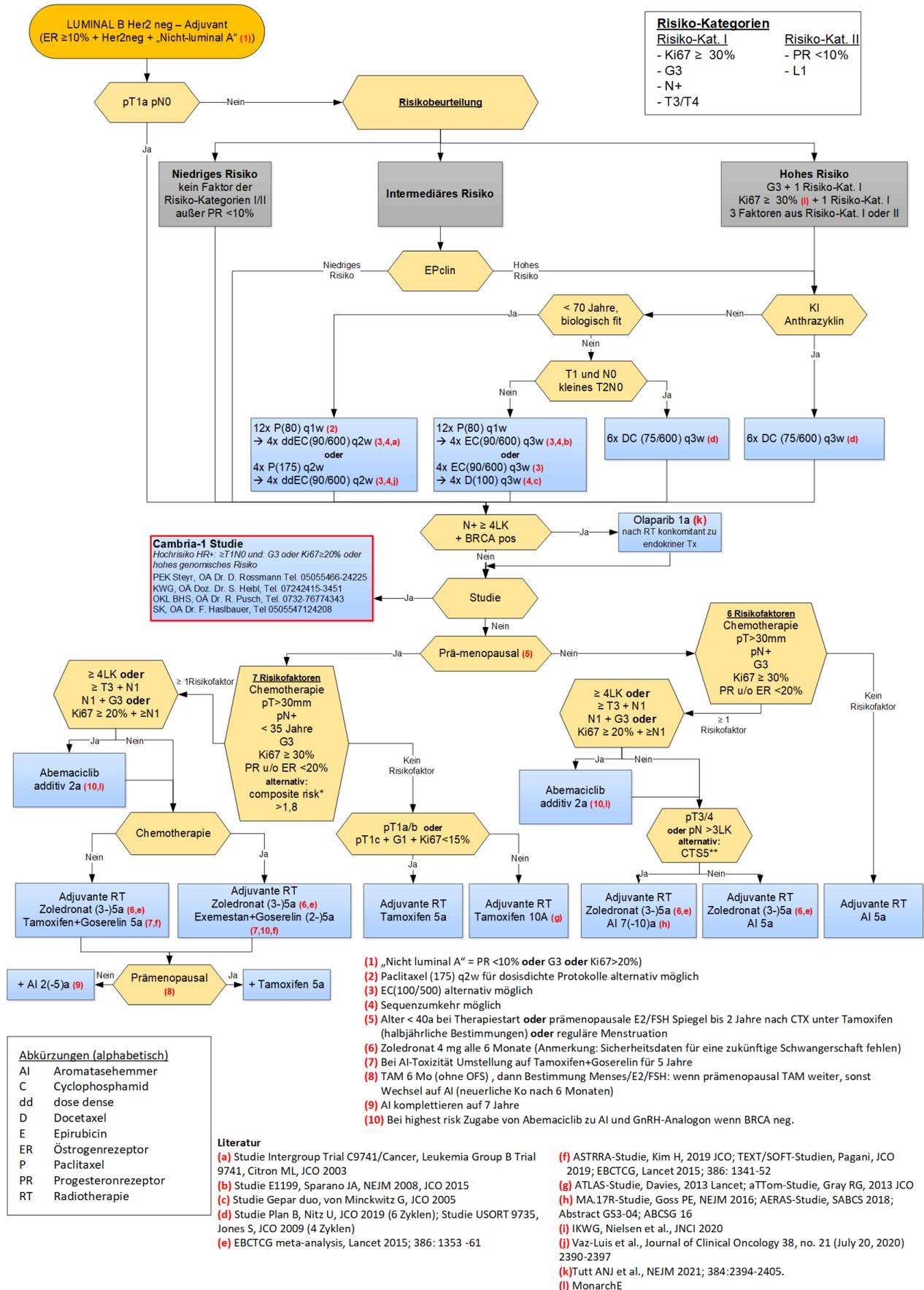
- (1) „Nicht luminal A“ = PR <10% oder G3 oder Ki67>20%
- (2) Restaging nach 2-3 Zyklen (6-12 Wo, Sonographie); Progress: Operation od. ev. Therapiewechsel
- (3) Paclitaxel (175) q2w für dosisdichte Protokolle alternativ möglich
- (4) EC(100/500) alternativ möglich
- (5) Sequenzumkehr möglich
- (6) Alter < 40a bei Therapiestart oder prämenopausale E2/FSH Spiegel bis 2 Jahre nach CTX unter Tamoxifen (halbjährliche Bestimmungen) oder reguläre Menstruation
- (7) Zoledronat 4 mg alle 6 Monate (Anmerkung: Sicherheitsdaten für eine zukünftige Schwangerschaft fehlen)
- (8) Bei AI-Toxizität Umstellung auf Tamoxifen+Goserelin für 5 Jahre
- (9) TAM 6 Mo (ohne OFS), dann Bestimmung Menses/E2/FSH: wenn prämenopausal TAM weiter, sonst Wechsel auf AI (neuerliche Ko nach 6 Monaten)
- (10) kein residueller invasiver Tumor
- (11) AI komplettieren auf 7 Jahre
- (12) Bei highest risk Zugabe von Abemaciclib zu AI und GnRH-Analogen wenn BRCA neg.

Literatur

(a) Studie Intergroup Trial C9741/Cancer, Leukemia Group B Trial 9741, Citron ML, JCO 2003	(g) ATLAS-Studie, Davies, 2013 Lancet; aTTom-Studie, Gray RG, 2013 JCO
(b) Studie E1199, Sparano JA, NEJM 2008, JCO 2015	(h) MA.17R-Studie, Goss PE, NEJM 2016; AERAS-Studie, SABCS 2018; Abstract GS3-04; ABCSG 16
(c) Studie Gepar duo, von Minckwitz G, JCO 2005	(i) IKWG, Nielsen et al., JNCI 2020
(d) Studie Plan B, Nitz U, JCO 2019 (6 Zyklen); Studie USORT 9735, Jones S, JCO 2009 (4 Zyklen)	(j) Vaz-Luis et al., Journal of Clinical Oncology 38, no. 21 (July 20, 2020) 2390-2397
(e) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353-61	(k) Tutt ANJ et al., NEJM 2021; 384:2394-2405.
(f) ASTRRA-Studie, Kim H, 2019 JCO; TEXT/SOFT-Studien, Pagani, JCO 2019; EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1341-52	(l) MonarchE (wenn BRC1/2 neg.)

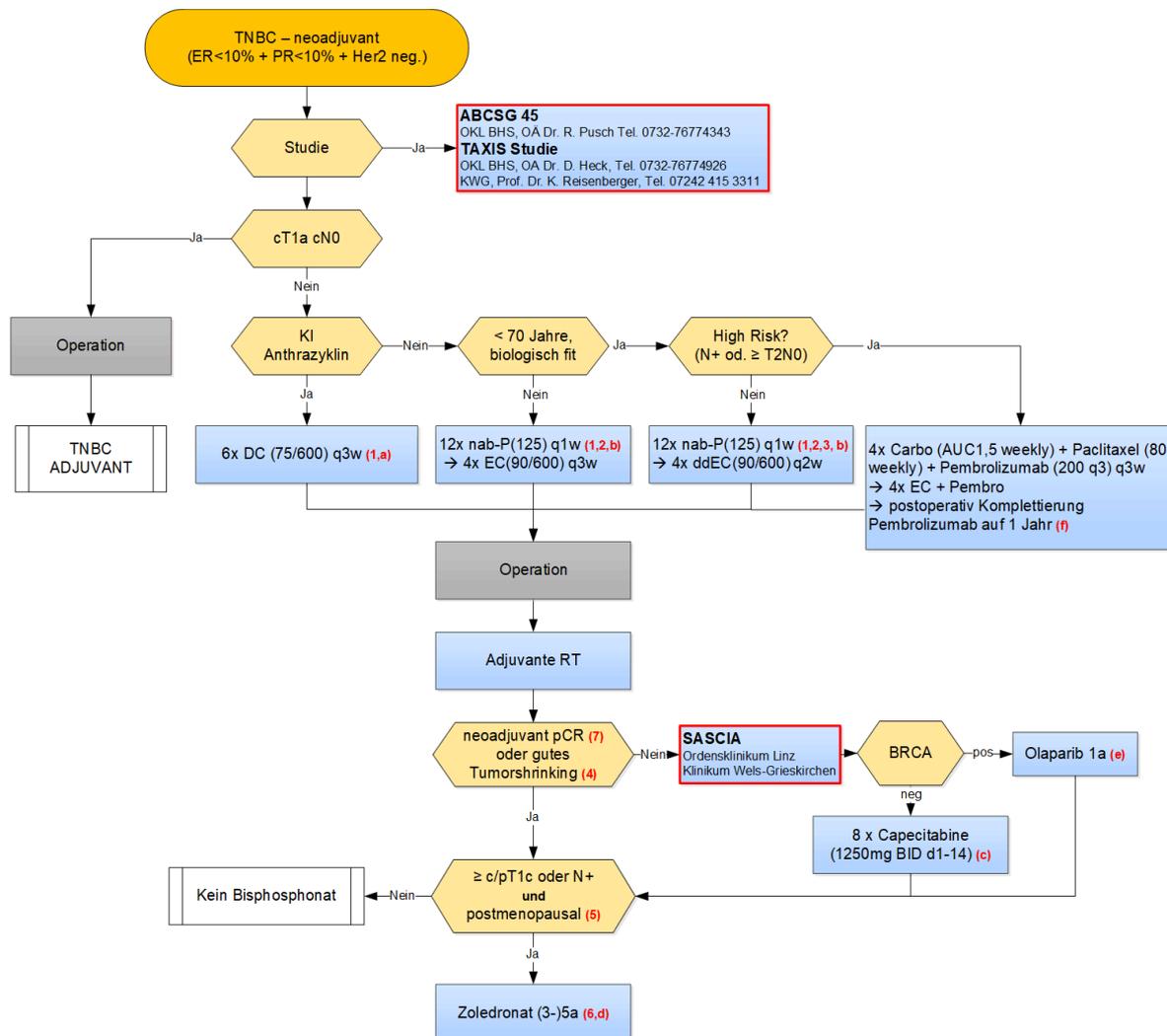
* [CompositeRiskSTEPP](#)
 ** [CTS5 calculator](#) (validiert ausschließlich für postmenopausale Patientinnen)
 *** [CSP+EG Score](#)

3.2.2.4 Luminal B Tumor adjuvant (Flow Chart)



* CompositeRiskSTEPP
 ** CTSS calculator (validiert ausschließlich für postmenopausale Patientinnen)

3.2.2.5 Triple negativer Tumor neoadjuvant (Flow Chart)



- (1) Restaging nach 2-3 Zyklen (6-12 Wo, Sonographie): Progress: Operation od. ev. Therapiewechsel
 (2) Alternativen: Sequenzumkehr möglich, EC 100/500
 (3) alternativ Paclitaxel (175) q2w
 (4) Tumorshrinking > 80% und kleiner Resttumor oder „Residual Cancer Burden Score“ <2 *; nur BRCA neg
 (5) Start Bisphosphonat nach RT, wenn Patientin bereits vor Chemo postmenopausal; ansonsten Start des Bisphosphonate 6 Monate nach Ende der Chemotherapie, wenn anhaltend postmenopausal
 (6) Zoledronat 4 mg alle 6 Monate
 (7) kein residualer invasiver Tumor

Literatur

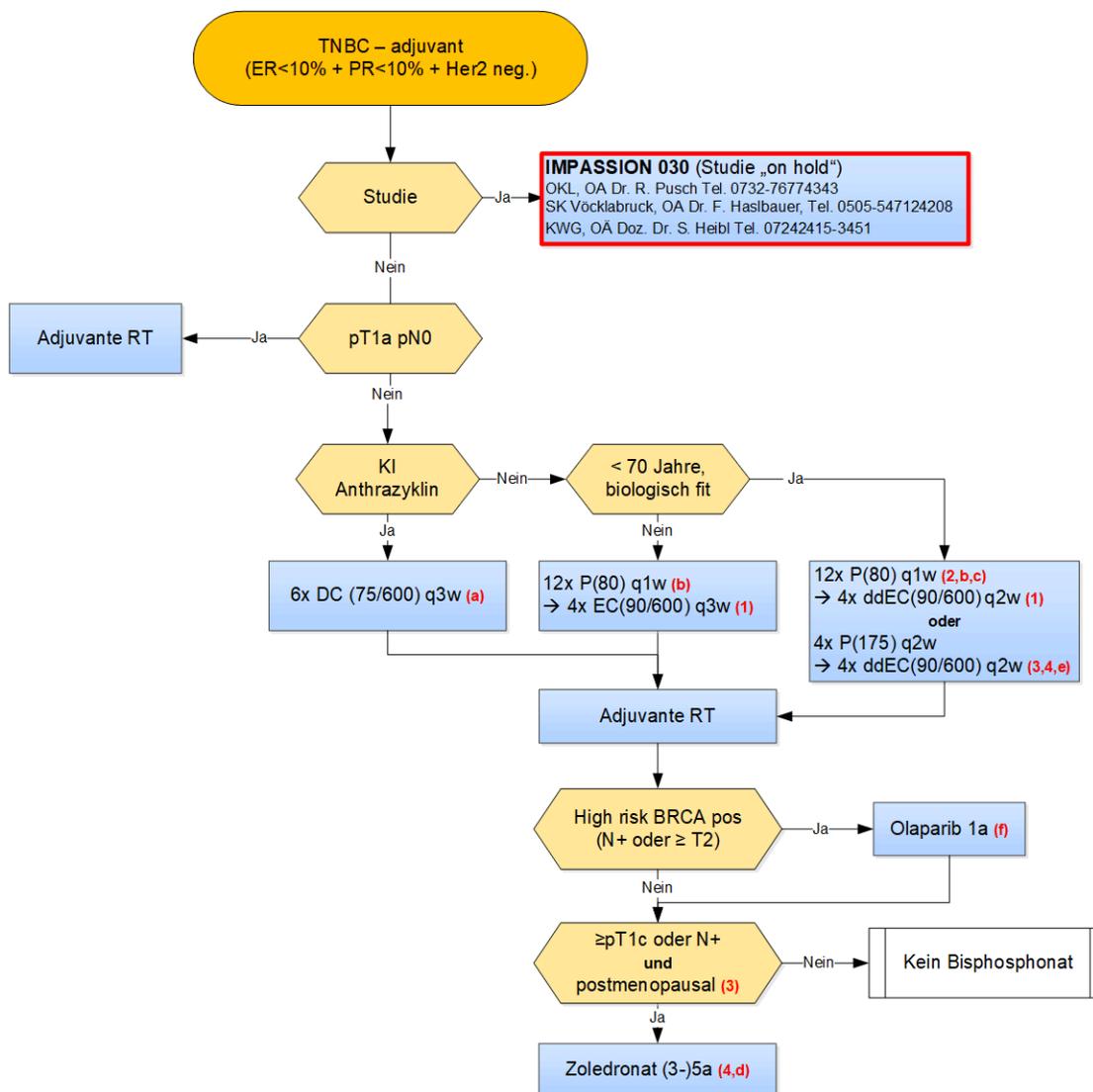
- (a) Studie Plan B, Nitz U, JCO 2019 (6 Zyklen); Studie USORT 9735, Jones S, JCO 2009 (4 Zyklen)
 (b) Studie GeparSepto mod (Alternativ Paclitaxel 80 mg/m² q1w), Lancet Oncol 2016
 (c) Studie CREATE-X, Masuda N, NEJM 2017
 (d) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353 -61
 (e) Tutt ANJ et al., NEJM 2021; 384:2394-2405.
 (f) Keynote 522, NEJM 2020; 382:810-821.Cave: bei non pCR Kombination mit Olaparib oder Capecitabine off label

Anmerkung: Bereits bei Diagnose BRCA-Testung initiieren (therapeutische Relevanz)!

