

# Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs

Herausgegeben von der Kommission Mamma  
(vertreten durch: Wolfgang Janni)  
der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.  
in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie  
und Geburtshilfe e.V.  
sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

- ▶ **Inhaltsverzeichnis**
- ▶ **Levels of Evidence and Grades of Recommendation**
- ▶ **Abbreviations**
- ▶ **Members of the AGO Breast Commission**
- ▶ **Conflict of Interest**
- ▶ **How to Use these Slides**
- ▶ **Editor & Copyright**

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



W. Zuckschwerdt Verlag  
GmbH München

Levels of Evidence and Grades of Recommendation  
Abbreviations  
Members of the AGO Breast Committee  
Conflict of Interest  
How to Use these Slides  
Editor & Copyright

- 1) Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren
- 2) Brustkrebsrisiko und Prävention
- 3) Früherkennung und Diagnostik
- 4) Pathologie
- 5) Prognostische und prädiktive Faktoren
- 6) Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3) – ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre Narbe
- 7) Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
- 8) Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten
- 9) Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie
- 10) Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen
- 11) Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien
- 12) Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie
- 13) Adjuvante Strahlentherapie
- 14) Nebenwirkungen der Therapie
- 15) Supportive Therapie
- 16) Brustkrebs: Spezielle Situationen
- 17) Brustkrebs Nachsorge
- 18) Loko-regionäres Rezidiv
- 19) Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
- 20) Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom
- 21) Osteonkologie und Knochengesundheit
- 22) Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation
- 23) ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom
- 24) Komplementäre Therapie & „Survivorship“
- 25) Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen



# Oxford Levels of Evidence (LOE)

LOE	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis
1a	<b>Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials</b>	<b>Systematic review (with homogeneity) of inception cohort studies; clinical decision rule validated in different populations</b>
1b	<b>Individual randomised controlled trials (with narrow Confidence Interval)</b>	<b>Individual inception cohort study with <math>\geq 80\%</math> follow-up; clinical decision rule validated in a single population</b>
1c	<b>All or none</b>	<b>All or none case-series</b>
2a	<b>Systematic review (with homogeneity) of cohort studies</b>	<b>Systematic review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in randomised controlled trials</b>
2b	<b>Individual cohort study (including low quality randomised controlled trials; e.g., &lt;80% follow-up)</b>	<b>Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in a randomised controlled trials; Derivation of clinical decision rule or validated on split-sample only</b>
2c	<b>"Outcomes" Research; Ecological studies</b>	<b>"Outcomes" Research</b>
3a	<b>Systematic review (with homogeneity) of case-control studies</b>	
3b	<b>Individual Case-Control Study</b>	
4	<b>Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)</b>	<b>Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)</b>
5	<b>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"</b>	<b>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"</b>

# Oxford Grades of Recommendation (GR)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

<b>A</b>	consistent level 1 studies
<b>B</b>	consistent level 2 or 3 studies <b>or</b> extrapolations from level 1 studies
<b>C</b>	level 4 studies <b>or</b> extrapolations from level 2 or 3 studies
<b>D</b>	level 5 evidence <b>or</b> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

# AGO Grades of Recommendation

- ++** This investigation or therapeutic intervention is highly beneficial for patients, can be recommended without restriction, and should be performed.
- +** This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed.
- +/-** This investigation or therapeutic intervention has not shown benefit for patients and may be performed only in individual cases. According to current knowledge a general recommendation cannot be given.
- This investigation or therapeutic intervention can be of disadvantage for patients and might not be performed.
- This investigation or therapeutic intervention is of clear disadvantage for patients and should be avoided or omitted in any case.

# Abbreviations – I

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

10+ LN

≥ 10 tumor infiltrated axillary lymph nodes

A  
ABCSG-8  
AC  
ACR  
AD  
ADH  
adj. A  
AGO  
AH  
AI, AIs  
ALH  
A<sub>lip</sub>  
ALND  
AML  
ANC  
AP  
ARNO  
ASCO  
ATAC  
autolog LADO  
AxDiss  
BC, bc  
Bc-spec

Doxorubicin  
Austrian Breast- and Colorectal Cancer Study Group  
Doxorubicin / cyclophosphamide  
American College of Radiology  
Doxorubicin / docetaxel  
Atypical ductal hyperplasia  
Adjuvant doxorubicin  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.  
Atypical hyperplasia  
Aromatase inhibitor(s)  
Atypical lobular hyperplasia  
Liposomal doxorubicin  
Axillary lymph node dissection  
Acute myeloid leukemia  
Absolute neutrophil count  
Doxorubicin / paclitaxel  
Arimidex® versus Nolvadex® (trial on adjuvant therapy)  
American Society of Clinical Oncology  
Arimidex®, Tamoxifen Alone or in Combination Trial  
Autologous latissimus dorsi muscle flap  
Axillary dissection  
Breast cancer  
Breast cancer specific

BCS  
BCSF  
BCT  
BIG 1-98  
bilat.  
Bip TRAM  
BMD  
BMI  
BR  
BRCA  
BS-BM

Breast conserving surgery  
Breast cancer-free survival  
Breast conserving therapy  
Breast International Group  
Bilateral  
Bi-pedicled TRAM  
Bone mineral density  
Body mass index  
Breast reconstruction  
Breast cancer  
Basic score for brain metastases (*Viani GA et al. BMC Cancer. 2007;7:53*)

# Abbreviations – II

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

C	Cyclophosphamide
CA	Cancer
CAF	Cyclophosphamide / doxorubicin / 5-fluorouracil
Castr.	Castration
CB	Clinical benefit
CBC	Contralateral breast cancer
CBE	Clinical breast examination
Cc	CCNU (chemotherapy)
CC	Capsular contracture
CEA	Carcinoembryonic antigen
CEF	Cyclophosphamide / epirubicin / 5-fluorouracil
CEF 120 F	“Canadian FEC” (“Levine”): Cyclophosphamide/ <i>epirubicin 120</i> / 5-fluorouracil
CF	Cyclophosphamide / 5-fluorouracil
CGF	Cyclophosphamide / gemcitabine / 5-fluorouracil
CHF	Congestive heart failure
CHT	Chemotherapy
Circ.	Circulating
Cis / Capec	Cisplatin / capecitabine
CisG	Cisplatin / gemcitabine
CISH	Chromogenic in situ hybridization
CI	Confidence interval
CMF	Cyclophosphamide / methotrexate / 5-fluorouracil
CMFP	CMF + prednisolon
CNS	Central nervous system
CREC	Cardiac Review Evaluation Committee
CT	Computed (assisted) tomography
CTR	Control (group)
CTX	Chemotherapy
cum. Dose	Cumulative dose
CUP	Cancer of unknown primary
CYP2D6	Cytochrome peroxidase P 450 2D6

# Abbreviations – III

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

D	Docetaxel
D & C	Dilatation and curettage
D / Carbo	Docetaxel / carboplatin
DAC	Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide
DARB	Darbepoetin
DC	Docetaxel / cyclophosphamide
DCIS	Ductal carcinoma in situ
dd	Dose-dense
DepoCyt®	Liposomal cytarabine, liposomal ara-C
DFI	Disease-free interval
DFS	Disease-free survival
DI	Dose intensity
DIEP-flap	Deep inferior epigastric perforator flap
Doc + Cap	Docetaxel + capecitabine
DOX, Doxo	Doxorubicin
E2, E <sub>2</sub>	Estradiol
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	Epirubicin / cyclophosphamide
ECD	Extracellular-domain
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENT	Ear-nose-throat (otorhinolaryngologic)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Epi	Epirubicin
EPO	Erythropoetin
ER	Estrogen receptor
ErbB2	v-Erb-B2-erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 = neuro-glioblastoma-derived oncogene homolog (avian) = human epidermal growth factor receptor = c-erbB2 = HER-2/neu = HER-2
ESF	Erythropoiesis-stimulating factor
ETC	Epirubicin / paclitaxel / cyclophosphamide (dose-dense chemotherapy)
EWGBSP	European Working Group for Breast Screening Pathology



# Abbreviations – IV

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

F	5-Fluorouracil
F/U, f.-up	Follow-up
FA 60 C	“US-FAC”: 5-Fluorouracil / <i>doxorubicin 60</i> / cyclophosphamide
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy (fatigue scale)
FASG	French Adjuvant Study Group
FDG-PET / CT	(18)F2-fluoro-D-2-desoxyglucose – Positron emission tomography / in combination with computed tomography
FEA	Flat epithelial atypia
FEC	5-Fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide
FEC100	“French FEC”, (“Bonnetterre”): 5-fluorouracil / <i>epirubicin 100</i> / cyclophosphamide
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FNA / FNB / FNP	Fine needle aspiration biopsy
FSH	Follicle stimulating hormone
f-TRAM	Free TRAM-Flap
G	Gemcitabine
GABG	German Adjuvant Breast Cancer Group
GCP	Good clinical practice
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factors
GEICAM	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mamma (Spanish Breast Cancer Research Group)
GnRHa	Gonadotropin releasing hormone analogue / agonist
GnRHa + AI	Gonadotropin releasing hormone analogue + aromatase inhibitor
GOS	Goserelin (Zoladex®)
Gy	Gray
Hand-Foot-Sy.	Hand-foot-syndrome
Hb	Haemoglobine
HDCT	High dose chemotherapy
HER-2	Human epidermal growth factor receptor
high-dose / AST	High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation
HIP	Health insurance plan
HR	(Steroid) hormone receptor
HRT	Hormone replacement therapy

# Abbreviations – V

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

I/S-GAP-GRACILIS-Flap	Inferior / superior gluteal artery perforator-flap and gracilis-flap
IBC	Inflammatory breast cancer
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
ICE	Ibandronat Capecitabine Elderly
IES	International Exemestane Study
IGAP-Flap	Inferior gluteal artery perforator-flap
ICH	Immunohistochemistry
Inh.	Inhibitor
INT 0101	Intergroup study 0101
IR	Implant reconstruction
ITA	Italian Tamoxifen Anastrozole Trial
JCO	Journal of Clinical Oncology
Ki-67	Kiel-antigen 67 (proliferation marker)
KPS	Karnofsky performance score
LABC	Locally advanced breast cancer
LADO, LDF	Latissimus dorsi muscle flap
LCIS	Lobular carcinoma in situ
LDH	Lactat dehydrogenase
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone
LIN	Lobular intraepithelial neoplasia
LITT	Laser-induced thermotherapy
LN	Lobular neoplasia
Lnn.	Axillary lymph nodes
LoE / GR	Level of evidence / grade of recommendation (Oxford Centre for Evidence-based medicine)
Locoreg	Loco-regional
LRR	Loco-regional recurrence
LVEF	Left ventricular ejection fractions

# Abbreviations – VI

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

MBC	Metastatic breast cancer
MDS	Myelodysplastic syndrome
Med	Median
Menop.	Menopause
MG / MS	Mammography / breast sonography
MIB	Minimal invasive breast biopsy
Mitox	Mitoxantrone
Mo / mo	Months
mod.	Modified
MPA/MA	Medroxyprogesterone acetate / megestrole acetate
MRI	Magnetic resonance imaging
MRM	Modified radical mastectomy
MTX	Methotrexate
MUGA	Multiple-gated acquisition scan
Mx	Mastectomy, mammography
n.s., ns	Not significant
N+	Node-positive
Nab-Paclitaxel	Nanoparticle-albumin-bound-paclitaxel
NAC	Nipple-areola-complex
NBS	National Breast Screening Study (Canada)
NCI-CTC2	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
NEAT / SCTBG	National Epirubicin Adjuvant Trial / Scottish Cancer Trials Breast Group
Neg.	Negative
NMR	MRI
NSABP	National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project
NSABP B14	NSABP Breast trial 14
NSABP B17	NSABP Breast trial 17
NSABP B20	NSABP Breast trial 20
NSABP B-33	NSABP Breast trial 33
NSABP P1-trial	NSABP Prevention trial 1
NX	Vinorelbine / capecitabine
NYHA	New York Heart Association

# Abbreviations – VII

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

OAS	Ovarian ablation or suppression
OFS	Ovarian function suppression
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
OP	Operation
OR	Odds-ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
OSNA	One-step nucleic acid amplification
Oxford	Oxford Centre for Evidence-based medicine levels of evidence and grades of recommendations
P + L	Paclitaxel + lapatinib
P weekly, Pw	Paclitaxel weekly
p.o., PO	Per os
Pac + Cap	Paclitaxel + capecitabine
PAI-1	Plasminogen-activator inhibitor type I
PAP	PAP-Smear (Papanicolaou), cytologic test of the uterine cervix
PBI	Partial breast irradiation
PEG-Liposomal Doxo	Pegylated liposomal doxorubicin
PET	Positron emission tomography
PFS	Progression free survival
PgR	Progesterone receptor
PMMA	Polymethylmethacrylate
PMRT	Postmastectomy radiotherapy
Pos. Cells	Positive cells
prosp.-rand. Phase III	Prospective and randomized phase III
PS	Performance score
PST	Primary systemic therapy
Pts.	Patients

# Abbreviations – VIII

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

R0	No microscopic tumor residual
RAD	Radiotherapy
rand. Pat.	Patients randomized
RCT	Radiochemotherapy
Rec pos	Receptor positive
reg. CT + OP	Regional chemotherapy and operation
Rel. Risk	Relative risk
Reop	Re-operation
resp.	Respectively
RFA	Radiofrequency ablation
RFS	Recurrence-free survival
RPA	Recursive partitioning analysis
RR	Relative risk
RT	Radiotherapy
RT-PCR	Reverse transcriptase – polymerase chain reaction
S3	Highest level of evidence based guidelines according the Delphi-technique
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
Scottish CTPG and ICRF Breast Unit	Scottish Cancer Trials Breast Group and Imperial Cancer Research Foundation
SD	Standard deviation
SERD	Selective estrogen receptor down-regulator
SERM	Selective estrogen receptor modulator
SF	Shortening fraction
SGAP-flap	Superior gluteal artery perforator-flap
signals/nucl.	Signals per nucleus
SIRT	Selective internal radiation therapy
SN	Sentinel lymph node
SNB-	Sentinel lymph node negative (not tumor infiltrated)
SNE, SLNE	Sentinel lymph node excision
Solitary Meta.	Solitary metastasis
Sonogr.	Sonography
SPF	S-phase fraction
SSM	Skin-sparing mastectomy
supra-/infraclav	Supraclavicular, infraclavicular
SWE	Sweden

# Abbreviations – IX

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

T	Taxane
TAM	Tamoxifen
TAM + C	Tamoxifen and chemotherapy
TBP	Treatment beyond progression
TCH	Docetaxel / carboplatin and trastuzumab
TEAM	Tamoxifen exemestane multicenter trial
Ther.	Therapy
TIA	Treatment-induced amenorrhea
TLI	Thymidine labelling index
Tox.	Toxicity
TRAM	Transverse rectus abdominis muscle
TT DR	Time to distant recurrence
TTR	Time to recurrence
UK/ANZ	United Kingdom / Australia and New Zealand
uPA	Urokinase-type plasminogen activator
Upper GI	Upper gastro-intestinal
US	Ultrasound
VAB	Vacuum-assisted breast biopsy
VAT	Video-assisted thoracoscopy
VATS	Video-assisted thoracical surgery
Vc	Vincristine
VNPI	Van Nuys Prognostic Index
Vomit.	Vomiting
WBI	Whole breast irradiation
WHO	World Health Organization
Wks	Weeks
XRT	Radiotherapy
Yrs.	Years
ZEBRA	Zoladex® Early Breast Cancer Research Association



# Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

## Members of the AGO Breast Committee

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Members of the Breast Committee 1

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

- **Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Frankfurt**
- **Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut**
- **PD Dr. Joachim Bischoff, Dessau**
- **Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin**
- **Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg**
- **Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim**
- **Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen**
- **Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf**
- **PD Dr. Nikos Fersis, Bayreuth**
- **Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld**
- **Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock**
- **Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth**
- **Prof. Dr. Nadia Harbeck, München**
- **Prof. Dr. Jens Huober, Ulm**
- **Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach**
- **Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm**
- **Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover (DGP)**
- **Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen**
- **PD Dr. Sherko Kümmel, Essen**
- **PD Dr. Cornelia Liedtke, Lübeck**
- **Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg / Frankfurt**
- **Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover**



# Members of the Breast Committee 2

- **Prof. Dr. Michael Lux, Erlangen**
- **Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel**
- **Prof. Dr. Gunter von Minckwitz,  
Neu-Isenburg / Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt**
- **Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg**
- **Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle,  
Frankfurt**
- **Prof. Dr. Christoph Mundhenke,  
Kiel**
- **Prof. Dr. Ulrike Nitz,  
Mönchengladbach**
- **Dr. Mahdi Rezai, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Achim Rody,  
Lübeck**
- **Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg**
- **Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz**
- **Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln**
- **Prof. Dr. Andreas Schneeweiss,  
Heidelberg (AIO)**
- **Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg**
- **Prof. Dr. H. Peter Sinn, Heidelberg  
(Pathologie)**
- **Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt**
- **Prof. Dr. Erich F. Solomayer, Homburg**
- **Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen**
- **PD Dr. Marc Thill, Frankfurt**
- **Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle**
- **Prof. Dr. Michael Untch, Berlin**
- **Prof. Dr. Frederik Wenz, Mannheim**
- **PD Dr. Isabell Witzel, Hamburg**

# Previous Members of the Breast Committee

- **Prof. Dr. Werner Audretsch, Düsseldorf**
- **Dr. Michael Böhme, Magdeburg**
- **Prof. Dr. Dr. Serban D. Costa, Magdeburg**
- **PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg**
- **Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring, Bonn**
- **Dr. Georg Heinrich, Fürstenwalde**
- **Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel (DKH)**
- **Dr. H. Junkermann, Bremen**
- **Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt**
- **Prof. Dr. M. Kiechle, München**
- **Dr. Björn Lisboa, Hamburg**
- **PD Dr. Carsten Oberhoff, Essen**
- **Prof. Dr. Gerhard Schaller, München**
- **Prof. Dr. H. Seegenschmiedt, Essen**
- **Prof. Dr. W. Simon, Stuttgart**
- **Prof. Dr. Rainer Souchon, Berlin**

# Potential Conflict of Interest (COI)

- **The members of the editing committee of these guidelines are specialists in diagnosis, treatment, and research in breast cancer. Most of the members therefore have cooperations with industry. Thus, potential conflict of interest cannot be excluded.**
- **In order to minimize potential bias within the statements we followed the pre-defined rules:**
  - **These guidelines are strictly based on available evidence from the scientific literature.**
  - **The chapters of each edition were prepared by annually alternating teams of authors.**
  - **Each statement and the correspondent AGO-recommendations were thoroughly discussed within the entire group and accepted by majority decisions.**
  - **Each member of the editing committee is required to submit a written declaration of his/her conflicts of interests to an elected internal COI committee on an annual basis.**
  - **Members who do not submit a COI declaration may not participate in the guideline preparation.**

# Potential Conflicts of Interest (COI) 2016-2017

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

All members of the AGO Breast Committee have submitted their COI report for the past year. Members of the AGO Breast Committee indicated that they have received support (e.g. research funding, lecture or consulting honoraria etc.) from the following commercial entities:

**4sigma, ABBVIE, Agendia, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BionNTech, Celgene, Chugai, Cook Medical, Daiichi-Sankyo, DIZG, Eisai, Elekta, GBG Forschungs GmbH, Gedeon Richter, Genomic Health, Glaxo Smith Kline, Hexal, HMO Ag Health Management, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, MCI Deutschland, Medac, Medtronic, MSD, Myriad, Nanostring, Nektar Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, pfm Medical, Pharma Mar, Pierre-Fabre, Pillipps, PUMA, Riemser Pharma, Roche, RTI Surgical, Samsung, Sandoz, Sanofi-Aventis, Sividon, TEVA, Zeiss.**

The Committee did not consider any of the reported support to represent a conflict of interest that would preclude participation in AGO Breast Committee discussions or voting.

# How to Use these Slides

- **The AGO Breast Committee encourages everyone to use these slides for his or her own information, improvement of patient care, medical education, presentations, and publications.**
- **For presentations, the slides should only be used in their original version and layout, e.g. by using a PDF-copy of each slide. The AGO-signet ("logo") should not be modified or erased. Extracting single phrases or parts of the slides may change the guideline content and is therefore not allowed.**
- **The following citation needs to be used: "AGO Breast Committee. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2017.* [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)"**
- **Prior to any print media or electronic publication (except for oral presentations), the corresponding tables or figures have to be submitted to the chairman of the AGO Breast Committee in order to obtain written permission (currently at [wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de](mailto:wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de)).**
- **Further commercial distribution of the whole set of slides is only possible via W. Zuckschwerdt Verlag (for contact: [post@zuckschwerdtverlag.de](mailto:post@zuckschwerdtverlag.de)).**
- **A summary of the slides is available as publication in the journal „Breast Care“**  
**AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2017 Liedtke C., Thill M., Jackisch C., Thomssen C., Müller V., Janni W., on behalf of the AGO Breast Committee Breast Care 2017;12: 172–183 (DOI:10.1159/000477575)**  
**AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2017 Thill M., Liedtke C., Solomayer E.-F., Müller V., Janni W., Schmidt M., on behalf of the AGO Breast Committee Breast Care 2017;12: 184–191 (DOI:10.1159/000477576)**

# Editor & Copyright

## Kommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**Address for correspondence:** Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Janni  
Frauenklinik, Dpt. Obst&Gyn  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43  
D-89075 Ulm  
Tel. +49 731 500 58 500  
Fax +49 731 500 58 502  
[wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de](mailto:wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de)  
**Editorial Assistance:** Dr. Kristina Ernst

# Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

◀ START

# Prävention

© AGO e. V.  
in der DGGG e. V.  
sowie  
in der DKG e. V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Version 2011:**  
**Gerber / Thomssen**
- **Versionen 2012–16:**  
**Dall / Diel / Gerber / Maass / Mundhenke**
- **Version 2017:**  
**Mundhenke / von Minckwitz**



# Nicht-modifizierbare Risikofaktoren für Brustkrebs



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Höheres Alter**
- **Genetisches Risiko**
- **Familiäre Krebsanamnese**
- **Persönliche Brustanamnese**
  - Nicht-proliferative Läsionen
  - Proliferative Läsionen +/- Atypien
  - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
  - Brustkrebs (DCIS, InvBC)
- **Brustdichte**
- **Thoraxbestrahlung**
- **Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens**

frühe Menarche, späte Menopause, mütterl. SS-Faktoren (z.B. Präeklampsie (Risikored.), Gestationsdiabetes und geringe phys. Aktivität während der SS (Risikoerhöhung))

## Sozial definierte Risikofaktoren

- **Geringe Geburtenzahl oder keine Schwangerschaft**
- **Höheres Alter bei erster Geburt**

# Modifizierbare Risikofaktoren für Brustkrebs

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Wenig Stillen**
- **BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)**
- **Typ II Diabetes mellitus**
- **Nahrungszusammensetzung**
- **Hormontherapie**
  - **Kürzlicher oraler Kontrazeptivagebrauch**
  - **Hormontherapie (Östrogen/Gestagen-Kombination) in der Postmenopause**
- **Alkoholabusus**
- **Nikotin**
- **Schlafmangel (Nacht / Schichtarbeit)**
- **Verminderte körperliche Aktivität**
- **Chem. Noxen während der fetalen und frühkindl. Entwicklung (DES, Polyfluoroalkyl)**
  - Bisher gibt es keine Evidenz für eine Korrelation zwischen Aluminium-enthaltenden Deodorants und Brustkrebsrisiko
  - Bisher gibt es keine Evidenz für die Glyphosat-Herbizid-Anwendung und eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos

# Hoher Anteil postmenopausaler Mamma-Ca durch Lifestyle-Faktoren



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Populations-spezifische Fraktionen (PAFs) von veränderbaren Risikofaktoren

**Risikofaktoren: Adipositas, physische Inaktivität, Alkohol, Ballaststoff-arme Ernährung, Rauchen**

**Ergebnisse: retrospektive Kohortenstudie (Netherlands Cancer Registry)**

2000: Subpopulationen von Frauen, inaktive, Alkoholkonsumenten, Raucher etc.  
2010: Brustkrebsinzidenz im Vgl. zur Hintergrundinzidenz in diesen Subgruppen

25.7 % der postmenopausalen MaCa-Fälle in den Niederlanden  
im Jahr 2010 sind verursacht durch ungesunde Lifestyle-Faktoren

- 8.8% bei Adipositas
- 6.6% bei Alkoholkonsum
- 5.5% bei körperlicher Inaktivität
- 3.2.% bei ballaststoffarmer Ernährung
- 4.6% bei Rauchern

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

van Germert et al., Int J Cancer 2015; 152: 155-162

# Sekundäre Prävention, Lifestyle und TNBC Subgruppe



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## TNBC Subgruppe:

n = 518 Pat., Populations-basierte prospektive Kohortenstudie, FU 9.1 J.