* [Residual Cancer Burden Score](#)

Abkürzungen (alphabetisch)	
BET	Brusterhaltende Tumorektomie
C	Cyclophosphamid
D	Docetaxel
dd	dose dense
E	Epirubicin
nab-P	nab-Paclitaxel
RT	Radiotherapie
Sn	Sentinel Lymph Node

3.2.2.6 Triple negativer Tumor adjuvant (Flow Chart)



(1) Alternativen: Sequenzumkehr, EC 100/500

(2) alternativ Paclitaxel (175) q2w

(3) Start Bisphosphonat nach RT, wenn Patientin bereits vor Chemo postmenopausal; ansonsten Start des Bisphosphonate 6 Monate nach Ende der Chemotherapie, wenn anhaltend postmenopausal

(4) Zoledronat 4 mg alle 6 Monate

Literatur

(a) Studie Plan B, Nitz U, JCO 2019 (6 Zyklen); Studie USORT 9735, Jones S, JCO 2009 (4 Zyklen)

(b) Studie E1199, Sparano JA, NEJM 2008, JCO 2015

(c) Studie Intergroup Trial C9741/Cancer, Leukemia Group B Trial 9741, Citron ML, JCO 2003

(d) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353 -61

(e) Vaz-Luis et al., Journal of Clinical Oncology 38, no. 21 (July 20, 2020) 2390-2397

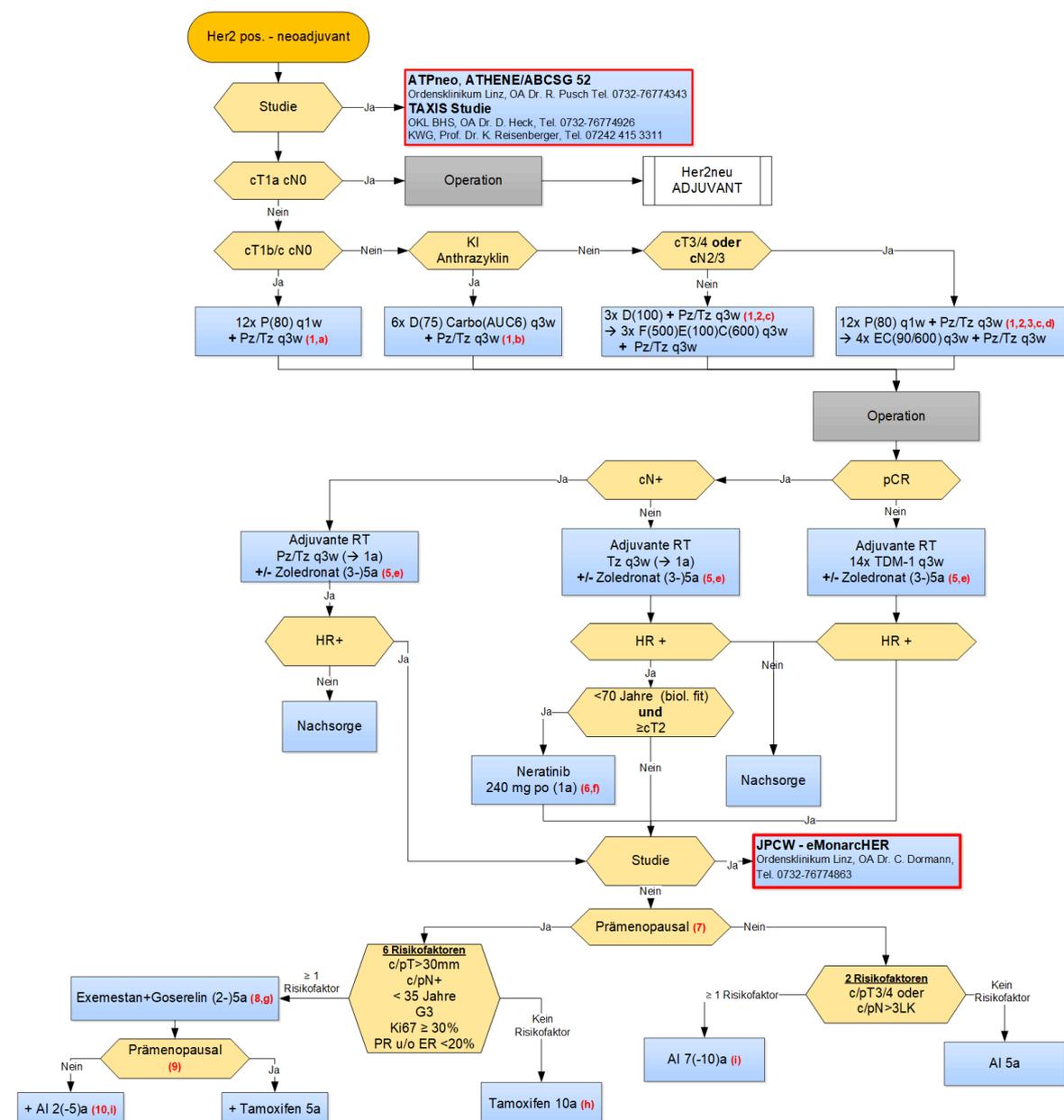
(f) Tutt ANJ et al., NEJM 2021; 384:2394-2405.

Abkürzungen (alphabetisch)

C	Cyclophosphamid
D	Docetaxel
dd	dose dense
E	Epirubicin
P	Paclitaxel
RT	Radiotherapie

Anmerkung: Bereits bei Diagnose BRCA-Testung initiieren (therapeutische Relevanz)!

3.2.2.7 Her2neu positiver Tumor neoadjuvant (Flow Chart)



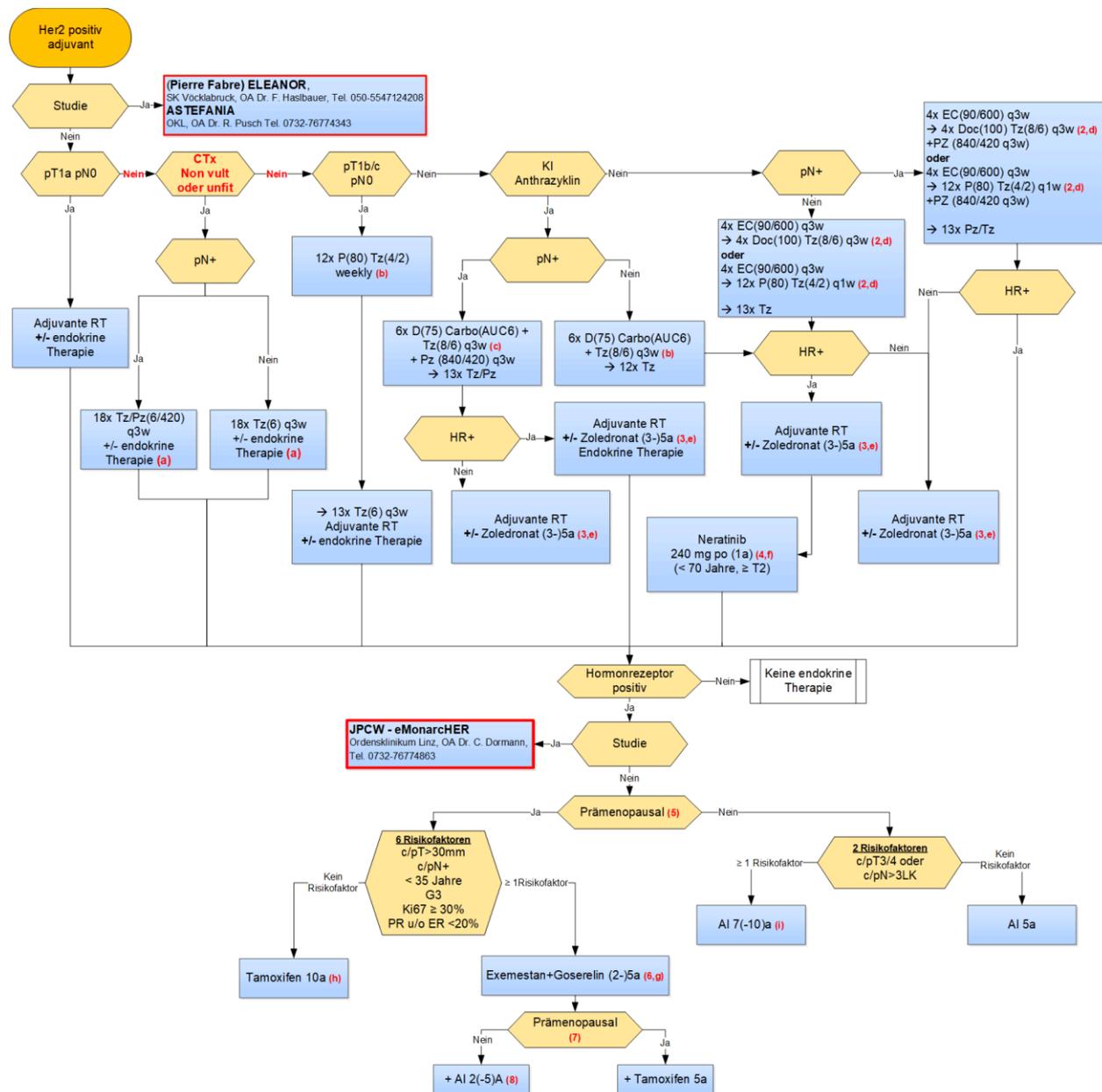
- (1) Restaging nach 2-3 Zyklen (6-12 Wo, Sonographie): Progress: Operation od. ev. Therapiewechsel
- (2) Sequenzumkehr möglich
- (3) Alternative für Paclitaxel: 12x nab-P(125) q1w (Vorteil: besseres invasive DFS, jedoch höhere PNP-Rate)
- (4) Hochrisiko: N+ oder ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren: HR-, Ki67 $\geq 30\%$, G3, T > 30 mm, L1
- (5) Zoledronat (4 mg alle 6 Monate) nur bei postmenopausal **und entweder** $\geq T1c$ oder N+ :
Start Bisphosphonat nach RT, wenn Patientin bereits vor Chemo postmenopausal; ansonsten Start des Bisphosphonate 6 Monate nach Ende der Chemotherapie, wenn anhaltend postmenopausal
- (6) Beginn Neratinib innerhalb von 12 Monaten nach Trastuzumab; cave: PPI
- (7) Alter < 40a bei Therapiestart **oder** prämenopausale E2/FSH Spiegel bis 2 Jahre nach CTX unter Tamoxifen (halbjährliche Bestimmungen) **oder** reguläre Menstruation
- (8) Bei AI-Toxizität Umstellung auf Tamoxifen+Goserelin für 5 Jahre
- (9) TAM 6 Mo (ohne OFS), dann Bestimmung Menses/E2/FSH: wenn prämenopausal TAM weiter, sonst Wechsel auf AI (neuerliche Ko nach 6 Monaten)
- (10) AI komplettieren auf 7 Jahre

Literatur

- (a) Studie WSG-ADAPT HER2+/HR-, Ann Oncol. 2017;28(11):2768-72
- (b) Studie TRYPHAENA Arm C, Schneeweiss A, Ann Oncol 2013
- (c) Studie TRYPHAENA Arm A mod, Schneeweiss A, Ann Oncol 2013
- (d) GeparSepto-Studie, Untch M, J Clin Oncol. 2019
- (e) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353 -61
- (f) Studie ExteNET (3004), Martin M, Lancet Oncol 2017
- (g) ASTRRA-Studie, Kim H, 2019 JCO; TEXT/SOFT-Studien, Pagani, JCO 2019; EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1341-52
- (h) ATLAS-Studie, Davies, 2013 Lancet; aTTom-Studie, Gray RG, 2013 JCO
- (i) MA.17R-Studie, Goss PE, NEJM 2016; AERAS-Studie, SABCS 2018; Abstract GS3-04; ABCSG 16

Abkürzungen (alphabetisch)	
AI	Aromatasehemmer
BET	Brusterhaltende Tumorektomie
C	Cyclophosphamid
Carbo	Carboplatin
D	Docetaxel
E	Epirubicin
ER	Östrogenrezeptor
P	Paclitaxel
PR	Progesteronrezeptor
Pz	Pertuzumab (840/420)
RT	Radiotherapie
Sn	Sentinel Lymph Node
TDM-1	Trastuzumab-Emtansin
Tz	Trastuzumab (8/6)

3.2.2.8 Her2neu positiver Tumor adjuvant (Flow Chart)



- (1) „Hochrisiko“ (Aphinity trial, NEJM 2017): N+ oder ≥2 der folgenden Risikofaktoren: HR-, Ki67≥ 30%, G3, T > 30 mm, L1
- (2) Alternative: EC 100/500, Sequenzumkehr möglich
- (3) Zoledronat (4 mg alle 6 Monate) nur bei postmenopausal und entweder ≥ T1c oder N+ : Start Bisphosphonat nach RT, wenn Patientin bereits vor Chemo postmenopausal; ansonsten Start des Bisphosphonate 6 Monate nach Ende der Chemotherapie, wenn anhaltend postmenopausal
- (4) Beginn Neratinib innerhalb von 12 Monaten nach Trastuzumab; cave: PPI
- (5) Alter < 40a bei Therapiestart oder prämenopausale E2/FSH Spiegel bis 2 Jahre nach CTX unter Tamoxifen (halbjährliche Bestimmungen) oder reguläre Menstruation
- (6) Bei AI-Toxizität Umstellung auf Tamoxifen+Goserelin für 5 Jahre
- (7) TAM 6 Mo (ohne OFS), dann Bestimmung Menses/E2/FSH: wenn prämenopausal TAM weiter, sonst Wechsel auf AI (neuerliche Ko nach 6 Monaten)
- (8) AI komplettieren auf 7 Jahre

Literatur

- (a) N-SAS BC 07 (Respect study group) JCO 2020
- (b) Studie Tolany SM, NEJM 2015
- (c) Studie BCIRG 006, 10 yr follow up, Slamon DJ, SABCs Abstract S5-04, 2015
- (d) Studie NSABP B-31, Studie N-9831, Joint analysis, Perez EA, JCO 2014
- (e) EBCTCG meta-analysis, Lancet 2015; 386: 1353-61
- (f) Studie ExteNET (3004), Martin M, Lancet Oncol 2017
- (g) ASTRRA-Studie, Kim H, 2019 JCO; TEXT/SOFT-Studien, Pagani, JCO 2019; EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1341-52
- (h) ATLAS-Studie, Davies, 2013 Lancet; aTom-Studie, Gray RG, 2013 JCO
- (i) MA.17R-Studie, Goss PE, NEJM 2016; AERAS-Studie, SABCs 2018; Abstract GS3-04; ABCSG 16

Abkürzungen (alphabetisch)

AI	Aromatasehemmer
C	Cyclophosphamid
Carbo	Carboplatin
D	Docetaxel
E	Epirubicin
ER	Östrogenrezeptor
P	Paclitaxel
PR	Progesteronrezeptor
Pz	Pertuzumab
RT	Radiotherapie
Tz	Trastuzumab

3.2.3 Anmerkungen zur medikamentösen Tumortherapie

3.2.3.1 Vorbereitung vor Einleitung der Chemotherapie

- Erhebung des Venenstatus (Indikation für Port-a-Cath?)
Cave: Implantation des Port-a-Cath auf kontralateraler Seite
- Ausführliche Information zur Notwendigkeit einer Kontrazeption (nicht hormonell)
- Bei Kinderwunsch Information über fertilitätserhaltende Maßnahmen: Fertiprotect (KUK) oder SK Vöcklabruck
- Eine begleitende ovarielle Suppression mittels GnRH-Agonisten kann die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®)) 3,6mg subkutan alle 4 Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie
- Bei positiver Familienanamnese: Angebot genet. Beratung ([Kapitel 4.1](#))
- Information und Beratung durch die BCN (Perücke,...)
- Psychoonkologische Bedarfserhebung
- Geriatrisches Assessment bei Alter > 70a (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)

3.2.3.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Indikationen

- Tumorbiologie: Bei triple-negativen und HER2-positiven Tumoren > Ia bevorzugt (vgl. www.ago-online.de). Dies gilt sowohl für eine BET als auch auch im Falle einer geplanten Mastektomie.
- Inflammatorisches Karzinom
- Brusterhalt gewünscht, aber aufgrund Tumor/Brust-Relation nicht ohne Vorbehandlung möglich

Behandlungsalgorithmus bei neoadjuvanter Therapie:

- Vor Chemotherapie Kontrolle der stattgehabten Clip-Markierung des Tumors bzw. aller Tumore sowie der klinisch auffälligen axillären Lymphknoten.
- Dauer der systemischen Therapie (Chemo +/- anti-Her2-Therapie) zumindest 18 Wochen.
- Restaging nach 2-3 Zyklen (6-12 Wochen). Bei Ansprechen Komplettierung der Therapie, bei Progress Operation oder Therapieumstellung (vgl. AGO 2019).
- Bei ungenügendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ist bei triple negativen Karzinomen eine postneoadjuvante Therapie mit Capecitabine zu erwägen (*Masuda N et al, NEJM 2017*).
- Bei triple negativer Histologie kann v.a. bei Patienten mit BRCAwt durch ein carboplatinhaltige neoadjuvante Chemotherapie die pCR-Rate erhöht werden (*Minckwitz G et al, Lancet Oncol 2014*).
- NabPaclitaxel zeigte im Vergleich zu Paclitaxel im Rahmen einer neoadjuvanter Chemotherapie (GeparSepto) höhere pCR-Raten bei triple negativen Karzinomen (*Schneeweiss A et al, SABCS 2017*).