Faktor:	Rezidivrisiko
Phys. Aktivität	HR 0.58 (0.39-0.86)
BMI	keine Unterschiede

**Bao et al., Epidemiology 2015, 26:909-16**

# Sekundäre Prävention, Lifestyle und ER-positive Subgruppe



## ER-positive Subgruppe:

n = 6295 Pat., prospektive Pool-Studie, 5 J. nach Diagnose

keine Gewichtsänd.	HR 1.00
≥ 10% Zunahme	HR 1.24 (1.00-1.53)
BMI 30-34.99	HR 1.40 (1.05-1.86)
BMI >35	HR 1.41 (1.02-1.62)
kein Alkohol	HR 1.00
täglich Alkohol	HR 1.28 (1.091-1.62)
phys. Aktivität	
kein Sport	HR 1.00
< 17.4 MET-h/wk	HR 0.81 (0.71-0.93)
≥ 17.4 MET-h/wk	HR 0.71 (0.61-0.82)

Nechuta et al., Int J Cancer, DOI 10.1002 (Epub ahead of print)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Präventiver Einfluss durch das Reproduktionsverhalten

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR
➤ <b>Geburt(en)</b>	<b>2b B</b>
➤ <b>Anzahl der Schwangerschaften</b>	<b>2b B</b>
➤ <b>Erste ausgetragene Schwangerschaft ≤ 30 Jahre</b>	<b>2b B</b>
➤ <b>Stillen</b> (schützt, wenn Gesamtstilldauer > 1,5–2 Jahre)	<b>3a B</b>

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Gewicht / Glucosestoffwechsel

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5 – 25 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Prämenopausal</b>	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Postmenopausal</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus (Reduktion der Brustkrebsinzidenz und -mortalität)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung*</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Nahrungszusammensetzung</b>			
➤ <b>Fettreduzierte Nahrung (ungesättigte &gt; gesättigte Fettsäuren)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Verminderter Konsum an rotem Fleisch</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Ergänzung von Vitaminen, Mineralien Spurenelem.</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Vitamin-D-Substitution zur Prävention</b>	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Gemüse / Obst</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-**</b>
➤ <b>Phytoöstrogene / Soja</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Ballaststoffreiche Ernährung</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Vegetarische Diät (keine Risikoreduktion)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Vegane Diät (keine signifikante Risikoreduktion)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

\*s. Empfehlungen der Dt. Gesellschaft f. Ernährung (DGE)

\*\*Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung



# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Alkohol

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko**

**2b B**

**Insbesondere für**

- **ER+/PgR+ Tumoren**
- **Invasiv lobuläre Tumoren**

**2b B**

**2b B**

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Rauchen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Frauen, die nie geraucht haben, haben ein verringertes Lebenszeitrisiko für einen Brustkrebs (~ 15-24% Reduktion)** **2a B ++**
- **Junge Frauen haben ein 60% höheres Risiko für ein Mammakarzinom, wenn sie > 10 Jahre vor der Geburt des ersten Kindes geraucht haben (vs. Nichtraucherinnen)**

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

Oxford / AGO

LoE / GR

---

2a<sup>(-)</sup> B ++

## ➤ Körperliche Aktivität

**Metabolisches Equivalent zu 3–5 Std.**

**Spaziergänge pro Woche mit**

**moderater Schrittgeschwindigkeit**

# Prävention durch Lifestyle-Faktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## ➤ Vermeidung von Hormon- therapie in der Postmenopause

- Vermeidung von Östrogen-/Gestagen-Kombinat. **1b A +**
- Vermeidung von alleiniger Östrogentherapie  
(kein erhöhtes, evt. sogar verringertes Brustkrebsrisiko  
bei alleiniger Östrogentherapie, aber erhöhtes EM Ca Risiko) **1b A +/-**

# Prävention: Hormone in der Postmenopause

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>N</b>	<b>MC-RR(95%CI)</b>	<b>Weitere Aussagen</b>
<b>WHI</b> WHI: JAMA 2002	<b>~ 27 000</b>	<b>1.3</b> (1,0-1,6)	1,3 (1,1-1,6) koronare Events 1,4 (1,1-1,9) Schlaganfälle 2,1 (1,4-3,3) Lungenembolien 2,1 (1,5-2,9) Thrombosen
<b>HERS</b> Hulley S: JAMA 2002	<b>I 2763</b> RCT, med. 4.1 J <b>II 2321</b> open-label, 2.7J	<b>1.2</b> (0.95-1.5)	Med. Alter 67 J keine sekundäre Prävention Newkg. wie WHI + Cholezystektomien ↗
<b>Million Women</b> Beral V: Lancet 2003	<b>1.084 110</b> ~ 50% HRT 4.1 J. follow-up	<b>1.66</b> (1.6-1.8)	EPC > E Art der Anwendung egal Einnahmedauer > 5 Jahre Tibolon RR 1.45 (1.2-1.7)
<b>EPIC</b> Int J Cancer 2010	<b>1.153 747</b> person-years	<b>1.4 (1.2-1.6) 1.8</b> (1.4-2.2)	E-Mono EPC > E
<b>Metaanalyse</b> Nelson HD: JAMA 2002	<b>16 Studien</b>	<b>1.21-1.40</b>	Newkg. wie WHI +

# Prävention

## Hormonsubstitution bei postmenopausalen Patienten

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>N</b>	<b>MC-RR(95%CI)</b>	<b>Weitere Aussagen</b>
<b>CLEAR-study (NSW)</b>	<b>1236 BC cases</b>	2.09 (1,57-2.78)	bei laufender Einnahme
<b>Case-Control-Study, retrospect. Australia</b>		1.03 (0.82-1.28)	frühere Einnahme
		2.62 (1.56-4.38)	E/P Kombination
		1.80 (1.21-2.68)	E Monosubstitution

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Orale Kontrazeption (OC)

Oxford  
LoE

---

1a

- **Insgesamt erhöht die OC das Risiko für Mamakarzinom nicht**
- **Risiko für Mammakarzinom evtl. leicht erhöht, Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinom wird erniedrigt**

1a(-)



# Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Brustkrebsrisiko und Prävention

◀ START

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



# Brustkrebsrisiko und Prävention

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2003–2016:**  
**Schmutzler with Albert / Blohmer / Fehm /  
Kiechle / Maass / Mundhenke / Rody /  
Schmidt / Stickeler / Thomssen**
  
- **Version 2017:**  
**Schmutzler / Fasching**

# Allgemeine Prinzipien in der Prävention

- **Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs sind Ratsuchende und nicht Patientinnen.**
- **Dem Angebot präventiver Maßnahmen geht eine umfassende und ausführliche Beratung mit Nutzen/Risikoabwägung voraus.**
- **Das Nichtschadensprinzip steht dabei im Vordergrund.**

*(Primum nil nocere)*

# Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

**Oxford LOE: 2b**

**GR: B**

**AGO: ++**

## Familien mit (je aus einer Familienseite)\*

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51. Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs

## Empfohlene Kriterien mit einer Mutationsnachweisrate <10% im höheren Lebensalter

- eigene Erkrankung mit tripel negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahren
- eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom

\*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von ca. 25.000 Familien, getestet bis 2015; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei ≥10 %

Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden.

# Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)\*

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

8350379533 Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS)

Name der Patientin: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl <small>(Bitte ankreuzen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (incl.)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Vätern/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder</b>	<b>A</b> <input type="text"/>		
B. Weitere mütterliche Linie	Anzahl <small>(Bitte ankreuzen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe weitere mütterliche Linie</b>	<b>B</b> <input type="text"/>		
C. weitere väterliche Linie	Anzahl <small>(Bitte ankreuzen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe weitere väterliche Linie</b>	<b>C</b> <input type="text"/>		
<b>D. Der höhere Wert aus B und C</b>	<b>D</b> <input type="text"/>		
<b>E. Summe aus A und D = Risiko-Score</b>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7 <b>A+D</b> <input type="text"/>		

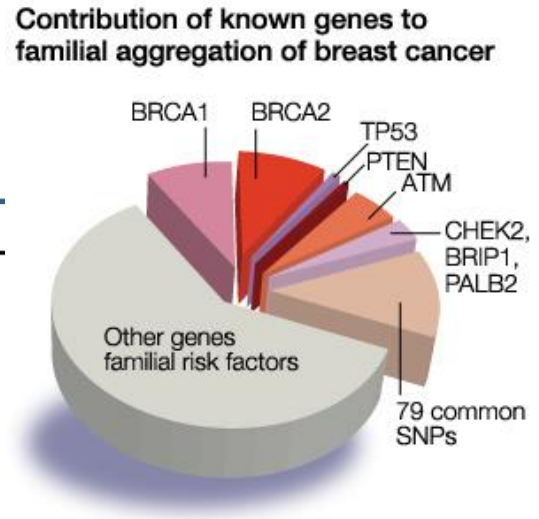
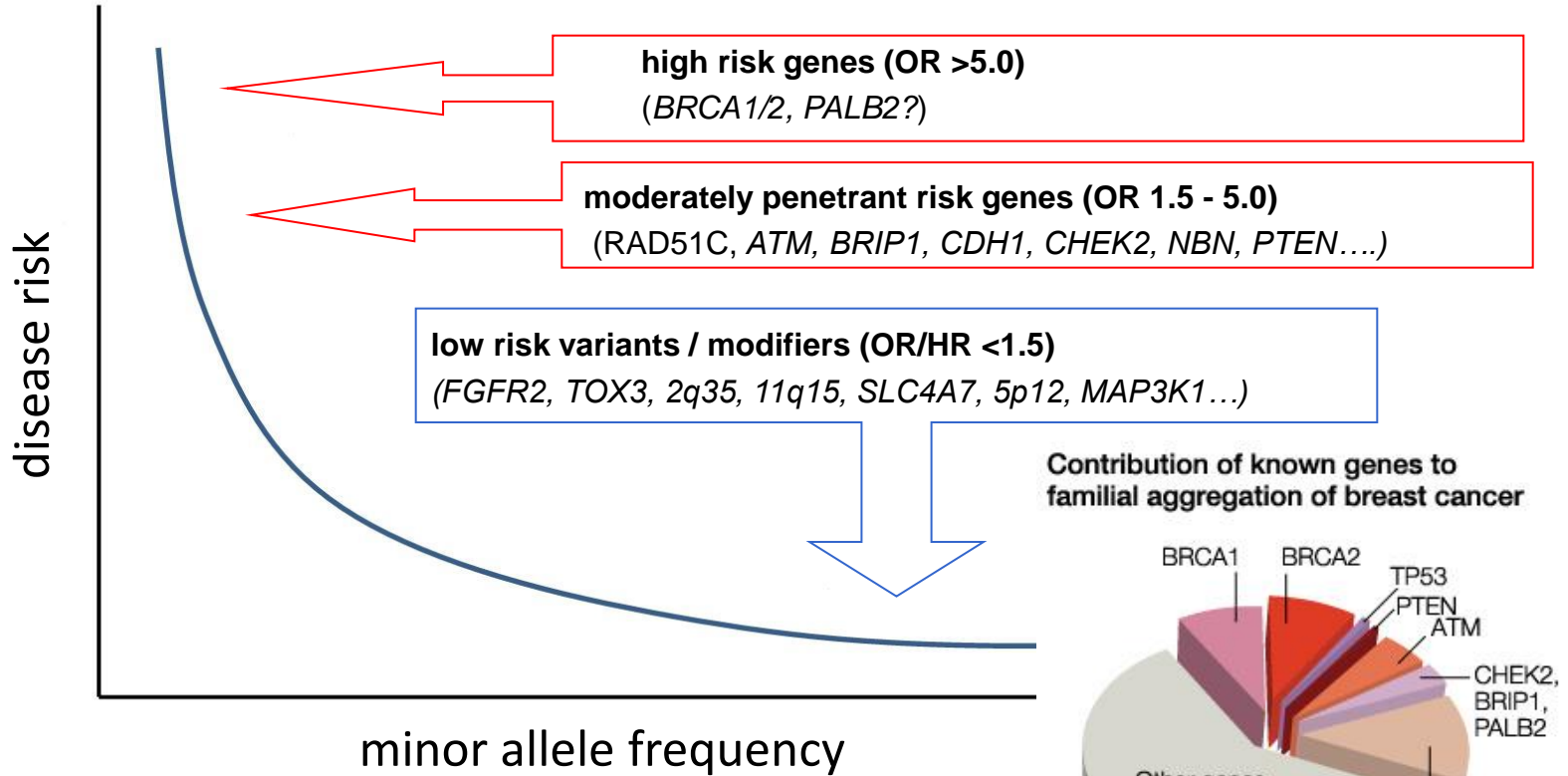
Version: 06. Januar 2016 (© Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs)

www.ago-online.de

\*online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC, [http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche\\_Belastung\\_V2016-01-06.pdf](http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf)