3.2.3.3 Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Immunchemotherapie sollte so früh als möglich, daher 4-6 Wochen postoperativ, spätestens innerhalb von 12 Wochen begonnen werden.

3.2.3.4 Indikation zur dosisdichten Therapie bzw. Dosis-Eskalation

Eskalation der Zytostatikadosis und Verkürzung der Therapieintervalle kann das krankheitsfreie Überleben vor allem bei Patientinnen mit ER-negativem Mammakarzinom verbessern und führt in einigen Studien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

In einer Metaanalyse der EBCTCG konnte durch eine dosisdichte und sequentielle Therapie eine signifikante Verbesserung der Rezidivrate und brustkrebsspezifischen Mortalität gezeigt werden. Die Dosisdichte und sequentielle Therapie (dd) sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen (Alter > 65a, eingeschränkte Knochenmarksreserve, Komorbiditäten) die bevorzugte Therapieform sein (Gray R et al, SABCS 2017).

3.2.3.5 Adjuvante anti-HER2-Therapie

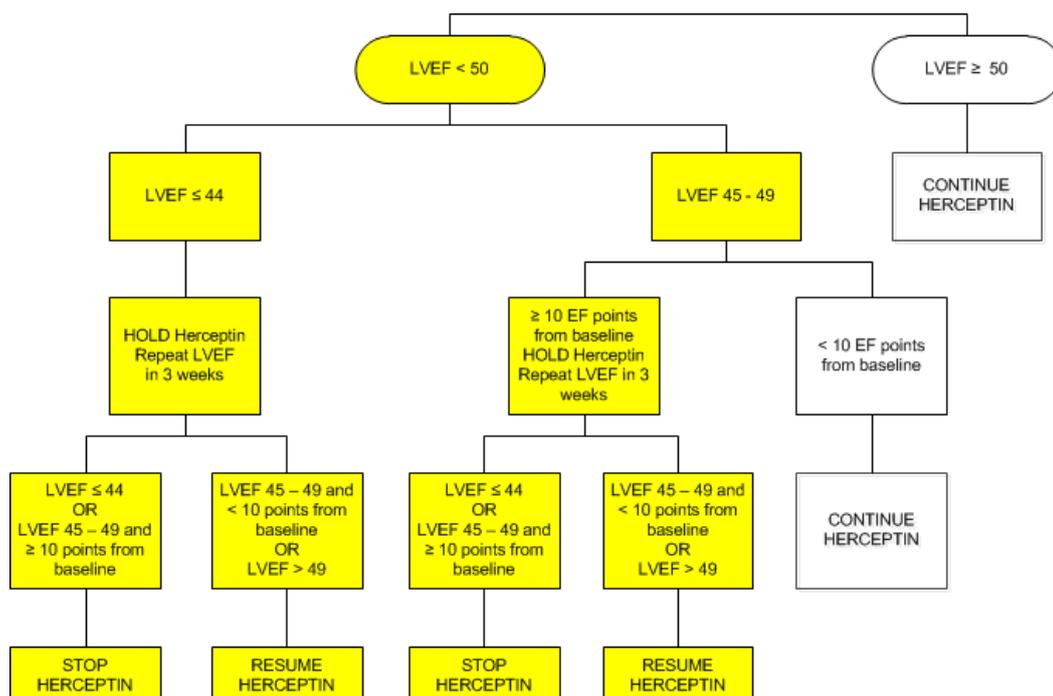
Die Analyse des HER2 Status soll mittels eines genauen und validierten Verfahrens durchgeführt werden. HER2 Positivität ist definiert durch:

- Immunhistochemie: Score 3+
- Fluoreszenz - in - situ - Hybridisierung (FISH): HER2/Zentromer 17 - Quotient >2
- Chromogene - in - situ - Hybridisierung (CISH): >6 HER2 Signale / Nukleus

Trastuzumab sollte bei allen Tumoren > 0,5 cm oder bei pN1Mi (LK Metastasen < 2mm) verordnet werden (vgl. NCCN Guidelines 2012). Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab wurden ausschließlich mit Chemotherapie durchgeführt, entweder kombiniert oder sequenziell. Die adjuvante Trastuzumabtherapie kann simultan mit der RTX verantwortet werden, jedoch sollte parallel keine RTX der A. Mamm. Int. Lymphabflusswege erfolgen (vgl. S 3 Leitlinien 2012).

Die optimale Dauer beträgt momentan 1 Jahr und kann in Ausnahmefällen auf 6 Monate verkürzt werden (PERSEPHONE Lancet 2019; 393:2599)

Vor der Verabreichung von Trastuzumab sollte eine *Echokardiographie* durchgeführt werden. Unter der adjuvanten Therapie sind Kontrollen in den Monaten 3, 6, und 9, nach der Therapie in den Monaten 12 und 18 empfohlen.



3.2.3.6 Endokrine Therapie

3.2.3.6.a Kriterien der Postmenopause

Permanentes Sistieren der Menses,

- bilaterale Oophorektomie od.
- ≥ 60 J. oder
- < 60 J. und Amenorrhoe > 12 Mo ohne laufende CTX, Tamoxifentherapie oder Ovarialsuppression oder
- unter laufender TAM-Tx und Alter < 60 Jahre müssen die Laborkriterien der Postmenopause erfüllt sein.

Laborkriterien der Postmenopause:

- FSH in der Menopause 20-100 IU/ml
- LH > 30 IU/ml
- Östradiol < 30 $\mu\text{g/ml}$ (vgl. Roche Laborlexikon, Version Juli 2011 online)

3.2.3.6.b Adjuvante endokrine Therapie in der Prämenopause

Bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom ($\geq 10\%$ ER positiver Tumorzellen) ist eine endokrine Therapie indiziert. Die endokrine Therapie kann synchron oder sequentiell mit der RTX durchgeführt werden, vor Beginn der endokrinen Therapie muss eine Chemotherapie abgeschlossen sein. Die Therapieauswahl (Tamoxifen oder Exemestan+Goserelin) erfolgt in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko (siehe Flow Chats)

TAMOXIFEN 20 mg für 5-10 J. nach CTX u. RTX, [effektive Kontrazeption](#) bis 2 Monate nach Absetzen erforderlich.

Moderate bis potente Inhibitoren von CYP 2D6 (SSRIs, SNRIs, tricyclische Antidepressiva, Antipsychotika, Chinin, Ticlopidin, Amiodaron, Verapamil, Nicardipin, Amlodipin, Felodipin, Neifedipin, Ritonavir, Halofantrin, Chloroquin, Tefenadin, Cimetidin, Clemastin, Promethazin, HydroxDiphenylpyralin, Celexocib, Cinacalcet) sollten vermieden werden, sollten diese Medikamente unverzichtbar sein, ist eine Umstellung auf Aromatasehemmer erwägenswert.

Als gleichwertige Optionen gelten die Radiomenolyse mit Hormonspiegelmessungen oder chirurgische Oophorektomie (bei BRCA-Mutationen zu erwägen).

3.2.3.6.c Neoadjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause

Postmenopausale Frauen mit luminal A-Tumor: neoadjuvante endokrine Therapie mit Aromataseinhibitor oder Tamoxifen über 12-18 Wochen möglich (vgl. Smith I.E. et al, *Impact Trial JCO 2005; 23(22) 5108-5116*). Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen nach neoadjuvanter Therapie ist möglich, wenn eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand möglich ist (vgl. Kaufmann N. et al, *JCO 2006; 24(12) 1940-1949; Mincktz G. et al, *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125 (1) 145-146*).

3.2.3.6.d Adjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause

Bei Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positivem Mammakarzinom (hormonsensitiv ist definiert als $> 10\%$ ER positiver Tumorzellen) ist eine endokrine Therapie indiziert. Die endokrine Therapie kann synchron oder sequentiell mit der RTX durchgeführt werden, vor Beginn der

endokrinen Therapie muss eine Chemotherapie abgeschlossen sein. Die optimale Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie liegt zwischen 5 und 10 Jahren.

Die endokrine Therapie der postmenopausalen Frau sollte einen Aromatasehemmer (AI) beinhalten. Standardtherapie bei niedrigem Risiko sind 5 Jahre AI, wobei bei Patienten mit niedrigem Risiko auch ein Switch auf Tamoxifen oder eine alleinige Tamoxifentherapie alternativ möglich sind. Bei lobulärem bzw. Her2 positivem Subtyp sollte primär mit AI begonnen werden. Eine über 5 Jahre hinausgehende AI-Therapie ist bei erhöhtem Rezidivrisiko (c/pT 3/4 oder c/pN > 3 LK) und guter Verträglichkeit indiziert.

AROMATASEINHIBITOREN

Nichtsteroidale AI: **Letrozol, Anastrozol**

Steroidale AI: **Exemestan**

Eine **Osteoporose-Prophylaxe** bestehend aus körperlicher Betätigung, Modifikation der Ernährung und Substitution von Vitamin D (800 IE/d) und Calcium (1000-1500 mg/d) wird empfohlen (zB.: Cal D Vita 2x1, Oleovit 30 gtt. einmal wöchentlich). Zusätzlich sollte eine Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab 120 mg alle 6 Monate sc. bei zunehmender Abnahme der Knochendichte begonnen werden (siehe 3.2.5.6).

Unter der Therapie wird eine zumindest 2 jährliche Überwachung der Knochendichte empfohlen. **Kontraindikationen für AI:** Z.n. Fraktur oder schwere Osteoporose mit erhöhtem Rezidivrisiko, KHK mit erhöhtem Rezidivrisiko (Z.n. MCI, arterielle Hypertonie).

Tamoxifen kann auch in der Postmenopause verwendet werden, insbesondere wenn das Rezidivrisiko gering erscheint (Tumore < 2 cm, low grade, ER hoch pos., LK neg.) oder bei KI/Intoleranz von AI.

3.2.3.6.e Adjuvante endokrine Therapie beim Mann

Tamoxifen für 5 Jahre.

3.2.3.7 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten/Denosumab

In der Metaanalyse der EBCTG (*Lancet* 2015; 386: 1353–61) zeigte sich bei postmenopausalen Patientinnen unabhängig vom Hormonrezeptorstatus eine Reduktion der Rate an Knochenrezidiven mit verbessertem Überleben nach Brustkrebs (absolute Risikoreduktion für Brustkrebsrezidive 2,4% nach 5 Jahren, 3% nach 10 Jahren); Die europäische Consensus Guideline empfiehlt die Gabe von Bisphosphonaten in folgenden Indikationen (*Annals of Oncology* 27: 379–390, 2016):

Prämenopausal (wenn adjuvant LHRH):

- Bisphosphonate (Zoledronsäure 4mg iv alle 6 Monate) für die Dauer der ovariellen Supression postmenopausal bei intermed. oder hohem Rezidivrisiko:
- Bisphosphonate (Zoledronsäure 4mg iv alle 6 Monate oder Clodronat 1600mg/d) für 3-5 Jahre

Die Gabe von Denosumab in der Studie ABCSG 18 zeigte eine Halbierung des Frakturrisikos unter Aromatasehemmertherapie sowie eine Reduktion des Rezidivrate ähnlich den Bisphosphonaten – wegen fehlender Zulassung ist die adjuvante Gabe von Denosumab derzeit wegen fehlender Finanzierung durch die Sozialversicherungen nur erschwert möglich.

3.2.4 Adjuvante Radiotherapie der Brust und regionalen Lymphabflusswege

Grundlagen Radiotherapie Mammakarzinom

Planung und Berechnung

CT-basierte individuelle 3-D-Planung mit Lagerungshilfen. Atemgesteuerte Bestrahlung sollte erfolgen, wenn eine klinisch relevante Dosisreduktion im Bereich der Lungen oder des Herzens resultiert.

Dosishomogenisierung durch Verwendung von Keilfiltern, Segmentierung und IMRT. Dokumentation durch portal imaging oder cone beam CT (CBCT).

Dosis und Fraktionierung brusterhaltende Therapie

Die Radiotherapie der gesamten Brust sollte in Hypofraktionierung entsprechend dem START-Protokoll erfolgen, Gesamtdosis 40,05 Gy in 15 Fraktionen. Eine Fraktionierung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen ist möglich und individuell (Brustgröße) zu entscheiden.

Eine Teilbrustbestrahlung kann durchgeführt werden bei niedrigem Risiko, nach Vorbestrahlung, bei Komorbiditäten.

Eine Boostbestrahlung ist indiziert bei allen Patienten < 50 Jahren, bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren fakultativ bei Risikofaktoren wie G3, HER-2-positiv, triple negativ, > T1, R1 (1 Faktor ausreichend), bei Frauen über 60 Jahren individuelle Entscheidung. Boostdosis bei externer Bestrahlung mit Gesamtdosis 10-16 Gy, bei DCIS: Boost nur nach R1 zu diskutieren.

Dosis und Fraktionierung nach Mastektomie

Tangentiale Bestrahlung Thoraxwand mit Gesamtdosis 50 Gy bei Einzeldosis 2 Gy, fakultativ Boost Mastektomienarbe 10 – 16 Gy je nach R-Status.

Regionäre Lymphknotenbestrahlung

Standard = Gesamtdosis 50 Gy bei Einzeldosis 2 Gy, Hypofraktionierung in individuellen Fällen möglich.

Überblick Radiotherapie des Mammakarzinoms in den Stadien I-III

Nach brusterhaltender Tumorektomie	
Negative axilläre LK	RT gesamte Brust +/- Boost (nach Chemotherapie)
1-3 positive axilläre LK	RT +/- Boost + ev. supraclav LK + ev. infraclav. LK (medialer Tumorsitz)
> 3 positive axilläre LK	RT +/- Boost + supraclav. LK + infraclav. LK
Nach Mastektomie	
T<5cm, N0, R0	Keine RT
T<5cm, N0, R1	RT der Brustwand
T>5cm, N0	RT der Brustwand +/- supraclav. LK +/- infraclav. LK
N1(1-3)	Ev. RT der Brustwand +/- supraclav. LK +/- infraclav. LK (junge Patientinnen)
N>3 oder inflammat. Karzinom	RT Brustwand + supraclav. LK + infraclav. LK

3.2.4.1 Nach brusterhaltender Operation (BET)

Die Bestrahlung sollte bei alleiniger Radiotherapie 1 – 2 Monate postoperativ nach abgeschlossener Wundheilung erfolgen (nach Chemotherapie < 7 Wochen). Eine adjuvante endokrine Therapie kann simultan zur Radiotherapie gegeben werden. Trastuzumab kann simultan gegeben werden, wenn nicht gleichzeitig die parasternalen Lymphknoten bestrahlt werden.

Verzicht auf Radiotherapie: bei gleichzeitigem Vorliegen aller nachfolgenden angeführten Kriterien kann von einer Strahlentherapie Abstand genommen werden:

Tumor < 1 cm, G1 – 2, Alter > 70 Jahre, Rezeptoren positiv, Komorbiditäten

Nach neoadjuvanter Therapie gilt das prätherapeutische TNM-Stadium.

3.2.4.2 Nach Mastektomie

Ist eine Bestrahlung der Brustwand zur Senkung der Lokalrezidivrate indiziert bei

- pT4
- ≥ 4 positiven Lymphknoten

- pT3 pN0 R0: bei vorliegenden Risikofaktoren wie L1, G3, prämenopausaler Status, Alter unter 50 a
- Bei 1 – 3 positiven Lymphknoten und zusätzlichen Risikofaktoren (1 Faktor reicht):
Grad III, L1, HER-2-neu positiv, triplenegativ, Ki-67>30%, >25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen, Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgröße > 2cm, oder ER negativ)
- R1/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit einer R0-Nachresektion
- Nach neoadjuvanter Therapie gilt grundsätzlich das prätherapeutische TNM-Stadium für die Indikationsstellung zur Radiotherapie.
Ausnahme: Patientin mit ypT0 ypN0 Thoraxwand evtl. nur bei prämenopausalen Patienten mit hohem Risiko (zentral/medial und G2/3 und ER/PgR negativ).

3.2.4.3 Adjuvante Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege

Strahlentherapie der Axilla bei

- R2-Resektionsstatus und fehlender Möglichkeit einer R0-Resektion
- bei eindeutigem klinischen Befall zum Zeitpunkt der Strahlentherapie und nicht erfolgter Axilladisektion

Strahlentherapie der supra- und infraclavicularen Lymphabflusswegen bei

- befallenen axillären Lymphknoten (> pN2a)
- bei 1 – 3 Lymphknoten: Tumorsitz zentral/medial + G2/3 oder ER/PgR negativ
- Tumorsitz lateral + prämenopausal + G2 – 3 oder ER/ PgR negativ
- ≥ 1 Lymphknoten und keine axilläre Dissektion (individuelle Entscheidung)
- bei Resttumor der Axilla

Strahlentherapie der Mammaria interna Kette

- bei Metastasierung im Bereich der Arteria mammaria interna (histologischer Nachweise oder präoperative PET).

3.2.4.4 Mammakarzinom des Mannes

- Postoperative RT der Thoraxwand: Tumorgröße ≥ 2cm, negativer Hormonrezeptor (1 Faktor reicht)
- RT supraclavikular: wie beim Mammakarzinom der Frau

3.2.4.5 Lokal fortgeschrittener Tumor / Inoperabilität

Systemtherapie, anschließend ev. Operation +/- postoperative Strahlentherapie. Alternativ alleinige Strahlentherapie, unter Umständen hypofraktioniert.

3.3 Lokalrezidiv

Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive liegt bei 5-10% innerhalb von 10 Jahren nach brusterhaltender Operation (BET) und Bestrahlung, etwas niedriger nach Mastektomie. Bei etwa 90% entstehen sie in der Brust (In-Brust-Rezidiv), seltener an der Thoraxwand oder in der Axilla. Der Therapieanspruch beim lokoregionären Rezidiv ist kurativ, sofern keine simultanen Fernmetastasen entdeckt werden. Die prognostischen Faktoren entsprechen denen der Primärtumore, ein zusätzlicher negativer Faktor ist ein kurzes Intervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Eine histologische Sicherung ist zwingend erforderlich. Nach Diagnosesicherung Staging lt. [Checkliste Kap. 2.2.](#)

3.3.1 Kurativer Therapieansatz

Standardempfehlung ist eine Mastektomie, da so die sicherste lokale Kontrolle gewährleistet werden kann. Bei günstigen Bedingungen, insbesondere längerem Zeitintervall bis zum Lokalrezidiv, günstiger Tumorbiologie, nicht zu großem Rezidivtumor (< pT3) und kosmetischer Sinnhaftigkeit kann auch ein Brusterhalt mit Teilbestrahlung angeboten werden.

Ist eine R0-Resektion primär nicht möglich, wird eine pseudo-neoadjuvante systemische Therapie empfohlen, um die Tumorgöße zu reduzieren und eine Operabilität zu ermöglichen (vgl. *ESMO Clinical Practice Guidelines 2012*). Eine neoadjuvante radikale RTX der Brustwand und der regionalen LK-Areale mit Boost makroskopisch sichtbarer Krankheitsmanifestationen sollte verwendet werden, wenn eine systemische Therapie nicht möglich ist.

Eine adjuvante Strahlentherapie nach Exstirpation des Lokalrezidivs kann die Rezidivrate verringern (vgl. *Schwaibold, F. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(2):299-310*). Bei **nicht vorbestrahlten PatientInnen** sollte eine voll dosierte RTX der Brustwand und der regionalen LK Areale verabreicht werden. Bei den PatientInnen, die **schon eine Strahlentherapie erhalten** haben, kann eine neuerliche Strahlentherapie limitierter Brustwandareale überlegt werden, abhängig von der Bestrahlungs-freien Zeit, radiogenen Spätfolgen und unter Abwägen des Risikos eines weiteren lokoregionären Relapses.

Bei hohem Risiko (junges Alter, kurze Zeitspanne zum Rezidiv, ungünstige Tumorbiologie) kann eine Chemo- und/oder anti-HER2-Therapie trotz eingeschränkter Datenlage sinnvoll sein. Eine adjuvante endokrine Therapie ist eine vernünftige Option. Eine „pseudoadjuvante“ Trastuzumabtherapie ist ebenso akzeptabel, insbesondere, wenn adjuvant Trastuzumab nicht verordnet wurde [*expert opinion*].

3.3.2 Palliative Therapie

Für PatientInnen, bei denen eine Lokalthherapie mit kurativer Intention nicht möglich ist: palliative Therapie wie beim metastasierten Tumorstadium (Kapitel 3.4) in Abhängigkeit von der Tumorbiologie, vorangegangenen Therapien, Dauer des krankheitsfreien Intervalls, Komorbiditäten und Patientenpräferenz: Prüfen endokriner Therapieoptionen, palliative lokale Strahlentherapie, palliative Chemotherapie, Trastuzumab oder anderen HER2-Targets bei HER2-positiven Karzinomen.

3.4 Metastasiertes Mammakarzinom

3.4.1 Kurativer Therapieansatz bei isolierter Fernmetastase

Eine Lungenmetastasenresektion ist angezeigt bei Vorliegen einer histologisch gesicherten solitären Lungenmetastase oder bei Befall von nur einem Lappen. Nach kurativer Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5 Jahres-Überlebensrate von bis zu 35% angegeben (*Giordano, SH et al, 2002*). Nur im Einzelfall kann auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, jedoch stabilem extrahepatischem Tumor eine Leberresektion indiziert sein.

Voraussetzungen:

- Ausschluss eines inop. Lokalrezidivs oder Zweitkarzinoms oder einer disseminierten Metastasierung
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung (vgl. *S3 Leitlinien 2012, S. 217*)

Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie (Hormontherapie, Immuno-/Chemotherapie) angeschlossen werden.

Alternativ bei Oligometastasierung: Stereotaktische Strahlentherapie.

3.4.2 Palliative Therapie

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. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann bei solitären Fernmetastasen, insbesondere in Knochen und/oder Haut, erwartet werden.

3.4.3 Operation des Primärtumors

Sinnvoll bei (drohenden) Komplikationen wie Exulceration, Blutungen und lokalen Beschwerden. Eine routinemäßige Operation des Primärtumors ohne eine der zuvor genannten Indikationen ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht indiziert, da kein klinischer Benefit für den Krankheitsverlauf besteht. Individuelles Vorgehen unter Einbeziehung des Patientenwunsches.

3.4.4 Endokrine palliative Therapie

Die endokrine Behandlung in Kombination mit CDK 4/6 Hemmern ist die palliative Primärtherapie bei den meisten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumor. Bei Her2-positiven Tumoren sind CDK 4/6 Hemmer jedoch nicht zugelassen. Im Fall eines HER2-positiven Tumors sollte eine endokrine Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib kombiniert werden, was zu Verbesserungen im PFS führt (nicht jedoch im OS). **Eine primär zytostatische Therapie ist bei Hormonrezeptor-positivem Tumor indiziert, wenn ein ausgedehnter viszeraler Befall, ein inflammatorisches Karzinom oder Hirnmetastasen vorliegen.**

Bei AI-Therapie ist ein Osteoporose-Prophylaxe bestehend aus körperlicher Betätigung, Modifikation der Ernährung und Substitution von Vitamin D (800 IE/d) und Calcium (1000-1500 mg/d) sinnvoll (z.B.: Cal D Vita 2x1, Oleovit 30 gtt. einmal wöchentlich). Bei Fehlen von Knochenmetastasen sollte eine Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab (60 mg alle 6 Monate sc) bei zunehmender Abnahme der Knochendichte begonnen werden. Unter der Therapie wird eine zumindest 2 jährliche Überwachung der Knochendichte empfohlen. Bei Knochenmetastasen Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab.

Fulvestrant 500 mg i.m. (1. Monat an Tag 1, 14 und 28, dann alle 4 Wochen) war in einer Studie Anastrozol in der Erstlinientherapie überlegen.

Tamoxifen kann bei Intoleranz oder Kontraindikation für einen Aromataseinhibitor (Z.n. Fraktur oder schwere Osteoporose mit erhöhtem Rezidivrisiko, KHK mit erhöhtem Rezidivrisiko (Z.n. MCI, arterielle Hypertonie) verwendet werden. Unter Tamoxifen sollten SSRIs (Paroxetin, Fluoxetin) vermieden werden.

3.4.4.1 Männer

Tamoxifen hat sich als endokrine Standardtherapie durchgesetzt.

Effektiv ist auch die Hormonablation (Orchiektomie, LHRH Agonisten + Antiandrogene). In kleinen Studien wurde eine Effektivität von Aromataseinhibitoren beobachtet, AI gelten als ineffektiv ohne gleichzeitige Suppression der testikulären Steroidhormonsynthese. Eine potentielle Alternative ist der

Rezeptorantagonist Fulvestrant (vgl. *Giordano SH et al, Am. Intern. Med: 2002; 137: 678-687, Am. JCO 2002; 25: 235-237*).

3.4.5 Chemotherapie

3.4.5.1 Mono-Chemotherapie

Eine primär zytostatische Therapie ist bei triple-negativem Tumor, ausgedehntem viszeralem Befall oder Hirnmetastasen sowie nach Ausschöpfen der endokrinen Therapie bei Hormonrezeptor-positivem Tumor indiziert. Bei Patienten ohne lebensbedrohliche oder schwer symptomatische Erkrankung ist eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorzuziehen (niedrigere Remissionsrate, aber keine Verkürzung der Überlebenszeit). Dauer und Anzahl der Zyklen sollte bei jedem Patienten individuell entschieden werden. Profitieren PatientInnen nicht von 3 aufeinanderfolgenden Therapielinien oder besteht ein ECOG Performance Status von ≥ 3 ist Palliative Care in Erwägung zu ziehen.

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. Eine Reexposition ist nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten möglich. Ein liposomales Anthrazyklin ist bei kardialen Komorbiditäten oder Erreichen der kumulativen Höchstdosis in Erwägung zu ziehen.

Taxan-basierte Regime sind Standard in der Erstlinientherapie bei Patienten, die nach der adjuvanten Anthracyclin-basierten nicht Taxan-hältigen Chemotherapie einen Progress erfahren mussten. Die Gabe von Paclitaxel ist wöchentlich effektiver als 3-wöchentlich. Auch nach adjuvanter Vortherapie ist eine neuerliche Taxantherapie möglich.

Eine Fortsetzung der Chemotherapie über die 3. Therapielinien hinaus ist bei PatientInnen in gutem Allgemeinzustand und mit Therapieansprechen auf die vorherigen Therapien gerechtfertigt.

Anmerkungen

- Bei der Auswahl des Chemotherapeutikums ist der individuelle Patientenwunsch zu berücksichtigen.
- BEVACIZUMAB ergab PFS-Vorteil in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabine
- ERIBULIN Vorteil in 2. Linie vor allem bei triple negativer Histologie – ansonsten in 3. Linie
- Bei triple negativen Patientinnen sollte ein Test auf BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation durchgeführt werden; solche Patientinnen können von einer Erstlinientherapie mit Platinderivaten oder PARP Inhibitoren profitieren. Ebenso ist der PDL1 / CPS Status zu erheben, da eine Immunchemotherapie bei positivem Befund sinnvoll ist.

Substanz	Ansprechrate	Dosierung(en)
Anthrazyklin	35-40%	Doxorubicin 60-75 mg/m ² d1 q3w Epirubicin 60-90 mg/m ² d1 q3w pegyl. Lipos. Doxorubicin 50 mg/m ² q4w
Taxan	35%	Paclitaxel 175 mg/m ² q 21 Paclitaxel 80 mg/* ² wö. Docetaxel 80-100 mg/m ² q3w, 40 mg/* ² wö. f. 6 Wo, dann 2 Wo Pause Nab-Paclitaxel 100 oder 150 mg/m ² d1,8,15 q3w od. 260 mg/m ² q3w
Vinorelbin p.o. oder iv.	25%	25 mg/m ² wö.
Carboplatin (in Kombination mit Paclitaxel)	50% bei	AUC 6 iv. d1 q3w oder q4w
Gemcitabin	10-20%	800-1200 mg/m ² d 1, 8, 15 q3w
Eribulin	12%	1,4 mg/m ² d1,8 q3w
Capecitabin	20-30%	1000-1250 mg/m ² d1-14 q 21
Bevacizumab (in Kombination mit Taxan oder Capecitabin)	RR und PFS erhöht, OS idem	
Cyclophosphamid p.o.		50 mg d1-21, q28

3.4.5.2 Kombinations-Chemotherapie

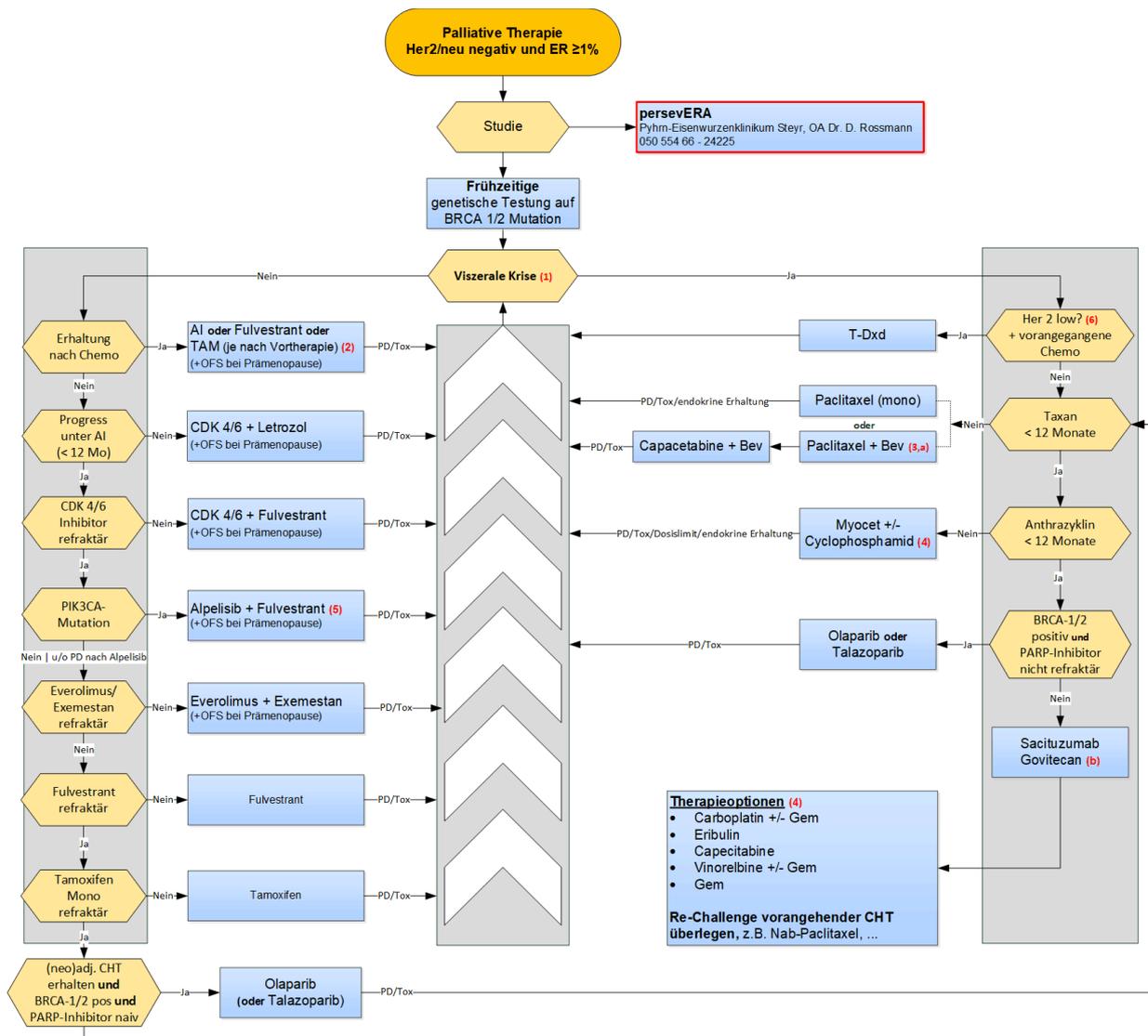
Kombinationschemotherapien sind indiziert bei starken Beschwerden und raschem Tumorwachstum. Diese Kriterien sind oft bei triple-negativen Tumoren gegeben, wenngleich eine triple-negative Biologie an sich kein ausreichender Grund ist, eine Kombinationschemotherapie zu verordnen. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erzielt. Bei Kombination vom Bevacizumab mit Paclitaxel ist insbesondere bei folgenden Risikogruppen zu erwägen (Zulassung beachten):

- Junge Patientin
- Triple negativer Tumor
- Kritische Tumormasse / Notwendigkeit für Response
- Kurzes rezidivfreies Intervall
- Taxan vorbehandelte Patientin

In der Zweitlinientherapie ist die Kombination mit Bevacizumab nicht durch Daten belegt.