# Stand der Forschung: Oligogenetischer Erbgang und genetische Heterogenität

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D



# Brustkrebsrisikogene mit hohem\* Erkrankungsrisiko

Beurteilt werden nur Gene mit einer Mutationsfrequenz von mindestens 0,5% in Brustkrebspopulationen.

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ BRCA1, BRCA2	2a	A	++
➤ PALB2	3a	B	+/-
➤ ATM**	3a	C	-
➤ CHEK2**	3a	C	-

\* BRCA1/2 sind Gene mit hohem Risiko. Des Weiteren gibt es Gene mit mittlerer und geringer Risikoerhöhung.

\*\*Diese Gene werden aufgrund der momentanen Datenlage als moderate Risikogene eingestuft.

**Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.**

# Nicht BRCA-assoziierte erbliche Krebs syndrome mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

Syndrome	Gene Alteration	Lifetime Risk BC
Li Fraumeni	p53	~ 50 % <sup>1</sup>
Cowden	PTEN	~ 25 % <sup>2</sup>
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	CDH1	~40-50 % (lobular) <sup>3</sup>
Peutz-Jeghers Syndrome	STK11/ LKB1	~45-50 % <sup>4</sup> Ovary: ~20 % Cervix: ~10 % Uterus: ~10 %
Lynch	mismatch repair MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	up to twofold increased risk compared to general population <sup>5</sup> Endometrial: ~ 25-60 % Ovary: up to 25 %
Ataxia telangiectasia (AT-Syndrome)	ATM	20-40 % <sup>6</sup>
Franconi Anämie	RAD51C / D PALB2	Ovary: ~ 10 % <sup>7,8</sup> > 30 % <sup>9</sup>
Nijmegen-Breakage Syndrome	NBN	20-30 % <sup>10,11</sup> for slavic founder mutation 657del5

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1

www.ago-online.de

Further  
Information

References

**Empfehlung: genetische Beratung: GCP**

# Klinisch nicht validierte Brustkrebs-Genpanels

## BROCA 40 gene panel ([cross-cancer](http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA), <http://www.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA>)

APC  
ATM  
ATR  
BAP1  
BARD1  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CDK4  
CDKN2A  
CHEK1  
CHEK2  
EPCAM  
FAM175A  
GALNT12  
GEN1  
GREM1  
HOXB13  
MLH1  
MRE11A  
MSH2  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
PALB2  
PMS2  
PRSS1  
PTEN  
RAD50  
RAD51  
RAD51C  
RAD51D  
RET  
SMAD4  
STK11  
TP53  
TP53BP1  
VHL  
XRCC2

## AMBRY Genetics BreastNext (16 genes) <http://www.amrygen.com/tests/breastnext>

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
MRE11A  
MUTYH  
NBN  
PALB2  
PTEN  
RAD50  
RAD51C  
STK11  
TP53

## CEGAT CAN02: Brust- und Ovarialkarzom (30 genes) [http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen\\_171.html](http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_171.html)

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
EPCAM  
FANCA  
FANCC  
FANCD2  
FANCE  
FANCF  
FANGC  
MEN1  
MLH1  
MRE11A  
MSH2  
MSH3  
MSH6  
NBN  
PALB2  
PMS1  
PMS2  
PTCH1  
PTEN  
RAD50  
RAD51C  
STK11  
TP53

## TruSight™ Cancer (Illumina) [http://res.illumina.com/documents/products/products%5Cdatabasesheet\\_trusight\\_cancer.pdf](http://res.illumina.com/documents/products/products%5Cdatabases%5Cdatabasesheet_trusight_cancer.pdf)

AIP  
ALK  
APC  
ATM  
BAP1  
BLM  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
BUB1B  
CDC73  
CDH1  
CDK4  
CDKN1C  
CDKN2A  
CEBPA  
CEP57  
CHEK2  
CYLD  
DDB2  
DICER1  
DIS3L2  
EGFR  
EPCAM  
ERCC2  
ERCC3  
ERCC4  
ERCC5  
EXT1  
EXT2  
EZH2  
FANCA  
FANCB  
FANCC  
FANCD2  
FANCE  
FANCF  
FANGC  
FANCI  
FANCL  
FANCM  
FH  
FLCN  
GATA2  
GPC3  
HNF1A

HRAS  
KIT  
MAX  
MEN1  
MET  
MLH1  
MSH2  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
NF1  
NF2  
NSD1  
PALB2  
PHOX2B  
PMS1  
PMS2  
PRF1  
PRKAR1A  
PTCH1  
PTEN  
RAD51C  
RAD51D  
RB1  
RECQL4  
RET  
RHBDF2  
RUNX1  
SBDS  
SDHAF2  
SDHB  
SDHC  
SDHD  
SLX4  
SMAD4  
SMARCB1  
STK11  
SUFU  
TMEM127  
TP53  
TSC1  
TSC2  
VHL  
WRN  
WT1  
XPA  
XPC

## CENTOGENE BC/OC panel (16 genes) <https://www.centogene.com/centogene>

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
MRE11A  
MSH6  
NBN  
PALB2  
PTEN  
RAD51  
RAD51C  
STK11  
TP53

## MYRIAD myRISK Panel (25 genes)

APC  
ATM  
BARD1  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CDK4  
CDKN2A  
CHEK2  
EPCAM  
MLH1  
MSH2  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
PALB2  
PMS2  
PTEN  
RAD51C  
RAD51D  
SMAD4  
STK11  
TP53



# TruRisk<sup>®</sup> BC/OC Genpanel (34 Gene) des Dt. Konsortiums

<b>ATM</b> <i>core gene</i>	<b>BRCA1</b> <i>core gene</i>	<b>BRCA2</b> <i>core gene</i>	<b>CDH1</b> <i>core gene</i>	<b>CHEK2</b> <i>core gene</i>	<b>NBN</b> <i>core gene</i>	<b>PALB2</b> <i>core gene</i>	<b>RAD51C</b> <i>core gene</i>
<b>RAD51D</b> <i>core gene</i>	<b>TP53</b> <i>core gene</i>	<b>MLH1</b> <i>Lynch syndrome</i>	<b>MSH2</b> <i>Lynch syndrome</i>	<b>MSH6</b> <i>Lynch syndrome</i>	<b>PMS2</b> <i>Lynch syndrome</i>	<b>EPCAM</b> <i>Lynch syndrome</i>	<b>19 weitere Forschungsgene</b>

Genselektion:            **10 BC/OC 'Kerngene'** (Daten zur Risikoerhöhung)  
                                  **5 HNPCC Gene**  
                                  **19 BC/OC wiss. Gene** (Validierung im Konsortium)

## Strategie:

- **Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

Further  
Information

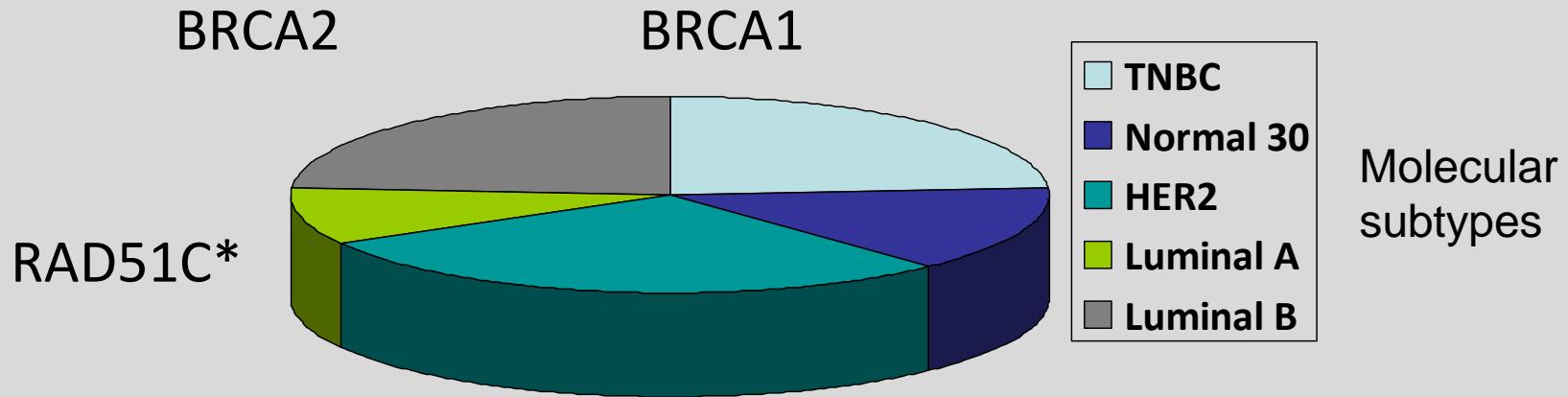
References

# Klinische Implikationen:

## Genotyp/Phenotyp-Korrelation

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D



\*Meindl et al. Nat. Genet 2010

Gevensleben et al. 2014

- Der Genotyp determiniert nicht nur die Erkrankungspenetranz, sondern auch den klinischen Phänotyp und den Krankheitsverlauf

# Genetisch definierte Subtypen sind distinkte Tumorentitäten

Distinkte genetische Subtypen weisen distinkte klinische Merkmale auf. Daher sollten vor der Einführung klinischer Maßnahmen folgende Fragen geklärt werden:

- Krankheitspenetranz?
- Histologische Charakteristika?
- Sensitivität der Screening-Verfahrens?
- Besseres Überleben bei früher Diagnosestellung?
- Natürlicher Krankheitsverlauf?
- Ansprechen auf Antitumorthherapie?