Schema	Substanz I	Dosierung	Substanz II	Dosierung	Zyklus
AT	Adriamycin	60 mg/m ² d1	Paclitaxel	175 mg/m ² d1	q 3w
AD	Adriamycin	60 mg/m ² d1	Docetaxel	75 mg/m ² d1	q 3w
CT	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	Paclitaxel	175 mg/m ² d1	q 3w
CD	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	Docetaxel	75 mg/m ² d1	q 3w
ET	Epirubicin	90 mg/m ² d1	Paclitaxel	175 mg/m ² d1	q 3w
GT	Gemcitabine	1250 mg/m ² d1+8	Paclitaxel	175 mg/m ² d1	q 3w
GD	Gemcitabine	1000 mg/m ² d1+8	Docetaxel	75 mg/m ² d1	q 3w
AvT	Bevacizumab	10 mg/kg d1+15	Paclitaxel	80-100 mg/m ² d1+8+15	q 4w
	Bevacizumab	15 mg/kg d1	Paclitaxel	175 mg/m ² d1	q 3w
NG	Vinorelbin	30 mg/m ² d1+14	Gemcitabine	1200 mg/m ² d1+8	q 3w
NCap	Vinorelbin	25 mg/m ² d1+8	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	q 3w
	Lapatinib	1250 mg/d	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	q 3w
	Trastuzumab	2 mg/m ²	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	q 1w
	Trastuzumab	6 mg/m ²	Capecitabine	1000 mg/m ² bid d1-14	q 3w
	Bevacizumab	15 mg/kg d1	Capecitabine	1000-1250 mg/m ² bid d1-14	q 3w

3.4.6 Hormonrezeptor positiver HER2neu negativer Tumor (Flow Chart)



- (1) stark symptomatisch, >50% vom Lebertumoren oder drohendes Organversagen
- (2) AI oder Fulvestrant (oder andere antihormonelle Therapie) je nach Vortherapie
- (3) zur Vermeidung einer Taxan-Toxizität Wechsel auf Capecitabine möglich
- (4) Monotherapie bevorzugt bei fehlender viszeraler Krise
- (5) Nur wenn vorher kein Fulvestrant
- (6) Her 2 low: Her2 (1+) oder Her2 (2+/FISH neg.)
Vorausgehende Chemotherapie adjuvant < 6 Monate oder bereits 1x palliative Chemotherapie

Literatur
 (a) IMELDA-trial, Lancet Oncol 2014
 (b) TROPICS

- Wenn CDK 4/6 Inhibitor
- o Ribociclib zu bevorzugen
 - o Abemaciclib als Alternative
 - o Palbociclib: kein OS-Benefit

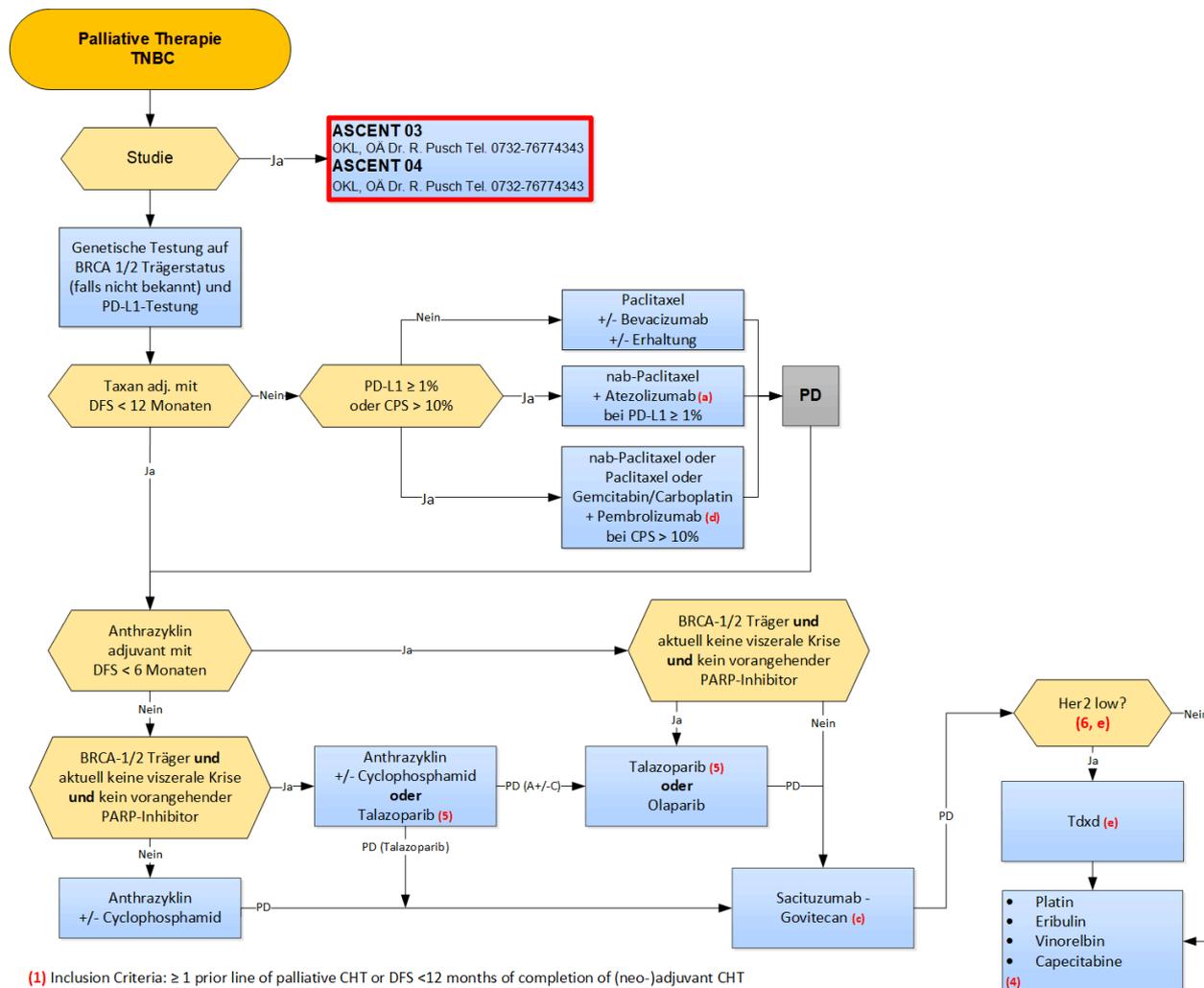
Therapieoptionen (4)

- Carboplatin +/- Gem
- Eribulin
- Capecitabine
- Vinorelbine +/- Gem
- Gem

Re-Challenge vorangehender CHT überlegen, z.B. Nab-Paclitaxel, ...

Abkürzungen (alphabetisch)	
AI	Aromatasehemmer
Bev	Bevacizumab
CDK 4/6	CDK 4/6 Inhibitor
ER	Östrogenrezeptor
Gem	Gemcitabin
OFS	Ovarielle Suppression
PD	Progressive Disease
Tox	Toxizität

3.4.7 Triple negativer Tumor (Flow Chart)



- (1) Inclusion Criteria: ≥ 1 prior line of palliative CHT or DFS <12 months of completion of (neo-)adjuvant CHT
 (2) stark symptomatisch, >50% vom Lebertumoren oder drohendes Organversagen
 (3) zur Vermeidung einer Taxan-Toxizität Wechsel auf Capecitabine möglich
 (4) Monotherapie bevorzugt bei fehlender viszeraler Krise
 (5) Viszerale Krise: Bei BRCAm bevorzugt Anthrazyklin/Cyclophosphamid, ansonsten Talazoparib
 (6) Her2 low: Her2 (1+) oder Her2 (2+/FISH neg.)

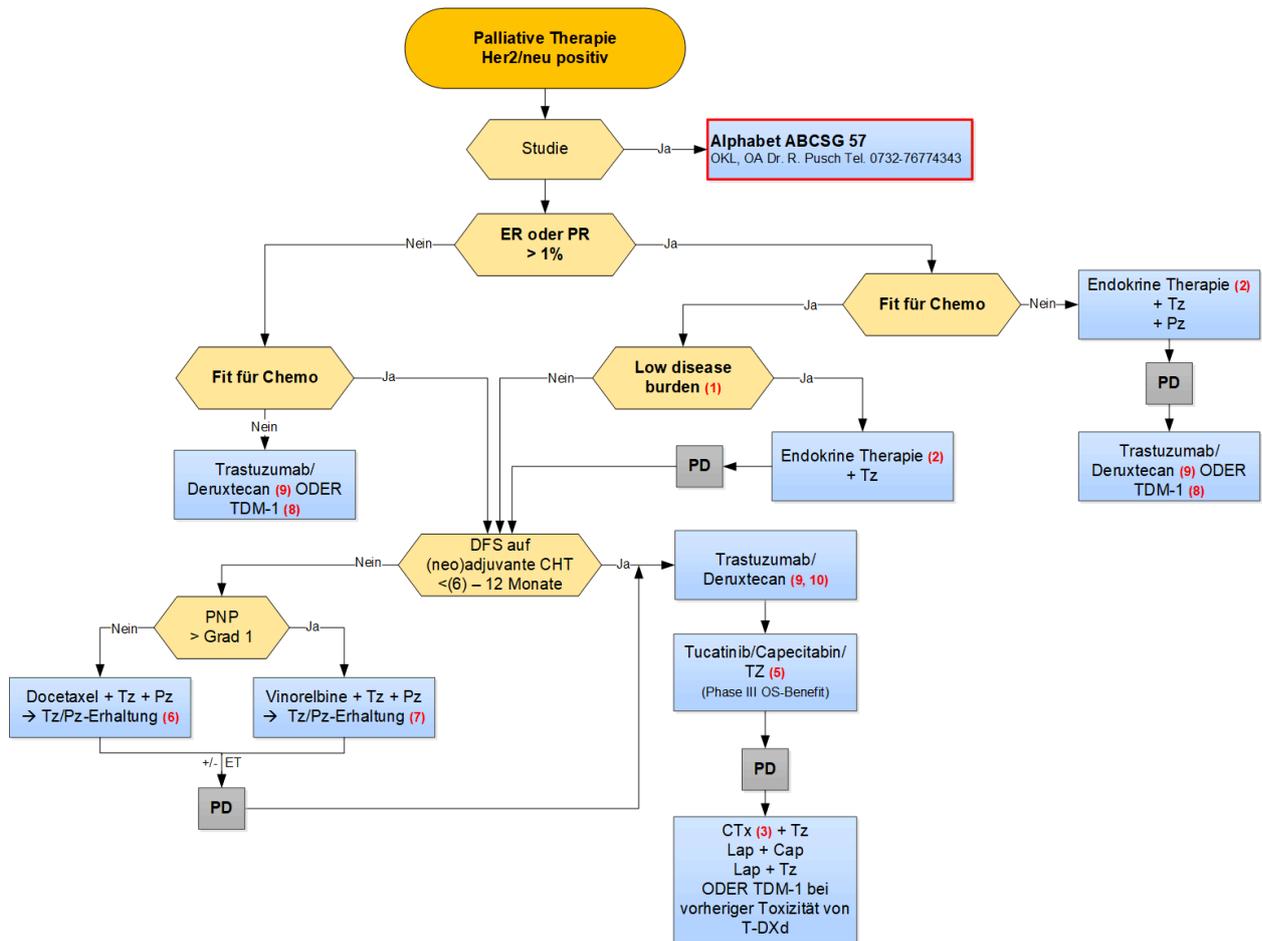
Literatur

- (a) Impassion-Studie 130
 (b) IMELDA-trial, Lancet Oncol 2014
 (c) ASCENT-Trial, NEJM 2021; 384:1529-1541
 (d) Keynote 355 SABCS 2021 OS 23 vs. 16,1 Monate (HR 0,73), GS1-02, bzw. Lancet 2020; 396:1817
 (Gemcitabine/ Carboplatin + Pembrolizumab auch bei Pat. mit DFS ≥ 6 Monate und Taxan- und/oder Anthrazyklin-Vortherapie möglich)
 (e) Destiny 04

Abkürzungen (alphabetisch)

Bev	Bevacizumab
Gem	Gemcitabine
PD	Progressive Disease

3.4.8 HER2-positiver Tumor (Flow Chart)



- (1) Low Disease Burden: „bone only“ und Oligometastasierung und Tumorbiologie niedrig proliferativ
- (2) AI oder Fulvestrant je nach Vortherapie
- (3) Monotherapie bevorzugt bei fehlender viszeraler Krise
- (4) Destiny-Breast01 NEJM 2020 (cave: pulmonale Toxizität!)
- (5) HER2CLIMB-study, NEJM 2020 (insbesondere bei Hirnmetastasen)
- (6) CLEOPATRA Study NEJM 2012
- (7) VELVET Study Breast Cancer Research 20216
- (8) EMILIA Study NEJM 2012
- (9) DESTINY 03 Study; ESMO 2021
- (10) Bei aktiven bzw. unbehandelten Hirnmetastasen Tucatinib/Capacitabin/TZ

Abkürzungen (alphabetisch)

Cap	Capecitabine
ER	Östrogenrezeptor
PD	Progressive Disease
PNP	Polyneuropathie
Tz	Trastuzumab
TDM-1	Trastuzumab-Entansine
PR	Progesteronrezeptor
Pz	Pertuzumab

Patienten, die bisher kein TDM-1 erhalten haben, können dieses auch in späteren Linien erhalten. Anti-HER2-gerichtete Substanzen verlängern sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit, jedoch sollte Trastuzumab nicht mit Anthrazyklinen kombiniert werden.

Trastuzumab Deruxtecan zeigte in der 2. Linientherapie Überlegenheit gegenüber TDM1 (PFS 25,1 Monate vs. 7,2 Monate; OS noch nicht signifikant -*Destiny 03 ESMO2021 LBA01*).

Lapatinib (Tyverb®): Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib sind **Hirnmetastasen** behandelbar. Die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib scheint bezüglich des Gesamtüberlebens einer Lapatinibmonotherapie bei Patienten mit Progress auf Anthracycline, Taxane oder Trastuzumab überlegen zu sein. Bei positivem Hormonrezeptorstatus kann Lapatinib in der First line Therapie auch mit einem Aromataseinhibitor (z.B. Letrozol) kombiniert werden. Dadurch Verlängerung der Time to Progress TTP (*Johnston, S. et al., J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5538-46. Epub 2009 Sep 28*). Die Kombination von Trastuzumab + Lapatinib + AI scheint noch effektiver zu sein.

Neratinib: (Nerlynx®): Die Kombination von Neratinib mit Capecitabine ist eine Option für Patientinnen mit Her2 pos. Mammakarzinom mit Hirnmetastasen; In einer Phase 2 Studie fand sich damit ein Ansprechen von 49% bei Lapatinib naiven Patienten und von 33% bei Patientinnen mit Lapatinib Vorbehandlung (*Freedman et al. JCO 2019;37:1081*); Diese Kombination ist allerdings nicht zugelassen.

3.4.9 Management von Knochenmetastasen

Basisuntersuchung ist eine Skelettszintigraphie, suspekter Herde werden mit weiterer Bildgebung untersucht (Röntgen, CT, MRT), um stabilitätsgefährdete Areale zu erkennen. MRT und CT bei Tumorausbreitung in den Spinalkanal und in die paravertebralen Weichteile.

Bisphosphonate und RANK-Ligand-AK Denosumab

Vor Einleitung der Therapie zahnärztliche Kontrolle. Begleitend Calcium (1000 mg/d)- und Vitamin-D-Substitution (800-1200 IU/d) (KI: Hyperkalzämie, rezidivierende Nierensteine).

- Bisphosphonat 4 (-6) wöchentliche i.v.-Gabe (Zoledronat), nach einem Jahr 3-monatige Gabe
- Denosumab: 4-wöchentliche subkutane Applikation

Bei Niereninsuffizienz wird Denosumab bevorzugt, da Bisphosphonate nephrotoxisch sind. Nebenwirkungen: Osteonekrosen des Kiefers, Hypokalzämien, Hypophosphatämien

Vierteljährlich sollten Calciumspiegel, Phosphat und Magnesiumspiegel kontrolliert werden, auch Vitamin-D-Spiegelkontrollen werden empfohlen, es sollte ein oberer Serumspiegel-Zielwert angestrebt werden. (vgl. *Berenson J. R. et al.*)

Bei Auftreten von Kieferosteonekrosen **Absetzen** von Bisphosphonaten oder Denosumab!

Indikationen zur Bestrahlung bei Knochenmetastasen:

- Schmerzhaftes Knochenmetastasen mit Frakturrisiko
- Pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- Postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine R0-Resektion erreicht werden kann oder
- Neurologische Komplikationen (Notfall: Rückenmarkskompression)
(limitierte Feld external beam Bestrahlung, hemi body RTX, radioaktive Isotope)

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. Nach pathologischen Frakturen und nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen werden als Standardregime 30 Gy in 10 Fraktionen in Einzeldosen von 3 Gy eingestrahlt. Bei Solitärmetastasen können auch höhere Dosen zur langfristigen Stabilisierung eingesetzt werden.

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

Indikationen zur operativen Versorgung

- Pathologische Fraktur (insbesondere im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums) oder drohenden Frakturen,
- Instabile Wirbelkörperfraktur
- Entlastung spinaler oder radikulärer Kompression (innerhalb 24 h)

Das Operationsprinzip besteht in der Metastasenresektion mit osteosynthetischer Stabilisierung. Bei gelenksnaher Lokalisation kann ein kompletter Gelenkersatz erfolgen.

3.4.10 Management von Hirnmetastasen

Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems

Isolierte/einzelne Hirnmetastase(n): Lokale Therapie mit Operation oder stereotaktische Einzeit- oder fraktionierte Bestrahlung (Operation und Radiochirurgie sind hinsichtlich lokaler Effektivität gleichwertig und können additiv oder sequentiell eingesetzt werden, die Radiochirurgie bietet gegenüber der operativen Therapie den Vorteil, dass sie auch bei inoperabler Metastasenlokalisierung und mit geringerem Komplikationsrisiko einzusetzen ist); die zusätzliche Anwendung von WBRT zur Operation oder stereotaktischen Chirurgie verringert die Zahl intrakranieller Rezidive, erhöht aber die Nebenwirkungen signifikant (insbesondere kognitive Beeinträchtigung).

Multiple Metastasen: Bei günstigen Voraussetzungen (Gesamtvolumen <15ml und Abstand zu Risikostrukturen) ist eine stereotaktische Bestrahlung von bis zu 10 Metastasen in 1 Fraktion möglich.

Palliative Ganzhirnbestrahlung (WBRT) erzielt bei 50-70% bei Kopfschmerzen, in 30-40% bei Paresen, in 40-50% bei cerebralen Dysfunktionen eine wesentliche Besserung (vgl. *S3 Leitlinien 2012, S. 216*). Bei neuerlicher Progression kann in Einzelfällen eine stereotaktische Bestrahlung indiziert sein.

Bei **Befall der Meningen** kann eine intrathekale Chemotherapie indiziert sein: Metothrexat 15mg 2x wöchentlich intrathekal.

Bei einem **HER2-positiven Tumor** kommt bei aktiven unbehandelten Metastasen neben der Bestrahlung oder Operation die Behandlung mit Tucatinib/Capecitabin/Trastuzumab in Frage (*Her2Climb Studie: NEJM 2020;382:597-609*). Andere Optionen für die systemische Therapie sind TDM1, Trastuzumab-Deruxtecan, Lapatinib+Capecitabin bzw. Neratinib und Capecitabin.

Lt. ASCO Guidelines sollte bei Hirnmetastasen, sofern die viszerale Metastasierung unter Kontrolle ist, die schon begonnene Systemtherapie, unter der es zum Auftreten der Hirnmetastasen kam, bei Kontrolle der Hirnmetastasen durch lokale Maßnahmen weiter fortgesetzt werden. Ein Wechsel der Systemtherapie sollte daher nur bei gleichzeitigem systemischen Progress der Erkrankung erfolgen.

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Kriterien für Zuweisung zu genetischer Beratung

Wenn eine Frau in der Familie betroffen ist

- Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr
- Beidseitiger Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt, altersunabhängig

Wenn mehrere betroffene Personen im gleichen Familienzweig vorkommen

- Zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- Eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- Zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- Drei oder mehr Frauen mit Brustkrebs
- Ein Mann mit Brustkrebs
- Eine krankheitsrelevante Mutation in BRCA1/2 Gen bekannt (Mutation: _____)

Die Beschreibung der rechtlichen, organisatorischen und fachlichen Erfordernisse zur genetischen Beratung finden sich in der entsprechenden [SOP](#) des Tumorzentrums wieder.

Arten der Testung:

- Prädiktive Testung:
 - NICHT erkrankte Personen mit hohem familiären Risiko, Kriterien umfassen eine statistische Mutationsrate von 10%
 - NICHT erkrankte Personen mit einer bekannten Mutation in der Familie
- Therapeutische Testung: erkrankte Personen mit therapeutischer Konsequenz
- Befundbestätigungen bei diagnostizierter Mutation

Mögliche Ergebnisse bei BRCA 1/2-Testung:

- MutationsträgerIn: positive Testung - definierte Mutationen mit:
 - Erkrankungsrisiko BRCA 1: BC 85%, OC 50%
 - Erkrankungsrisiko BRCA 2: BC 83%, OC 27%(= Durchschnittszahlen in der Literatur auf Österreich bezogen)
- „Unklare“ Veränderungen (Anm: english: unclear): festgestellte Mutationen ohne Krankheitswert mit „normalem“ Risiko (BC 12,3%; OC 1,3%)
- KEINE krankheitsassoziierten Mutationen. Negative Testung: „normales“ Risiko

Beratungsstellen im Brustgesundheitszentrum

Die aktuellen Beratungsstellen sind auf der Homepage des [Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs](#) angeführt.

Testung als

- **Einzeltest (nur BRCA 1 oder BRCA 2)** oder als
- **Next generation sequencing** : sog. „core genes“- Panels

In Österreich (Illumina MiniSeq®): BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 (Testpanel vom Institut für Familiären Brust- u. Eierstockkrebs, Wien, 2019)

4.2 Indikationen zur genetischen Testung von bereits erkrankten Patientinnen

- **Postneoadjuvant:**
HR neg. / HER2 neg. : non-pCR
HR pos. / HER2 neg. : non-pCR + CPS-EG Score ≥ 3
- **Adjuvant:**
HR neg. / HER2 neg. : $\geq pT2$ oder $\geq pN1$
HR pos. / HER2 neg. : ≥ 4 LYM ($\geq pN2$)
- **Alle primär Her2 neg. Metastasierten**

4.3 Früherkennung und Primärprävention bei familiärem Risiko (BRCA1/2)

Das Lebenszeitrisko einer BRCA-1 Trägerin für ein Mammakarzinom beträgt 80-85%, das Risiko für ein bilaterales Mammakarzinom beträgt 60%.

Früherkennung bei PatientInnen mit hohem familiärem Risiko (nachgewiesene BRCA-1/2 Mutation)

Untersuchung	Abstand	Beginn	
Gynäkologische Untersuchung	alle 12 Monate	mit 18 Jahren	
Ärztliche Brustuntersuchung	alle 12 Monate (alle 6 Monate beim Mann)	mit 18 Jahren (mit 35 Jahren beim Mann)	} alternierend
MRT	alle 12 Monate	ab 25 Jahren	
Mammografie	alle 12 Monate	zusätzlich ab 35 Jahren	
Brustultraschall	bei Bedarf		
Vaginalultraschall	alle 12 Monate	mit 35 Jahren	
CA-125	alle 12 Monate	mit 35 Jahren	

Primäre Prävention

Frauen mit BRCA-1/2 Genmutation sollte eine **bilaterale prophylaktische Mastektomie** angeboten werden (Risiko für Mammakarzinom 95%, Brustkrebs-spez. Letalität 90%).

Eine prophylaktische **beidseitige Salpingo-Oophorektomie** (i.d.R. um das 40. LJ nach abgeschlossener Familienplanung) wird empfohlen (Ovarialkarzinom-Risiko 97%, Brustkrebsrisiko 50%, Gesamtmortalität - 75%). Eine HRT sollte bis zum 50. LJ angeboten werden, die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht gesichert.

Bei BRCA-assoziierten Mammakarzinomen ist eine BCT möglich, das Risiko für ipsilaterale Zweitkarzinome ist nicht wesentlich erhöht (Robson M et al, 2005), das kontralaterale Mammakarzinom-Risiko liegt bei 20-45% in 15 J \rightarrow eine bi- oder kontralaterale Mastektomie oder prophylaktische Salpingo-Oophorektomie noch in der Prämenopause sollte diskutiert werden.

Früherkennung bei anderen „core genes“:

- Das Angebot einer intensivierten Früherkennung sollte jeder Frau mit Mutationen im getesteten Panel angeboten werden, da eine Entlastung bei negativem Befund nicht bei allen Mutationen besteht.

- Nach aktueller Datenlage besteht derzeit nur eine eindeutige Indikation zur Primärprävention bei BRCA1/2- Mutationen, alle anderen Mutationen sind Einzelfallentscheidungen oder werden nicht empfohlen.

Bei bekannten Mutationen spezifische Vorsorge für andere Tumorentitäten zu erwägen.

Auftreten assoziierter Tumore bei „Core Gene“- Mutationen: Quelle:Breast Cancer Res Treat (2016)

	BC	OC	Colon	Pancreas	Endometrium	Melanom	Prostata	Magen	andere
Normalbevölkerung	weibl.:12,3%; männl. <1%	1,30%	5,50%	1,50%	2,80%	2,10%	14%	0,90%	Niere: 1,6%
BRCA1 (HBOC)	weibl.: 85%, männl. 4%	11- 62%	unklar	2,30%	2,60%*		7,40%		
BRCA2 (HBOC)	weibl.: 83%, männl. 7%	10-20%	unklar	7%*		erhöht	20-34%		
ATM (Ataxia teleangiectatica)		60%*	*	erhöht	*	*	*		lymphatisch
BRIP1	*	10-35%	*	*	*	*	*		Fanconi- Anämie
CDH1 (HDGC)	52% (lobulär!)						erhöht	67- 83%	
CHEK2	28- 37%	*	erhöht	erhöht	*	*	erhöht		*
EPCAM	*	*	*	*	*	*	*		*
MLH1	*	*	*	*	*	*	*		*
MSH2 (Lynch)	5- 14%	4-12%	30- 70%	4%30- 60%	*	*	*	8- 10%	Harntrakt: 5- 12%
MSH6	*	*	*	*	*	*	*		*
NBN	*	*	*	*	*	*	*		*
PALB2	33- 58%	*	*	erhöht	*	*	*		*
PMS2	*	*	*	*	*	*	*		*
PTEN (Cowden)	50- 85%	*	9%*		28%	6%*			Niere: 34%, Schilddrüse: 35%
RAD51C		5- 12,5%	*	*	*	*	*		*
RAD51D	*	5- 12,5%	*	*	*	*	*		*
STK11(Peutz- Jeghers)	32- 54%	21%	39%11- 36%		9%*	*			29%Dünndarm: 13%, Lunge: 7- 17%,Hoden: 9%
TP53 (Li- Fraumeni)	50-90%	*	*	*	*	*	*		Sarkome, Hirn, GI, gyn., hämatologisch

Andere Leitlinien:

- S3- Leitlinie 2018 stützt sich auf die Empfehlungen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs für BRCA1/2, ohne Empfehlungen für die übrigen „Core Genes“.
- AGO- Leitlinie: Empfehlungen nur für BRCA1/2, nur Empfehlung an Pathologie bei G3, TNBC oder medullärem Typ eine Testung im Befund anzuregen (LoE 2a)
- Onkopedia: Empfehlungen für die Frau ident, nur zusätzliche Empfehlung auf BRCA2- Testung beim Klinefelter- Syndrom (30-60% erhöhtes Risiko für virilen BC)
- NCCN: 3/2019: aktuell noch idente Empfehlungen für BRCA1/2, aber genaue Algorithmen für Einzelfallentscheidungen in der Leitlinie (<https://www2.tri-kobe.org> > nccn > gynecological > english > genetic_familial)

Gesetzliche Grundlagen (Gentechnikgesetz- GTG)

- Lt. ABOUT- Studie (American BRCA outcomes and utilisation of testing) Kombination aus Beratung und Testung deutlich besseres Wissen und Erleichterung der Entscheidungsfindung für die Betroffenen, daher gesetzliche Verpflichtung zum Beratungsgespräch!
- Da die Erkrankungen schwer sind und erst im Erwachsenenalter auftreten, werden diese Mutationen als erbliche Erkrankungen Typ III klassifiziert und die Testung darf erst ab dem vollendeten 18. LJ. erfolgen, KEINE Testung an Kindern oder pränatal. (siehe § 65 Abs. 1 GTG)

Es werden viele Mutationen festgestellt, die Schwierigkeit liegt aktuell in der Beurteilung in der klinischen Relevanz, daher unbedingt fundierte Ausbildung für die Berater. Eine nicht-interventionelle Studienteilnahme für PatientInnen daher anbieten und über das Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs in Wien für die getesteten PatientInnen möglich.

4.4 Plastische Chirurgie

Wird bei einer Patientin ein Mamma-CA diagnostiziert und vor (adjuvanter) oder nach (neoadjuvanter) Chemotherapie eine OP-Indikation gestellt, sollte bei einer ungünstigen Tumor-Brust-Relation wie folgt vorgegangen werden:

4.4.1 Onkoplastische Mammareduktion

Definition: Der Einsatz plastischer chirurgischer Techniken zum Zeitpunkt der Tumorentfernung, um sichere Resektionsgrenzen zu erreichen und eine ästhetische Brustform zu ermöglichen.

Zur Verfügung stehende operative Techniken:

- Tumoradaptierte Reduktionsplastik
- Lokale Lappen-/Verschiebetechniken
- Partielle Mastektomie mit Gewebstransfer

Wenn eine hautsparende (skin-sparing – SSM) oder Brustwarzen-erhaltende (nipple-sparing – NSM) Mastektomie oder eine Ablatio mit/ohne axillärer Lymphadenektomie notwendig ist, dann kommt prinzipiell eine Brustrekonstruktion (BR) in Frage. Folgende Punkte sind hierbei zu berücksichtigen:

4.4.2 Zeitpunkt der Brustrekonstruktion

- Sofortrekonstruktion (obligat bei SSME/NSME und zur Vermeidung des Postmastektomie-Syndroms, kann mit Eigengewebe oder in Kombination mit Implantat erfolgen)
- Verzögerte Sofortrekonstruktion („Delayed-immediate BR“ unter Einsatz von vorübergehenden Platzhaltern = Expandern)
- Sekundärrekonstruktion (bei „high risk“-Patienten)
 - Keine Behinderung von adjuvanten Therapien (CHT, RT)
 - Nachteil: Verlust des Hautmantels

4.4.3 Zeitpunkt der Implantat-Rekonstruktion (IR) in Bezug zur Strahlentherapie

Bei entsprechender Indikationsstellung kann eine Sofortrekonstruktion auch *vor* geplanter RT durchgeführt werden um ein Postmastektomie-Syndrom zu vermeiden. Die Pat. sollten in diesem Falle über das erhöhte Risiko einer RT bedingten Veränderung des ursprünglich erzielten postoperativen Ergebnisses genauestens aufgeklärt werden.