➔ **Genotyp-Phenotyp-Korrelationen müssen bekannt sein**

# VUS: Probleme und Fragen

- „Eine **Variante unklarer Signifikanz (VUS)** ist eine genetische Variante, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)
- Die meisten VUS sind selten ( $\leq 3$ ,  $>80\%$ )
- Es sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, e.g. Spleißanalysen, funktionelle Analysen, Segregationsanalysen, co-occurrence Analysen, große Fall/Kontrollstudien
- *in silico* Vorhersageprogramme (e.g. PolyPhen2, SIFT, Mutation taster) sind für die klinische Entscheidungsfindung nicht adäquat bzw. nicht ausreichend
- Die Klassifikation der Sequenzvarianten sollte entsprechend der IARC Klassifikation erfolgen
- Die VUS Klassifikation und klinische Entscheidungsfindung sind bisher nicht standardisiert

# Klassifikation der Varianten nach IARC (Plon et al., Human Mutation, 2008)



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1

Proposed Classification System for Sequence Variants Identified  
by Genetic Testing

Class	Description	Probability of being pathogenic
5	Definitely pathogenic	> 0.99
4	Likely pathogenic	0.95-0.99
3	Uncertain	0.05-0.949
2	Likely not pathogenic or of little clinical significance	0.001-0.049
1	Not pathogenic or of no clinical significance	< 0.001

**Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

Further Information

References

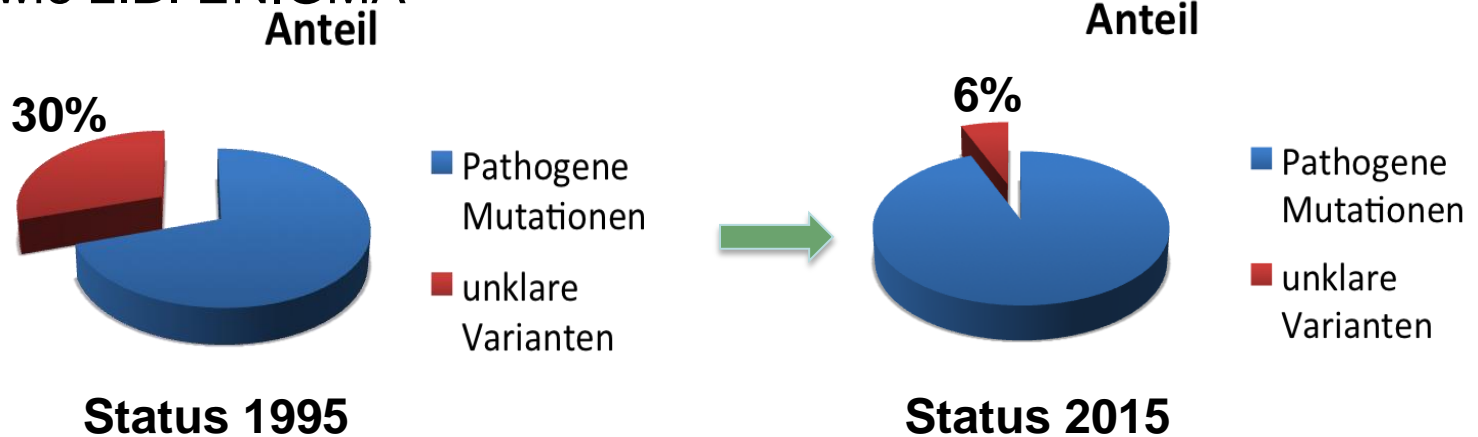
**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten

erfordert weitere Informationen und Analysen, z.B.

- Ko-aufretens Daten von großen Datenbanken
- Segregationsanalysen
- Funktionsanalysen etc.

Sollten zusammengeführt werden in großen Studiengruppen wie z.B. ENIGMA



**Verbesserung der IARC Klasse 3 Klassifikation in der Deutschen Population durch das Dt. Konsortium**

# Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver oder diagnostischer genetischer Marker

- Das Risikokollektiv ist durch klinisch-anamnestische Risikokriterien eindeutig identifizierbar
- Der positive prädiktive Wert der Risikokriterien im Hinblick auf das Vorliegen des genetische Risikofaktors ist bekannt
- Der Schwellenwert für eine genetische Testung ist in einem transparenten Konsensusprozess festgelegt worden
- Der genetische Test ist valide und reliabel
- Ein Spektrumbias wurde ausgeschlossen bzw. definiert
- Es existiert eine klinische Präventionsstrategie, die zur Mortalitätsreduktion durch Früherkennung oder Verhütung im Risikokollektiv führt

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

Further  
Information

References

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Acc. to the position paper on risk-adjusted early detection of cancer of the German National Cancer Plan developed under the Federal Ministry of Health  
<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/querschnittsthema-risiko-adaptierte-krebsfrueherkennung.html>

# Gegenwärtige klin. Bedeutung weiterer Risikogene



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Weitere moderate und niedrig penetrante Gene und Allele werden vermutlich durch einen oligo- oder polygenen Erbgang übertragen**

**Moderate Risikogene sind selten mutiert und scheinen mit spezifischen Tumorsubtypen assoziiert zu sein**

**Niedrigrisikovarianten erhöhen das Risiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, sodass die Analyse eines Panels zukünftig von klinischer Relevanz werden kann.**

**Derzeit sollten moderate und niedrig penetrante Gene und Allele daher nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien wie der des deutschen Konsortiums untersucht werden.**

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Genetische Analyse von moderaten Risikogenen e.g. Genpanel</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Genet. Analyse von Niedrigrisikoallelen</b>	<b>3b</b>	<b>D</b>	<b>--</b>
➤ <b>Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>



# Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

Oxford / AGO

LoE / GR

---

GCP C ++

- **Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes**
- **Berücksichtigung des Medizinproduktegesetzes, e.g. Risikokalkulation mittels Software-Programmen erfordert ein professionelles Training und Erfahrung**
- **Kommunikation absoluter Risiken in einem überschaubaren Zeitraum**
- **Kommunikation konkurrierender Risiken, e.g. Rezidiv- und Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen**
- **Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen**

# Definition von Frauen mit moderatem und hohem Erkrankungsrisiko

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Oxford / AGO LOE / GR

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mutation in den Genen BRCA1, BRCA2</b></li> </ul>  | <p><b>1a</b>      <b>A</b>      <b>++</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Erhöhtes Risiko (Mutationsrisiko <math>\geq 10\%</math> ODER Heterozygotenrisiko <math>\geq 20\%</math> ODER verbleibendes Lebenszeitrisiko <math>\geq 30\%</math>) mit einem validierten Berechnungs-Algorithmus</b></li> </ul> | <p><b>2b</b>      <b>B</b>      <b>+</b></p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Radiatio der Brustwand (z.B. M. Hodgkin)</b></li> </ul>  | <p><b>2a</b>      <b>B</b>      <b>++</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>*Cave/Problem: Aktuelle Risikoprädiktionsprogramme sind möglicherweise nicht ausreichend validiert.</b></li> </ul>   |   |

# Multimodales Früherkennungsprogramm bei Frauen mit BRCA1/2 Mutation\*

Oxford / AGO  
LOE / GR

## ➤ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm

### ➤ Zum Nachweis früher Tumorstadien

2a B ++

- |                              |            |              |
|------------------------------|------------|--------------|
| ➤ Ärztliche Tastuntersuchung | >=25 Jahre | halbjährlich |
| ➤ Ultraschall                | >=25 Jahre | halbjährlich |
| ➤ Mammographie               | >=40 Jahre | 1-2jährlich  |
| ➤ Kernspintomographie        | >=25 Jahre | jährlich     |

### ➤ Zur Verbesserung des metastasenfremen Überlebens

3a B +

\*Die Früherkennung sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

# Multimodales Nachsorgeprogramm für das kontralaterale Mammakarzinom bei Frauen mit BRCA1/2 Mutation nach primärer Mammakarzinom-Erkrankung\*

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm**
- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ Ärztliche Tastuntersuchung	>=25 Jahre		halbjährlich
➤ Ultraschall	>=25 Jahre		halbjährlich
➤ Mammographie	>=40 Jahre		1-2jährlich
➤ Kernspintomographie	>=25 Jahre		jährlich
- **Zur Mortalitätsreduktion**

	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+/-*</b>
--	----------	----------	-------------

\*Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Früherkennungsprogramm für Männer mit BRCA Mutationen\*

**BRCA1 Mutationsträger haben ein nahezu normales Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und ein 1.8-4.5-faches Risiko für ein Prostatakarzinom  $\leq 65y$ .**

**BRCA2 Mutationsträger haben ein 5-7% Lebenszeitrisiko für Brustkrebs und ein 2,5- bis 8,6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom  $\leq 65y$ .**

**Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm**

➤ **Für Brustkrebsprävention:**

**Selbstuntersuchung und Watchful waiting**

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

**5 D +**

➤ **Für Prostatakarzinomprävention:**

**Studienbeteiligung möglich**

**3b C +**

\*Das Früherkennungsprogramm sollte an den Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) oder kooperierenden Zentren durchgeführt werden.

\*Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

# Modifizierte Früherkennungsprogramm bei Frauen aus BRCA-neg. Familien mit erhöhtem Risiko oder Überlebenden nach Morbus Hodgkin

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Rationale:

- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Mantelfeldbestrahlung wegen Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter (8-18 Jahre)
- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen aus BRCA-negativen Risikofamilien, welches jedoch niedriger ist als für Frauen aus BRCA-positiven Familien
- Überweisung an die Zentren des GC-HBOC oder kooperierende Zentren zur Evaluation der Früherkennung und des Follow-up

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

Further  
Information

References

# Chirurgische Prävention

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Eine sekundär prophylaktische unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert**

**2a**      **B**    **+\***

# Chirurgische Prävention bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)**
  - Reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität
  - Reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
  - Reduziert die Gesamtmortalität

**2c B ++\***
  
- **Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)**
  - Reduziert die Brustkrebsinzidenz

**2c B +\***

**Die PBSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen**  
**Die Ablate nach PBM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen**



# Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten BRCA1/2 Mutation Trägerinnen



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Bilaterale Salpingo-Oophorectomy (RR-BSO)</b> reduziert OvCa Inzidenz und Mortalität reduziert Brustkrebsmortalität reduziert Gesamtmortalität (gegensätzlich Ergebnisse bezgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)</li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Kontralaterale Mastektomie (PBM)*</b> reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität</li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Tamoxifen (reduziert kontralat. BrCa inzidenz)</b></li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Indikationsstellung für PBM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen</b></li> </ul>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++*</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, **Studienteilnahme empfohlen**

# Improved Overall Survival After Contralateral Risk-reducing Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers

**Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.**

**Heemskerk-Gerritsen BA1, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C.**

**Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032. Epub 2014 Jul 8.**

**See table 3: Efficacy of contralateral risk-reducing mastectomy on overall survival**

We conclude that CRRM is associated with improved overall survival in BRCA1/2 mutation carriers with a history of PBC. Further research is warranted to develop a model based on age at diagnosis and tumour and treatment characteristics that can predict survival benefit for specific subgroups of patients, aiming at further personalized counselling and improved decision making.

# Therapie des BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinoms+

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Brusterhaltende OP:**  
Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up) **2a B +**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards** **3a B +**
- **gBRCA1 Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC** **2b B +**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom** **2b<sup>a</sup> B +**
- **PARP-Inhibitoren bei metastasiertem Mammakarzinom** **2a B +/-\***

+ Gesamtprognose muss berücksichtigt werden

\* Studienteilnahme empfohlen

# Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre**  
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN **1a A +\***
- **Raloxifen für postmenopausale Frauen**  
Reduktion des invasiven MaCa **1b A +\***
- **Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen** **1b A +<sup>#</sup>**

**#** Signifikante Risikoreduktion unter Anastrozol für Ovarial- und Endometriumkarzinome, sowie Haut-, Kolorektal-, Schilddrüsen-, Harnwegskarzinome und hämatologische Tumoren

Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

\*Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren)

# Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

**Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom**

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

---

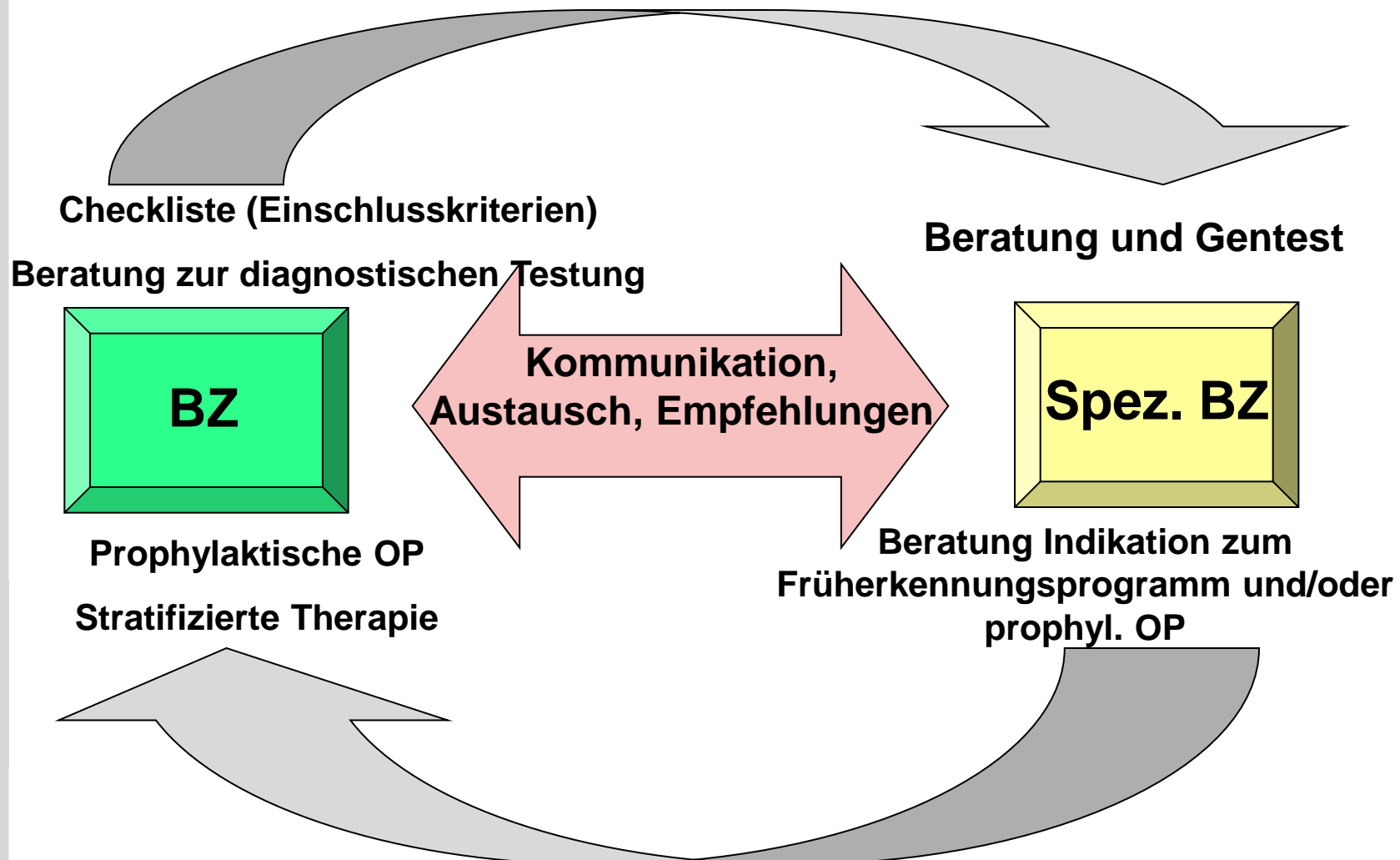
- |                             |           |          |          |
|-----------------------------|-----------|----------|----------|
| ➤ <b>Tamoxifen*</b>         | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>Aromatasehemmer*</b>   | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>GnRHa + Tamoxifen*</b> | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>+</b> |

**\*Nur für das HR positive sporadische MaCa belegt**

# Kooperation von Brustzentren (BZ) mit spezialisierten Zentren des DK-FBOK\*

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D



www.ago-online.de

Further  
Information

References

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

\* Transsektoraler Vertrag zur integrierten Versorgung nach SGB § 140a seit 2015

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Früherkennung und Diagnostik

◀ START

# Früherkennung und Diagnostik

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2005–2016:**  
**Albert / Blohmer / Fersis / Junkermann /  
Maass / Scharl / Schreer**
- **Version 2017:**  
**Albert / Müller-Schimpfle**



# Früherkennung Mammographie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Alter	Intervall	Oxford		AGO
		LOE /	GR	
< 40	na	-	-	--
40–49	12–24	1b	B	+
50–69*	24	1a	A	++
70–74	24	1a	A	++
> 75**	24	4	C	+

\*Nationales Mammographie-Screening-Programm

\*\*Abhängig von Gesundheitszustand + Lebenserwartung mehr als 10 Jahre

# Brustkrebs Mortalitätsreduktion

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Metaanalysen

## RR 95%CI

### Independent UK Panel, 2012

13-year metaanalysis

0.80 (0.73–0.89)

### Cochrane Review, 2011

Fixed-effect metaanalysis of 9 RCT-trials

0.81 (0.74–0.87)

As above, but excluding women <50 years

0.77 (0.69–0.86)

### US Task Force, 2009

Women 50–59 years

0.86 (0.75–0.99)

Women 60–69 years

0.68 (0.54–0.87)

Estimates weighted average

0.81

### Canadian Task Force, 2011

Women aged 50–69 years

0.79 (0.68–0.90)

### Duffy et al, 2012

Review of all trials and age groups

0.79 (0.73–0.86)

# Brustkrebs Mortalitätsreduktion

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Meta-Analyses

**RR (95%CI)**

### Case-Control Studies

Broeders et al	Screening Mx	0.46 (0.4 – 0.54)
	Corr. for self selection	0.52 (0.42-0.65)
	Invited for screening	0.69 (0.57-0.83)

### Incidence-based Mortality Studies

Broeders et al	Screening Mx	0.62 (0.56-0.69)
	Invited to screening	0.75 (0.69-0.81)

### Randomized Clinical Trials

Gotsche and Jorgenson	Screening Mx	0.81 (0.74-0.87)
-----------------------	--------------	------------------

# Brustkrebs Mortalitätsreduktion

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Age Group (yrs)	NNS	
	Mortality Reduction 20%	40%
40 - 49	1770	753
50 - 59	1087	462
60 - 69	835	355

4 systematic reviews of 8 RCTs,  
1 systematic review of 7 cohort studies and metaanalysis of case-control studies

Oeffinger KC et al JAMA 2015;314

# Breast Cancer Screening ACS Guideline Update 2015

## American Cancer Society Guideline for Breast Cancer Screening, 2015

These recommendations represent guidance from the American Cancer Society (ACS) for women at average risk of breast cancer: women without a personal history of breast cancer, a suspected or confirmed genetic mutation known to increase risk of breast cancer (eg, *BRCA*), or a history of previous radiotherapy to the chest at a young age.

The ACS recommends that all women should become familiar with the potential benefits, limitations, and harms associated with breast cancer screening.

### Recommendations

1. Women with an average risk of breast cancer should undergo regular screening mammography starting at age 45 years. (*Strong Recommendation*)

1a. Women aged 45 to 54 years should be screened annually. (*Qualified Recommendation*)

1b. Women 55 years and older should transition to biennial screening or have the opportunity to continue screening annually. (*Qualified Recommendation*)

1c. Women should have the opportunity to begin annual screening between the ages of 40 and 44 years. (*Qualified Recommendation*)

2. Women should continue screening mammography as long as their overall health is good and they have a life expectancy of 10 years or longer. (*Qualified Recommendation*)

3. The ACS does not recommend clinical breast examination for breast cancer screening among average-risk women at any age. (*Qualified Recommendation*)

<sup>a</sup>A strong recommendation conveys the consensus that the benefits of adherence to that intervention outweigh the undesirable effects that may result from screening. Qualified recommendations indicate there is clear evidence of benefit of screening but less certainty about the balance of benefits and harms, or about patients' values and preferences, which could lead to different decisions about screening.<sup>1</sup>

# Breast-Cancer Screening- Viewpoint of the IARC Working Group

Method	Strength of Evidence
Reduces breast-cancer mortality in women 50-69 yr of age	Sufficient
Reduces breast-cancer mortality in women 70-74 yr of age	Sufficient
Reduces breast-cancer mortality in women 40-44 yr of age	Limited
Reduces breast-cancer mortality in women 45-49 yr of age	Limited
Detects breast cancer that would never have been diagnosed or never have caused harm if women had not been screened (overdiagnosis)	Sufficient
Reduces breast-cancer mortality in women 50-74 yr of age to an extent that its benefits substantially outweigh the risk of radiation-induced cancer	Sufficient
Produces short-term negative psychological consequences when the result is false positive	Sufficient
Has a net benefit for women 50-69 yr of age who are invited to attend organized mammographic screening programs	Sufficient

# Mammographie-Screening Frauen 40–49 Jahre

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

<b>RR (eingeladene Frauen)</b>	<b>0.74 (95%CI 0.66-0.83)</b>
<b>40–44 J</b>	<b>0.83 (95%CI 0.67-1.00)</b>
<b>45–49 J</b>	<b>0.68 (95%CI 0.59-0.78)</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	<b>0.71 (95%CI 0.62-0.80)</b>

**NNS** **1252 (95%CI 958-1915)**  
**(1 live saved / 10 years screening)**

# Früherkennung Sonographie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

---

- **Screening-Mammasonographie**
  - **Autom. 3D-Sonographie**

<b>5</b>	<b>D</b>	<b>--</b>
<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>--</b>

## Als Ergänzung bei:

- **Dichtem Parenchym**  
**(Dichte 3–4/Beurteilbarkeit: C-D)**
  - **Erhöhtem Risiko**
- **Mammographischer Läsion**
- **Zur Abklärung susp. Läsionen im MRT**

<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>1b</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>++</b>



# Früherkennung

## Klinische Untersuchung

Oxford / AGO  
LOE / GR

### Als alleinige Untersuchung

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Selbst-Untersuchung</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>-*</b> |
| ➤ <b>Klinische Untersuchung (CBE)<br/>durch ärztliches Personal</b> | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>-*</b> |
| ➤ <b>CBE wegen mammo/sonographischer Läsion</b>                     | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |

### CBE in Kombination mit Bildgebung

**BCP**      **++**

\* Kann Brust-Bewußtsein erhöhen

# Abklärung von Symptomen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford	/	AGO
	LOE	/	GR
➤ <b>Klinische Untersuchung</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mammographie</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Tomosynthese</b> (vs Spotkompression)	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Sonographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Elastographie (Shear wave)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Autom. 3D-Sonographie</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>MRT*</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Minimalinvasive Biopsie</b>	<b>1c</b>	<b>A</b>	<b>++</b>

\*Wenn klinische, mammographische und sonographische Diagnostik keine endgültige Diagnose erlauben

# Prätherapeutische Abklärung und Staging

Oxford / AGO  
LOE / GR

➤ <b>Klinische Untersuchung</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mammographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mammographie + Tomosynthese + Sonographie added MRI</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Sonographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>Axillasono.+ FNA/CNB</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>MRT*</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Minimalinvasive Biopsie**</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>

\* Die Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie ist Voraussetzung für die MRT-Untersuchung. Einzelfall-Entscheidung z.B. Hochrisiko, dichtes Drüsengewebe (Dichte 3-4/Beurteilbarkeit C-D), invasiv lobulärer Tumor, v. a. multifokale/-zentrische Tumorausbreitung. Keine Reduktion der Nachresektionsrate.

\*\* Histologische Sicherung von Zusatzbefunden im Fall therapeutischer Relevanz.