4.4.4 Einzuhaltende Grundsätze bei Brustrekonstruktion

- Beratung hinsichtlich aller Op-Techniken, einschließlich der an der eigenen Klinik nicht angebotenen Techniken, sowie deren Vor- und Nachteile
- Möglichkeit zum Einholen einer Zweitmeinung
- Besprechung einer neoadjuvanten Systemtherapie bei ungünstiger Tumor-Brust-Relation
- Mögliche Angleichung-/Folge-OPs zur Symmetrieherstellung besprechen

Cave: keine Verzögerung in der adjuvanten Therapie durch die Rekonstruktion

4.4.5 Möglichkeiten der Rekonstruktion nach Mastektomie

- Einsatz von Implantaten mit oder ohne Verwendung von Netzen

- Autologer Gewebettransfer
 - Gestielter Lappen
 - Freier Lappen (mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen)
- Autologer Gewebettransfer kombiniert mit Implantaten

Risikofaktoren: BMI >30, Raucher, Diabetes, Strahlentherapie, Alter

4.4.6 Haut / Nipple-sparende Mastektomie (SSM/NSM) und Rekonstruktion

Hautsparende Mastektomie (SSM/NSM)

- Sicher (gleiche Rezidivrate wie bei MX bei geeigneter Pat.auswahl)
- Höhere Lebensqualität für Patientin
- Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAC) unter bestimmten Bedingungen
- Möglich nach Mastopexie/Reduktionsplastik (als zweizeitiges Vorgehen)

4.4.7 Lipotransfer oder Lipofilling

Autologe Fettgewebstransplantation von meist Bauch, Flanken oder Oberschenkeln. Nach Fettabsaugung werden die gewonnenen Fettzellen in Spritzen gefüllt und an der Brust je nach Volumenbedarf wieder injiziert. Diese Methode eignet sich gut bei kleinen Volumendefekten nach brusterhaltender Therapie. Darüberhinaus kann bei entsprechender Indikationsstellung ein Lipofilling auch als alleinige Methode nach einer MX durchgeführt werden, wobei hier mehrere Sitzungen erforderlich sind.

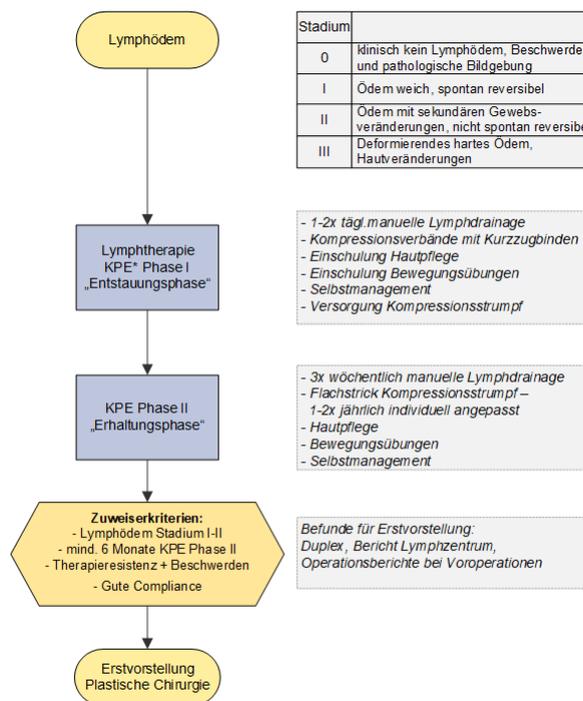
Zahlreiche rezente Studien haben die Sicherheit dieser Methode vor allem in Bezug auf Rezidivtumore bestätigt. Auch nach BET und Radiatio ist Lipofilling eine gute Möglichkeit der (Teil-)Rekonstruktion bei sehr geringer Risiko- bzw. Komplikationsrate.

Abkürzungen:

CA	Carzinom	SIEA	superficial inferior epigastric artery
SSM	skin sparing Mastektomie	SGAP	superior gluteal artery perforator
NSM	nipple sparing Mastektomie	IGAP	inferior gluteal artery perforator
CHT	Chemotherapie	TMG	transversaler myocutaner gracilis
RT	Radiotherapie	MX	Mastektomie
BR	Brustrekonstruktion	MAC	Mamillen-Areola-Complex
DIEP	deep inferior epigastric perforator	RRBM	Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie
TRAM	transverse rectus abdominis muscle		

4.5 *Plastisch-chirurgische Therapieoption bei Lymphödem*

Wird eine Patientin oder ein Patient vorstellig mit Verdacht auf ein Lymphödem, muss zunächst die Diagnose gesichert werden. Diese erfolgt klinisch und bedarf nur in Ausnahmefällen einer zusätzlichen apparativen Diagnostik (AWMF: AG 1 der S2k Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Lymphödeme). Als nächstes erfolgt die Stadieneinteilung (siehe Flowchart).



* KPE: komplexe physikalische Entstauungstherapie

Ist bei PatientInnen mit Lymphödem im Stadium I oder II nach mindestens 6 Monaten konsequenter Phase II Therapie keine Besserung der Beschwerden eingetreten, ist an ein lymphchirurgisches Vorgehen zu denken.

Möglichkeit der Erstkonsultation der plastisch-chirurgischen Ambulanz:

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern

Ambulanz für Plastische Chirurgie

0732 7677 – 7046; lymphchirurgie@ordensklinikum.at

Im Optimalfall bringen die Patienten bereits zu dieser Erstkonsultation eine Duplexsonografie-Befundung des venösen Systems des betroffenen Körperareals (meist Extremität) mit. Weitere wichtige Befunde, welche in Zusammenhang mit dem Lymphödem stehen könnten, sollten ebenfalls mitgebracht werden (Onkologische Nachsorgeberichte, OP-Berichte, Arztbrief Lymphklinik, etc.).

4.6 Empfehlungen zur Verhütungsberatung bei Mammakarzinompatientinnen

Das Ziel ist die hormonfreie und sichere Kontrazeption von prä- und perimenopausalen Patientinnen.

- Es soll nicht zu Therapieabbrüchen oder Therapieverzögerungen durch ungeplante Schwangerschaften kommen.
- Patientinnen sollen durch ungeplante Schwangerschaften nicht in ethische Konfliktsituationen kommen.
- Es sollen auch bei Hormonrezeptor negativen Patientinnen hormonfrei verhütet werden.
- Eine therapieinduzierte Amenorrhoe ist kein sicherer Empfängnischutz.

Grundsätzlich ist Kinderwunsch bei Mammakarzinompatientinnen zu befürworten. Die Prognose, das Timing und die Lebensumstände der Patientin sind in die Kinderwunsch und Kontrazeptionsberatung individuell einzubeziehen.

4.6.1 Unter welchen Therapien ist eine sichere Kontrazeption notwendig

In bestimmten Abschnitten der Brustkrebsbehandlung ist eine Schwangerschaft auf Grund der Embryotoxizität oder Fetotoxizität der verabreichten Therapien zu vermeiden.

Operation	nein
Strahlentherapie	ja
Chemotherapie	ja trotz Amenorrhoe
Endokrine Therapie	ja
Anti-Her2-Therapie	ja
Bisphosphonate	ja

Strahlentherapie: Die durchschnittliche Strahlenbelastung der Brust beträgt 50 Gy, es ist mit einer Dosis von 0,05 Gy – 0,6 Gy für den Embryo/Fötus zu rechnen was eindeutig über dem Schwellenwert für das Auftreten von Missbildungen (0,05 Gy – 0,1 Gy) liegt. Daher ist eine Kontrazeption während der Strahlentherapie empfohlen.

Carboplatin ist embryotoxisch und teratogen. Ausscheidung von 70% in 24h. Empfehlung zu Kontrazeption bis 1 Monate nach Therapie.

Epirubicin ist embryotoxisch und genotoxisch beim Mann. Empfehlung zu Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapie.

Cyclophosphamid ist genotoxisch und mutagen, auch in Keimzellen. Im Tierversuch zeigten sich erhöhte Abort- und Missbildungsraten. Empfehlung zu Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapie.

Paclitaxel ist embryotoxisch und fraglich fetotoxisch. Im Tierversuch zeigten sich erhöhte Abort- und Missbildungsraten. Empfehlung zu Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapie.

Tamoxifen führt zu gestörter Implantation, erhöhtem Abortrisiko und gestörte Geschlechtsdifferenzierung. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 7 Tage. Empfehlung zu Kontrazeption bis mindestens 2 Monate nach Therapie.

Exemestan war im Tierversuch embryotoxisch, die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 24h. Empfehlung 1. Regelblutung abwarten.

GnRH-Analoga sind mit einem theoretisch erhöhten Fehlbildungsrisiko verbunden. Empfehlung 1. Regelblutung abwarten.

Trastuzumab: ist plazentagängig, bekannt sind das Auftreten von Oligohydramnion und Anhydramnion sowie in der Folge pulmonale Hypoplasie. Nach 7 Monaten sind bei 98% der Patientinnen Serumspiegel < 1µg/ml nachweisbar. Empfehlung zu Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapie.

Pertuzumab: ist plazentagängig, keine Daten vorhanden. Empfehlung zu Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapie

Bevacizumab: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Plasmahalbwertszeit von 14 bis 20 Tage. Empfehlung zu Kontrazeption 6 Monate nach Therapie.

Bisphosphonate: verursachen Hypokalzämie bei Mutter und Kind und sollen in der Schwangerschaft vermieden werden.

4.6.2 Kontrazeptive Möglichkeiten bei Brustkrebspatientinnen

Empfohlen sind in erster Linie sichere bis relativ sichere hormonfreie Verhütungsmethoden sowohl für das Hormonrezeptor positive als auch das Hormonrezeptor negative Mammakarzinom. Allgemein sind Levonogestrel-freisetzenden IUDs bei Brustkrebspatientinnen nicht empfohlen, da sie in Studien das Gesamtüberleben verschlechterten (vgl. Xuan et al, Yun Fu). Zur sofortigen Entfernung von Levonogestrel-

freisetzenden IUDs bei Diagnosestellung gibt es noch keine ausreichenden Daten und daher keine eindeutige Empfehlung (Xuan et al).

AGO Empfehlungen Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

	Oxford / AGO
	LoE / GR
Barriere-Methoden	5 D +
Sterilisation (Tubenligatur / Vasektomie)	5 D +
Nicht-hormonelle intrauterine devices (IUDs)	3b D +
Levonorgestrel-freisetzende IUDs	2b C -
Entfernung bei Erstdiagnose	4 D +/-
Timing-Methoden	5 D -
Reine Progesteron-Kontrazeptiva (oral / i.m.)	5 D -
Kombinierte orale Kontrazeptiva	5 D -

Sicherheit verschiedener Verhütungsmethoden (Pearl-Index) lt. WHO

Methode	typischer Gebrauch	perfekter Gebrauch
keine Methode	85	85
Spermizide Cremen, Zäpfchen	28	18
Fertility awareness-based methods	24	0,4-5
Kondom (für die Frau)	21	5
Kondom (für den Mann)	18	2
Diaphragma	12	6
Kupfer-IUD	0,8	0,6
Sterilisation (Tubenligatur)	0,5	0,5
Sterilisation (Vasektomie)	0,15	0,1

4.6.3 Notfall-Kontrazeption bei Brustkrebspatientinnen

Bei der Notfallsverhütung unterscheiden sich die Empfehlungen für Brustkrebspatientinnen nicht von denen für gesunde Frauen. Das Risiko einer kurzfristigen Hormonbelastung wird geringer eingeschätzt als das Risiko einer Schwangerschaft.

AGO Empfehlungen Optionen für Notfall-Kontrazeption bei Frauen nach Brustkrebs

	Oxford / AGO
	LoE / GR
Kupfer armierte Intrauterin-Devices (Cu-IUD)	5 D +
Levonorgestrel, Ulipristalacetat oral	5 D +

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Nachsorge nach adjuvanter Therapie

Im Falle des Rezidivverdacht es erfolgt die sofortige Überweisung an das behandelnde Zentrum, bei unauffälligen Untersuchungen erfolgt die Information mittels FAX an das Zentrum (Muster unten).

Nachsorgeschema Mammakarzinom (Modell OnkoNachsorgeOrdnation Oberösterreich)			
	Jahr 1 - 3	Jahr 4 - 5	Ab Jahr 6
Auf Tumormarker wird aufgrund der fehlenden Evidenz komplett verzichtet			
Anamnese			
<input type="checkbox"/> Veränderungen der Brust & Haut	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Sekretion Mamma	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Schwellung axillar	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Längerer Husten > 4 Wochen	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Knochenschmerzen (mit Wecken in der Nacht)	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Oberbauchschmerzen	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Performance Status (ECOG)	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> <u>nach Her2neu AK- oder Anthrazyklin</u>			
▪ Herzinsuffizienzsymptome (Belastungsdyspnoe, schnelle Ermüdbarkeit)	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
▪ Herzecho (falls reduzierte LVEF Zuweisung an Kardiologen)	einmalig fix nach 6 Monaten		
Klinische Untersuchung			
<input type="checkbox"/> Mamma plus Axilla	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Lymphabfluss supra- und infraclaviculär	3 monatlich	6 monatlich	jährlich
Knochendichte			
unter Aromatasehemmer Kontrolle	2 jährlich	2 jährlich	2 jährlich
Gynäkologische Untersuchung			
<input type="checkbox"/> PAP	jährlich	jährlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Vaginalsonographie	jährlich	jährlich	Jährlich
Mammadiagnostik			
<input type="checkbox"/> Mammographie beidseits	jährlich	jährlich	jährlich
<input type="checkbox"/> Sono beider Mammae+Axilla	jährlich	jährlich	Jährlich
Magnetresonanztomographie empfohlen für			
▪ Patientinnen mit BRCA1 oder BRCA2 Mutationen			
▪ Zustand nach Aufbauplastiken			
▪ Bildgebende Differenzierung von Narbengewebe vs. Zweitneoplasie			

5.2 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung

Adaptierte Nachsorge für Patientinnen mit metastasierter Grunderkrankung	
<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Körperliche Untersuchung <input type="checkbox"/> Labor (Blutbild, LFP, NFP, Gesamteiweiß, Albumin, Kalzium)	vor jedem Chemotherapiezyklus, alle 2-3 Monate unter Hormontherapie
<input type="checkbox"/> Tumormarker * CEA, CA 15-3	alle 2 - 4 Zyklen
<input type="checkbox"/> Bildgebung: Wiederholung der initial abnormalen radiologischen Untersuchungen	alle 2 - 4 Zyklen Chemotherapie, alle 2 - 6 Monate Hormontherapie
<input type="checkbox"/> Knochenscan (wenn andere bildgebende Untersuchungen ungeeignet erscheinen)	alle 4 Zyklen Chemotherapie, alle 4 - 6 Monate Hormontherapie
<p>Das Intervall der Untersuchungen soll an die klinischen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden und kann bei indolentem Krankheitsverlauf und langen Remissionen ausgedehnt werden. Bei jeglichem klinischen Verdacht auf eine Progression sollten bildgebende und laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>* keine Therapieumstellung bei isoliertem Tumormarkeranstieg, sondern nur bei Schmerz, Dyspnoe, Verschlechterung oder neuer Krankheitsmanifestation, Verschlechterung von ECOG, Gewichtsverlust, Anstieg von Kalzium, AP, GOT, GPT, Bilirubin, neuer Läsion im CT Thorax Abdomen, Knochenscan; ein Anstieg der Tumormarker ist nicht ungewöhnlich in den ersten 6 Wochen einer effektiven Therapien.</p>	

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Die Ergebniskennzahlen in den einzelnen Tumorzentren richten sich nach dem Zertifizierungsverfahren (EUSOMA, OnkoZert). Dokumentation in celsius37.

Zu erhebende Parameter:

<http://www.qtweb.it/eusoma/dataset.php>

<https://www.onkozert.de/organ/brust/>

7 Literatur/Quellenangaben

Die Literaturangaben zu den Behandlungs-Flow Charts sind in die Graphik eingebettet.

Literatur

Onkopedia, Mammakarzinom der Frau, Stand: Januar 2018.

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021

Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F: Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 22 (S6): vi12-vi24, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr371.

AGO Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. www.ago-online.de (Stand März 2021).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines® Breast Cancer (Version 2.2023) NCCN.org; NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients.

Puntoni M, Decensi A: The rationale and potential of cancer chemoprevention with special emphasis on breast cancer. Eur J Cancer 2009; 45 (S1):346-354. PMID:19775631.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: 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 22:1736-1747, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr304.

EBCTCG: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 1995; 333:1444-1455. PMID: 7477144.

Kühn T, Bembenek A, Decker T et al.: A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer 2005; 103:451-461. DOI: 10.1002/cncr.20786.

EBCTCG: Effects 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 378:1707-1716, 2011. PMID: 22019144.

START Trialists's Group: The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. Lancet 2008; 371:1098-1107. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7.

Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362:513-520. PMID: 20147717.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:907-22. PMID: 20524868.

LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview Group: Use of luteinising- 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;369:1711-1723. PMID: 17512856.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. PMID: 21802721 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

Dowsett MR, Cuzick J, Ingle J et al.: Meta-Analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen *J Clin Oncol* 28:509-518, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1274.

Bonilla L, Ben-Aharon I, Vida L et al.: Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 102:1845-1854, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq409.

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:188-194. DOI: 10.1093/jnci/dji021.

Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003: Issue 2. CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.

Wilcken N, Dear R: Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomized trials reported 2000 - 2007. *Eur J Cancer* 2008;44:2218-2225. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.019.

Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-1785. DOI:10.1093/annonc/mdp261.

Carrick S, Parker S, Thornton CE et al.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009:Issue 2: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.

Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al.: Guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *JNCI* 2009;101:1174-1181 DOI:10.1093/jnci/djp235.

Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR et al.: Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 12:1053-1061, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70045-6.

Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002916.pub2.

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24[9]:2278-2284.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med* 2015; 372:134-141.

Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial, *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791-800.

Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131.

AGO Breast Committee, Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer, 2020 vs1, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Updated_Guidelines_2020.pdf

WHO - Medical eligibility criteria for contraceptive use - Part II.

Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, editors. Contraceptive technology: twentieth revised edition. New York (NY): Ardent Media; 2011.

DGMP- und DRG-Bericht , 2002.

Long-term effects of levonogestrel-releasing intrauterin system of tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. Yun Fu, Zhigang Zhuang Int. j. Clin. Exp Pathol 2014.

Use of the levonogestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients, Fertility and Sterility, Vol 90, No. 1, July 2008 Xuan Bich Trinh MD, Kaplan Meier survival curve: LNG IUS breast cancer patients vs. control cohort.

Pregnancy outcome and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer (POSITIVE). Pagani O et al, Breast 2015.

Goodwin, A., et al., Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database Syst Rev, 2013(11): p. Cd000563).

Tutt ANJ et al., Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer, N Engl J Med 2021; 384:2394-2405.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

3 Zyklen FEC 100, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel (PACS-01)

3xFEC: 3x Cyclophosphamid 500 mg/m², Epirubicin 100 mg/m², 5-FU 500 mg/m², q22

3 x Docetaxel 100 mg/m² q 22)

(vgl. PACS-01-Studie(Roche H. et al., JCO 24: 566 ff, 2006; Bonnetterre J. et al., JCO 2005; 23(12): 2686-2693)

4x EC -> 4x Docetaxel +/-Trastuzumab:

Epirubicin 90 mg/m² iv., Cyclophosphamid 600 mg/m² q 21 d

Docetaxel 100 mg/m² iv. q 21 d, Trastuzumab 6mg/kg q 21 d; Initialdosis 8mg/kg

TC:

Docetaxel 75mg/m², Cyclophosphamid 600 mg/m² q21

(Jones S. et al, San Antonio Breast Cancer Symposium Dez. 13, 2007) + G-CSF > 70

idd ETC (sequentiell)

3x Epirubicin (150 mg/m² iv.) alle 2 Wo ->

3x Paclitaxel (225 mg/m² IV) alle 2 Wo.->

3x Cyclophosphamid (2,500 mg/m² IV) alle 2 Wochen, Filgrastim subcutan (5 µg/kg) Tag 3-10+/-Epoietin alpha

Patientinnen mit hohem Risiko (>= 4 befallene LK, hochproliferative TU)

Option einer dosisdichten CTX nach ETCAGO *ph III Studie*, 1284 PatientInnen mit >= 4 betroffenen LK.

Vgl. Moebus V. et al: JCO 2010; 28(17): 2874-2880

Carboplatin + Docetaxel

TC: Docetaxel 75 mg/m², Carboplatin ANC 6, q 21

Trastuzumab

Trastuzumab 6mg/kg alle 3 Wochen iv über ein Jahr; initiale Loading Dose 8mg/kg; alternativ

Trastuzumab sc. alle 3 Wochen über ein Jahr (adjuvant)

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel

Pertuzumab (Perjeta) 840 mg iv./60 min -> 420 mg (30-60 min) q 21 d

+ Trastuzumab 8 mg/kg -> 6 mg/kg iv. q 21 d

+ Docetaxel 75 mg/m², ev. Steigerung auf 100 mg/m² bei guter Verträglichkeit, q 21 d

Lapatinib + Capecitabine

Lap. 1250 mg p.o. d1-21, Cap. 1000 mg/m² p.o. 2 x tgl. d1-14, q 21

Trastuzumab + Lapatinib

Lap 1000 mg p.o. /d

T 4 mg/kg -> 2 mg/kg wöchentlich oder 8 mg/kg -> 6 mg/kg q 21 d

T-DM1 (zytotoxisches Antikörperkonjugat Trastuzumab Emtansine, Kadcyła)

3,6 mg/kg iv. q 21 d, LZ 90 Min., bei guter Verträglichkeit 30 min.

Trastuzumab + Capecitabine:

Capecitabine 1000-1250 mg/m² p.o. 2 x tgl. d1-14, q 21

Trastuzumab + Paclitaxel/Carboplatin:

Wöchentliches Regime : Paclitaxel 80 mg/m² d1, 8, 15
Carboplatin AUC 2 d 1,8,15
3wöchentliches Regime : Paclitaxel 175 mg/m² d 1
Carboplatin AUC 6 d 1 q 21

Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatin (TCH)

Docetaxel 75mg/m² d 1 q 21
Carboplatin AUC 6 d 1 q 21
Trastuzumab 6mg/kg d 1 q 21

Doxurubicin + Cyclophosphamid + Paclitaxel

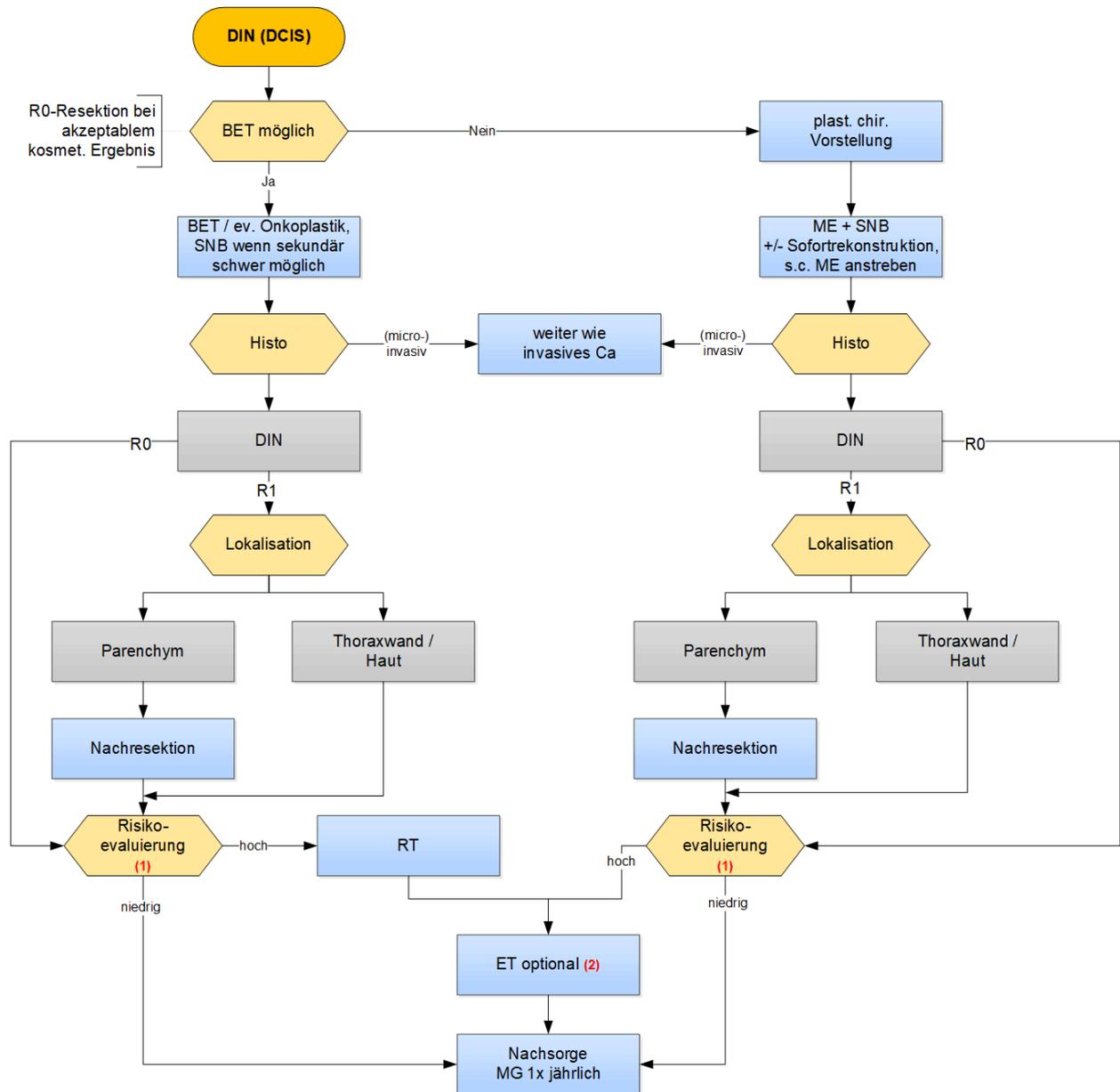
2wöchentliches Regime: Doxurubicin 60mg/m²
Cyclophosphamid 600mg/m²
Paclitaxel 175mg/m²
AC, Tq2w

Anhang: Studienblatt

Studie	OKL	KWG	PEK	SK
ABCSG 18 Zoledronic Acid Substudy: (NIS) ABCSG - 18 Addendum Amentment 6 Zoledronic Acid Substudy Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Bestimmung des Behandlungseffekts von Denosumab bei Patienten mit nicht-metastasiertem Brustkrebs, die eine Aromatasehemmer-Therapie erhalten				x
ABCSG 22 R Fragebogen QoL (Akademische Studie) Befragung im Rahmen der Erhebung zur langfristigen Lebensqualität von Brustkrebs-patientinnen registriert in ABCSG 22R				x
ABCSG 45 Phase II Studie mit Carboplatin/ Olaparib zur prä-operativen Behandlung von Patienten mit triple-negativem primärem Brustkrebs und einem positiven homologen Rekombinations-Defizit-Status.	x			
ABCSG 47 - IMpassion 030 Randomisierte adjuvante Phase III Studie für triple negative Patienten mit Anthrazyklin/Taxan-basierter Chemotherapie +/- Atezolizumab	x	x		x
ABCSG 52 - ATHENE Phase II Studie mit Atezolizumab in Kombination mit zweifacher HER2 Blockade plus Epirubicin als neoadjuvante Therapie für Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium	x			
ABCSG 53 - Taxis Tailored Axillary Surgery mit oder ohne axillärer Lymphknotendissektion mit anschließender Strahlentherapie bei Patienten mit klinisch nodal positivem Brustkrebs. Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie (TAXIS).	x	x		
ABCSG 60 – Cambria-1 Phase III Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten Therapie mit Camizestrant im Vergleich zu Standard endokriner Therapie bei Patient:Innen mit ER+/HER2- frühem Brustkrebs mit einem mittleren bis hohem Rückfallrisiko, die bereits mindestens 2 Jahre mit einer Standard endokrinen Therapie ohne Rückfall behandelt wurden.	x	x	x	x
AMEERA-5 HR positiv 1L palliativ Amcenestrant (SAR439859) Plus Palbociclib as First Line Therapy for Patients With ER (+) HER2(-) Advanced Breast Cancer	x			
APTneo Randomisierte neoadjuvante Phase III Studie für HER2-positive Patienten mit Antikörper-Chemotherapie +/- Atezolizumab	x			
Ascent 03 A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1	x			
Ascent 04 Study of sacituzumab govitecan-hzyi and pembrolizumab versus treatment of physician's choice and pembrolizumab in patients with previously untreated, locally advanced inoperable or metastatic triple-negative breast cancer.	x			
Astefania Phase III, two-arm, randomized, double-blind placebo-controlled study in participants with HER2-positive primary breast cancer who have received preoperative chemotherapy and HER2-directed therapy, including trastuzumab followed by surgery, with a finding of residual invasive disease in the breast and/or axillary lymph nodes.	x			
C-64-14/IORT 21 Gy Intraoperative Elektronenbestrahlung ohne Ganz-Brust- Bestrahlung für Mammakarzinom-Patientinnen mit "niedrigem Risiko".	x			
(Pierre Fabre) ELEANOR Extendierte Adjuvanz mit Neratinib beim HR+/HER2+ frühen Mammakarzinom nach Trastuzumab-basierter Therapie				x
JPCW – eMonarchER A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk, Node-Positive, HR+, HER2+ Early Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2- Targeted Therapy.	x			
persevERA Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus GDC-9545 und Palbociclib im Vergleich zu einer			x	

Letrozol/Palbociclib-Kombination bei Patientinnen/Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem, Her2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom - BO41843				
ReachAUT CLEE011AAT01 (NIS) Reale Evidenzsammlung von Wirksamkeitsdaten von Ribociclib der ersten Linie in Kombination mit endokriner Therapie bei Hormonrezeptor-positivem (HR +), HER2-negativem (HER2-) fortgeschrittenem Brustkrebs (aBC) in Österreich				x
Sascia Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab Govitecan bei Frauen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting.	x	x		

Anhang: DCIS/DIN



(1) G1: keine RT
G2: Risikoabwägung
G3: RT empfohlen

RF: Alter <50a, Tumorgröße > 1cm
Komedonekrosen, Resektionsrand < 2mm

(2) Bei sehr hohem Rezidivrisiko im Einzelfall zu diskutieren bei HR-Positivität

RF: (am OP-Präparat nachzubestimmen)
junges Erkrankungsalter, ausgedehnte Läsion,
G3 mit Komedonekrosen, BET

(1) Radiotherapie bei DIN (DCIS): RT verringert das Lokalrezidivrisiko nach BET um ca. 50% (von ca 20% auf 10% in 10 Jahre), bei niedrigem Risiko geringerer Benefit.

Ein Überlebensvorteil wurde bisher nicht nachgewiesen.

(vgl. Goodwin, A., et al., Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast.

Cochrane Database Syst Rev, 2013(11): p. Cd000563)

- (2) Endokrine Therapie bei DIN (DCIS): Das Risiko eines ipsi-/kontralateralen Rezidivs kann mittels adjuvanter endokriner Therapie reduziert werden (vgl. NSABP –B-24: 11% absolute Risikoreduktion für DIN/ invasives Rezidiv durch TAM bei HR positiver DIN). Der Effekt ist kleiner als der der adj. RT und zeigt ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben.
- In den aktuellen S3 LL wird in Anbetracht des relativ geringen Benefits zu einer restriktiven Indikationsstellung geraten.
- Die OP Methode (BET vs. ein-/beidseitige ME) muss bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.
- Eine endokrine Therapie darf nicht ohne nachweislich positiven HR Status (Nachbestimmung am OP Präparat!) eingeleitet werden. Neben Tamoxifen kann bei der postmenopausalen Patientin auch ein Aromatasehemmer mit vergleichbarer Wirksamkeit (vgl. IBIS II DCIS Studie) eingesetzt werden.

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