# MRT: Präoperatives Staging

- **9 ausgewählte Studien (2 randomisiert; 7 Kohortenstudien)**
- **3112 Patientinnen mit Mammakarzinom**
- **MRT versus kein-MRT:**
  - **Initiale Mastektomie 16,4% versus 8,1% [OR, 2,22 (P < 0,001); adjusted OR, 3,06 (P < 0,001)]**
  - **Nachresektion nach initialer BET 11,6% versus 11,4% [OR, 1,02 (P = 0,87); adjustiert OR, 0,95 (P = 0,71)]**
  - **Gesamt Mastektomierate 25,5% versus 18,2% [OR, 1,54 (P < 0,001); adjustierte OR, 1,51 (P < 0,001)]**

# MRT: Präoperatives Staging bei Lobular Invasive Breast Cancer

- **766 patients with invasive lobular cancer (ILC)**
  - **Initial mastectomy: 31.1% versus 24.9% [OR, 1.36 (P = 0.056); adjusted OR, 2.12 (P = 0.008)]**
  - **Re-excision after initial breast conservation 10.9% versus 18.0% [OR, 0.56 (P = 0.031); adjusted OR, 0.56 (P = 0.09)]**
  - **Overall mastectomy 43.0% versus 40.2% [OR, 1.12 (P = 0.45); adjusted OR, 1.64 (P = 0.034)]**

N Houssami et al. Ann Surg 2013; 257

# MRT Screening (Hoch-Risiko-Gruppe) Nutzen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Frühe Erkennung von Mammkarzinomen  
zusätzlich zur konventionellen Bildgebung**
- **Prognoseverbesserung?  
(Mortalitätsreduktion? Reduktion der  
Intervallkarzinome?)**

# MRT Screening bei Frauen mit hohem familiärem Risiko

Autor	Hochrisiko / Mutation	Anzahl Frauen	Anzahl Karzinome	MRT		Mammographie	
				Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>Kriege 2004</b>	M	1909	50	80	90	33	95
<b>Warner 2004</b>	M	236	22	77	95	36	99
<b>Hagen 2004</b>	M	491	25	86	-	50	-
<b>Leach 2005</b>	H / M	649	35	94	77	40	93
<b>Riedl 2007</b>	H / M	327	28	50	98	85,7	92
<b>Kuhl 2010</b>	H / M	687	27	93	98,4	33	99,1
<b>Rijnsburger 2010</b>	M	594	97	77,4	89,7	41	-
<b>Sardanelli 2011</b>	H / M	501	52	91	97	50	-
<b>Passaperuma 2012</b>	M	496	57	90	97	19	97
<b>Gareth 2014</b>	H / M	649	139	93	63	60	-

Prospective study results for MRI screening in women with high familiar risk (H) and mutation carriers (M)

# MRT-Screening (Hoch-Risiko-Gruppe) Probleme

MRT zusätzlich zur Mammographie	RR
<b>Abklärung benigner Läsionen</b>	<b>3,43–4,86</b>
<b>Biopsien mit benignem Befund</b>	<b>1,22–9,50</b>
<b>Operative Eingriffe benigner Befunde (MARIBS)</b>	<b>2</b>
<b>Falsch-negatives MRT (MRISC)</b>	<b>22%</b>



# MRT und DCIS

Studie	Anzahl Untersuchungen	Zuverlässigkeit (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Gilles et al 1996	172	70	95	51
Westerhof et al 1998	63	56	45	72
Bazzocchi et al 2006	112	80	79	68
Kuhl et al 2007	75	-	88	-
Baur et al. 2013	58		79,3	

„Ein negativer MRT-Befund kann nicht als Beweis für Gutartigkeit gewertet werden.“

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Pathologie

◀◀ START

# Pathologie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2004–2016:**  
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs /  
Huober / Kreipe / Lück / Sinn / Thomssen**
- **Version 2017:**  
**Sinn / Schneeweiss**

# Allgemeine Prinzipien der histopathologischen Untersuchung beim Mammakarzinom



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Jede Aussage in der histologischen Diagnose steht unter der Prämisse der klinischen Relevanz**
- **Die angewandte Nomenklatur richtet sich nach aktuellen Leitlinien und internationalen Klassifikationen**
- **Qualitätssichernde Maßnahmen sind in allen Bereichen der pathologischen Diagnostik erforderlich**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Präanalyse: Fixation

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |          |          |           |
|---|----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Minimierung der Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit)</b>   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Einhaltung einer minimalen Fixationszeit von 6 Stunden zur Gewährleistung einer optimalen Antigenerhaltung</b> | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Optimale Fixationszeit bei Stanzbiopsien: 6 - 72 h</b>   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Optimale Fixationszeit bei Resektaten: 12 - 72 h</b>   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Verwendung neutral gepufferter Formalinlösung</b>  | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |

# Indikationen der Feinnadel-Aspirations- Zytologie\*

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford /		AGO
	LoE / GR		
➤ <b>Mamillensekret</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
➤ <b>Tumor*</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>-</b>
➤ <b>Zyste</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Lymphknoten</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>

**\* Ultraschall gesteuerte Stanzbiopsie empfohlen**

# Aufarbeitung: Makroskopie und Präparateradiographie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Berücksichtigung der präoperativen Befunde (z.B. multiple Herde, intraduktale Komponente, Bezug zu Nachbarstrukturen) bei der Makrodokumentation**
- **Routinemäßige Dokumentation klinisch relevanter Befunde durch Skizze oder Foto, unter Berücksichtigung der Topographie**
- **Präparateradiographie bzw. Scheibenradiographie bei nicht palpablen Läsionen und Mikroverkalkungen**

# Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |                |
|--|----------------|
| ➤ <b>Aufarbeitung in Schnittstufen<br/>(14G: min. 3 Stufen / 11G, 8G: 6-8 Stufen)</b>                        | <b>5 D ++</b>  |
| ➤ <b>Radiologisch-pathologische Korrelation<br/>(Mikrokalk / Dichte), Anwendung der<br/>B-Klassifikation</b> | <b>1b B ++</b> |
| ➤ <b>Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien</b>   | <b>5 D --</b>  |
| ➤ <b>Evaluation des ER/PgR und HER2-Status</b>   | <b>3b C ++</b> |
| ➤ <b>Umlaufzeit &lt; 24 h (Dignität)</b>   | <b>5 D +</b>   |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D



# Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |          |          |           |
|---|----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse)</b> | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebeblock pro cm Resektat</b>  | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Tuschemarkierung der Resektionsränder und Untersuchung in allen Dimensionen</b>  | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparate-radiographie, Photodokumentation oder Diagramm</b>           | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b>  |

# Aufarbeitung: Mastektomie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sampling der Resektionsränder</b></li> <li>- Hautränder tumornah, mind. 2 Richtungen</li> <li>- dorsaler Rand</li> <li>- weitere Ränder, wenn knapp (&lt; 1 cm)</li> </ul> | <p><b>5</b>     <b>D</b>     <b>++</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie</b></li> </ul>   | <p><b>5</b>     <b>D</b>     <b>++</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region</b></li> </ul>   | <p><b>5</b>     <b>D</b>     <b>++</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Ausgedehntere Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1 pos. Patienten)</b></li> </ul>   | <p><b>5</b>     <b>D</b>     <b>++</b></p> |

# Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   | Oxford | LoE / GR | AGO |
|---|--------|----------|-----|
| ➤ <b>Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von <math>\leq 500 \mu\text{m}</math></b> | 5      | D        | ++  |
| ➤ <b>Zytokeratin-Immunohistologie</b>   |        |          |     |
| - zum Nachweis von Mikrometastasen, wenn suspekt  | 2b     | B        | ++  |
| - routinemäßig  | 5      | D        | +/- |
| ➤ <b>Schnellschnittuntersuchung</b>   |        |          |     |
| - bei klinischer Konsequenz   | 5      | D        | +   |
| - bei nicht zu erwartender Konsequenz (z.B. cT1 or cT2 und cN0 und BET)                                       | 5      | D        | +/- |
| ➤ <b>Abtupfzytologie anstatt oder zusätzlich zur Schnellschnittuntersuchung</b>                               | 3b     | C        | +/- |
| ➤ <b>RT-PCR zum Nachweis von Metastasen</b>   | 4      | D        | -   |
| - OSNA  | 3b     | B        | -   |

# Aufarbeitung: Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung einschließlich Schnellschnitt

Oxford / AGO  
LoE /GR

- |   |          |          |            |
|---|----------|----------|------------|
| ➤ <b>Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom</b>  |          |          |            |
| - bei klinischer Konsequenz   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| - bei nicht zu erwartender Konsequenz<br>(z.B. cT1 or cT2 und cN0 und BET)                | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Beurteilung der Resektionsränder</b>   |          |          |            |
| - wenn makroskopisch < 1 cm   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| - wenn makroskopisch > 1 cm   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Läsion mit einer Größe von <math>\geq 1</math> cm, keine<br/>Corebiopsie erfolgt</b> | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Nicht tastbare Läsion oder Läsion &lt; 1 cm</b>                                      | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>--</b>  |
| ➤ <b>Asservierung von unfixiertem Nativgewebe</b>   | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b>   |

# Befundung: Histologischer Tumortyp

Oxford  
LoE / GR

AGO

---

3b C ++

➤ **Histologischer Tumortyp entsprechend WHO-Klassifikation (4. Aufl. 2012)**

- **Partielle spezielle Differenzierung:**  
 > 50% NST-Komponente  
 und < 50% spezieller Tumortyp  
 (Minorkomponente)
- **Gemischte Differenzierung:**  
 > 50% spezieller Tumortyp  
 und < 50% NST-Komponente  
**Beispiel: Muzinöses Mamma-Ca, Mischtyp**
- **Reine Typen:**  
 > 90% des Tumors vom speziellen Typ  
**Beispiel: tubuläres oder kribriiformes Ca.**

# Befundung: Differenzierungsgrad

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ <b>Anwendung des Nottingham-Grading (Elston &amp; Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Grading des DCIS gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (4. Aufl., 2012)</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3)</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>

# Befundung: Tumorgroße und Tumorausdehnung

Oxford  
LoE / GR

AGO

- |   | Oxford<br>LoE / GR | AGO       |
|---|--------------------|-----------|
| ➤ <b>Invasive Tumorgroße, unter Berücksichtigung des makroskopischen und histologischen Befundes und klinisch-bildgebender Befunde</b>      | <b>5 D</b>         | <b>++</b> |
| ➤ <b>Bei Satellitenherden und Multifokalität zusätzlich Gesamtausdehnung des invasiven Karzinoms</b>  | <b>5 D</b>         | <b>++</b> |
| ➤ <b>Angabe der Ausdehnung der DCIS- oder LCIS-Komponente, wenn extensiv (mehr als das Doppelte der Ausdehnung des invasiven Karzinoms)</b> | <b>5 D</b>         | <b>++</b> |

# Befundung: pTNM

Oxford LoE / GR	AGO
--------------------	-----

<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
----------	----------	-----------

➤ **Anwendung der aktuellen UICC-Klassifikation (7. Auflage)**

**pT 1 - 3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamtausdehnung**

**pT4: Alleinige Infiltration der Dermis nicht ausreichend. Kriterien für pT4a/b/c/d müssen erfüllt sein**

**pT4d: Eine negative Hautbiopsie schließt pT4d (inflammatorisches Karzinom) nicht aus**

**pM: pM1 bei jeglichem nicht regionärem Tumornachweis, ausgenommen kontralateralem Zweitkarzinom. Eine Angabe von MX wird nicht empfohlen.**



# Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

Oxford	AGO
LoE / GR	

- **Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen**
- **Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie**
- **R-Klassifikation**

<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>

**R0: Kein Residualtumor**

**R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand**

**RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)**

# Befundung: Lymphgefäßinvasion

Oxford LoE / GR	AGO
--------------------	-----

- |  |             |           |
|--|-------------|-----------|
| ➤ <b>L1: Nachweis einer Lymphgefäßinvasion</b><br><b>L0: Keine eindeutige Lymphgefäßinvasion</b> | <b>5 D</b>  | <b>++</b> |
| ➤ <b>IHC zum Nachweis einer Lymphgefäßinvasion</b>   | <b>3b C</b> | <b>-</b>  |
| ➤ <b>Unterscheide: peritumorale und ausgedehnte Lymphgefäßinvasion</b>                           | <b>3b C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Angabe der Blutgefäßinvasion (V0/V1) fakultativ, da prognostische Relevanz unklar</b>       | <b>5 D</b>  | <b>+</b>  |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Befundung: Evaluation tumor-infiltrierender Lymphozyten (TIL)

Oxford LoE / GR	AGO
--------------------	-----

5	D +/-
---	-------

- **Identifikation von Tumoren mit prädominantem lymphozytärem Infiltrat (> 50%) im Tumorstroma (n. Salgado et al.\*)**

**Nur das intratumorale Infiltrat im Stroma und nicht an der Invasionsfront berücksichtigen**

**Zentrale Fibrose- und Nekrosezonen nicht bewerten**

**Durchschnittswert des lymphozytären Infiltrates in Prozent angeben**

\*Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., et al. (2014). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*

# Befundung: nach neoadjuvanter Chemotherapie

	Oxford LoE / GR	/	AGO
➤ <b>Identifikation des Tumorbetts, sonst ypTX</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Angabe der Tumorgröße (max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.)</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms sowie Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.</b>	<b>2b</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
➤ <b>IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Angabe von ypTN-Status nach CHT</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>

# Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des ER mittels IHC

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  | Oxford / AGO | LoE / GR |
|--|--------------|----------|
| ➤ Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt  | 1a           | A ++     |
| ➤ Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 1\%$ ; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis $9\%$ ) | 1a           | A ++     |
| ➤ Angabe der Färbeintensität (0 - 3)   | 4            | D +      |
| ➤ Allred Score (0–8), Remmele Score (0 - 12)   | 4            | D +      |
| ➤ Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triplenegativer Tumor                                 | 5            | D +      |

# Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des PgR mittels IHC

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt</b>                                      | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei <math>\geq 10\%</math>)</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Angabe der Färbeintensität (0 - 3)</b>   | <b>4</b>  | <b>D</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Allred Score (0–8), Remmele Score (0 - 12)</b>   | <b>4</b>  | <b>D</b> | <b>+</b>  |

# Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PgR

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Bestimmung der Hormonrezeptoren auf Einzelgenebene durch validierte Genexpressions-Testkits**
- **Bestimmung der Expression der Hormonrezeptoren durch RNA-Sequenzierung**
- **Verwendung der molekularen Rezeptorbestimmung zur Subtypisierung**

**3b A +/-**

**5 D -**

**3b A +**

# Zusatzuntersuchungen: HER2-Bestimmung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

	Oxford / AGO LoE / GR		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Immunohistochemie (IHC):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2 + wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von &gt;10% invasiver Zellen (3+ Färbemuster)</li> <li>- wenn &gt; 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca (2+ Färbemuster): ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH)</li> </ul> </li> </ul>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Einfarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):</b> HER2+ wenn <math>\geq 6</math> Signale in mindestens 20 kohäsiven Zellen, negativ bei &lt; 4 Signalen/Kern</li> </ul>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Zweifarbigen ISH:</b> HER2+ bei Signal Ratio HER2:CEP17 <math>\geq 2,0</math> und/oder HER2-Signale <math>\geq 6</math></li> </ul>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Uneindeutiges Ergebnis (2+ IHC, <math>\geq 4</math> - &lt; 6 HER2 Signale ISH):</b> Retestung mit anderer Methode oder an anderem Block</li> </ul>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Validierung der Immunohistochemie an Stanzbiopsien</b></li> </ul>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>



# HER2-Bestimmung an Stanzbiopsien

**Da eine Falschpositivität an Stanzbiopsien vorkommen kann (3+), sollte vor regelmäßiger HER2-Diagnostik an Stanzbiopsien eine Validierung der Methodik durch Parallelfärbung und Vergleich mit dem Resektat vorgenommen werden. Eine vermehrte Reaktivität des Stanzgewebes äußert sich an vermehrter Hintergrundfärbung, die durch den Vergleich mit normalem duktalem Epithel abgeschätzt werden sollte.**

**Alternativ oder zusätzlich können alle G1 und G2 Fälle mit HER2 3+ Befund in der Stanzbiopsie durch eine ISH oder eine Parallelbestimmung am Resektat überprüft werden.**

**Falschpositivität ist wahrscheinlich, wenn HER+ bei G1 Tumoren der folgenden histologischen Typen: infiltrierendes duktales or lobuläres Karzinom, ER und PgR positiv, tubulär, muzinös, kribriform, adenoid zystisches Karzinom (n. WHO)**

**Im Falle einer Diskrepanz zwischen Resektat und Stanzbiopsie sollte die Probe mit einer Überexpression einer ISH unterzogen werden. Sollte in einer der Proben eine Amplifikation sicher nachgewiesen sein, genügt das für eine eventuelle Indikationsstellung zur anti-HER2 spezifischen Therapie. Die zu erwartende Positivitätsrate liegt bei etwa 16% aller Fälle**

# Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von HER2

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |             |            |
|---|-------------|------------|
| ➤ Therapieentscheidungen sollten nur auf IHC und ISH basieren         | <b>1a A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ Bestimmung des HER2-Status durch validierte Genexpressions-Testkits | <b>3b B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ Bestimmung der HER2-Amplifikation durch NGS                         | <b>5 D</b>  | <b>-</b>   |
| ➤ Verwendung der molekularen HER2-Bestimmung zur Subtypisierung       | <b>3b B</b> | <b>+/-</b> |

# Zusatzuntersuchungen: Ki-67 Bestimmung

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ <b>Auszählung von Zellkernen an der Invasionsfront des Tumors</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Berücksichtigung auch schwach positiver Zellkerne</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Angabe des Ki-67 positiver Tumorzellen in Prozent</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Etablierung laborinterner Standards und Schwellenwerte</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Bildanalyse zur Objektivierung der Ki-67 Auszählung</b>	<b>5 D</b>	<b>+</b>

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Intrinsische Typen des Mammakarzinoms (molekulare und immunohistochemische Definitionen)



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- Die sogenannten intrinsischen Typen (basal, luminal A/B-Typ, HER2) sind durch RNA-Expressionsprofile definiert. Es gibt zur Zeit keine allgemein akzeptierte Übertragung in Immunphänotypen, weder in Hinblick auf die notwendigen Marker noch die Schwellenwerte
- Unter praktischen Gesichtspunkten kann aber die Anwendung der Terminologie zur Beschreibung etablierter immunohistochemischer Untergruppen des Mammakarzinoms vertreten werden (ER/PR+ = luminal, HER2+ = HER2-Typ, triple negativ = basaler Typ)
- Der basale Typ weist eine 80% Überlappung mit der triple negativen Untergruppe des duktal invasiven Mammakarzinoms auf (ER <1% & PR <1% & Her2 0/1+/2+ (nicht-amplifiz., Ratio <2))
- Keiner der z.Zt. verfügbaren Marker (Ki-67, Grading, Recurrence Score etc.) kann zuverlässig zwischen den luminalen A and B Typen unterscheiden
- Auch RNA-Messungen sind zur Festlegung des intrinsischen Typs für therapeutische Zwecke nicht geeignet

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Qualitätssicherung: Immunhistochemie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Verwendung einer automatisierten Färbepattform**
- **Teilnahme an Ringversuchen**
- **Strikte Einhaltung und Monitoring der Vorgaben für die Präanalytik (Fixation)**
- **Verwendung von On-Slide-Kontrollen**
- **Plausibilitätskontrollen (z.B. Tumortyp, Grading)**

# Qualitätssicherung: HER2-Bestimmung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Laufende Dokumentation der HER2-Befunde**
- **Qualitätsziel: HER2-Positivitätsrate 15% ± 5%**
- **Verwendung standardisierter und validierter HER2-Testkits**
- **Teilnahme an Ringversuchen**

# Qualitätssicherung: Befundung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Verantwortlichkeit der Befundung bei ein bis zwei in der Mammapathologie spezialisierten Pathologen**
- **Regelmäßige interdisziplinäre Befundbesprechungen mit radiologisch-pathologischer Korrelationsdiagnostik**
- **Teilnahme an Qualitätszirkeln**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Prognostische und prädiktive Faktoren

◀◀ START



# Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2016:**  
**Costa / Fersis / Friedrichs / Gerber /  
Göhring / Harbeck / Janni / Liedtke / Loibl /  
Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller /  
Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss /  
Simon / Solomayer / Thomssen / Witzel**
- **Version 2017:**  
**Harbeck / Rody**

# Definition

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Ein **prognostischer Faktor**\* ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z.B. bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.

Ein **prädiktiver Faktor** ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert.

**\*Im Sinne dieser Leitlinie gemeint sind Faktoren, die mit Krankheitsrezidiv assoziiert sind.**

# “Low absolute risk implies low absolute benefit”

# Qualitätskriterien

- **Biologisches Modell**
- **Einfache und zuverlässige Bestimmung, Qualitätssicherung des Tests**
- **Prospektive Planung der statistischen Auswertung (primäres Zielkriterium)**
- **Validierung der klinischen Bedeutung nach**
  - „Oxford Level of Evidence (LoE<sub>Ox2001</sub>)“-Kriterien und „Grades of Recommendation (GR)“
  - **Modifizierte LOE Kriterien am archivierten Gewebe (LoE<sub>2009</sub>) und CTS-Kategorie<sup>1-3</sup> für Biomarker, deren Validierung ausschließlich an archiviertem Material erfolgt ist**
- **Klinische Relevanz für Therapieentscheidung**

<sup>1</sup>Simon et al, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

<sup>2</sup>Febbo et al, J Natl Compr Canc Netw 9 Suppl 5: S1-32, 2011

<sup>3</sup>McShane, Hayes, J Clin Oncol 30: 4223 – 4232, 2012

# Elements of Tumor Marker Studies that Constitute Levels of Evidence Determination

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective/ observational	D Retrospective/ observational
Clinical trial	Prospective controlled trial (PCT) designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires Prospective randomized controlled trial (PRCT)	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated, and followed in PCT	Prospectively enrolled, treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up; patient data collected by retrospective chart review
Specimen collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analysis	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question  Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study  Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study  No focused analysis plan for marker question developed before doing assays
Validation	Result unlikely to be play of chance  Although preferred, validation not required	Result more likely to be play of chance than A but less likely than C  Requires one or more validation studies	Result very likely to be play of chance  Requires subsequent validation studies	Result very likely to be play of chance  Requires subsequent validation

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Revised Determination of Levels of Evidence Using Elements of Tumor Marker Studies

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Level of Evidence	Category	Validation studies available
I	A	None required
I	B	One or more with consistent results
II	B	None or inconsistent results
II	C	2 or more with consistent results
III	C	None or 1 with consistent results or inconsistent results
IV–V	D	Not applicable because LOE IV and V studies will never be satisfactory for determination of medical utility

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Requirements for a Marker-Based Test to Reach Level IB Evidence

- **1. Adequate amounts of archived specimen must be available from enough patients from a prospective trial ... for analyses to have adequate statistical power and for the patients included in the evaluation to be clearly representative of the patients in the trial.**
- **2. The marker-based test should be analytically and preanalytically validated for use with archived specimens.**
- **3. The plan for marker evaluation should be completely specified in writing before the performance of marker assays on archived specimens and should be focused on evaluation of a single completely defined marker-based test.**
- **4. The results from archived specimens should be validated using specimens from one or more similar, but separate, studies.**

# Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ <b>Tumorgröße</b>	1a	A	++
➤ <b>Lymphknotenstatus</b>	1a	A	++
➤ <b>Vorliegen von Fernmetastasen</b>	1a	B	++
➤ <b>Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)</b>	2b	B	++
➤ <b>Grading (Elston &amp; Ellis)</b>	2a	B	++
➤ <b>Alter</b>	2a	B	++
➤ <b>Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße</b>	2b	B	+
➤ <b>pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)</b>	1a	A	++
➤ <b>Übergewicht (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1b	B	+

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie



# Reproducibility

- **ER/PR: concordance central vs local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grading: concordance central vs local is 68 % (PlanB, JCO 2016)**
- **HER2: frequency of false-positive test results 6 % (ASCO /CAP JCO 2013)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes : grading 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Inter- and intraobserver variability in measurement of ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**

# Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Es muss betont werden, dass die *Levels of Evidence* mittels Oxford- und CTS-Kriterien nicht direkt verglichen werden können.**

**Die prospektiv-geplante retrospektive Validierung von Biomarkern (CTS-Level 1) kann durch eine unzureichende Anzahl von Proben aus einer klinischen Studie verzerrt werden.**

**Diese Gewebesammlung könnte möglicherweise nicht das Ergebnis der Gesamtstudie repräsentieren. Ein optimaler Prozentsatz von Proben einer klinischen Studie für eine optimale Biomarker-Evaluierung ist bislang nicht etabliert.\***

# Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ ER / PgR	2a	B	+
➤ HER2 (IHC, FISH)	2b	B	+
➤ ER / PgR / HER2/Ki-67 als Surrogatmarker für molekulare Subtypen	2b	B	+
➤ uPA / PAI (Femtelle <sup>®</sup> ELISA) <sup>§</sup> in N0	1a	A	+
➤ Proliferationsmarker			
➤ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	2b	B	+

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Commercially Available Molecular Tests

	<b>70 gene signature (MammaPrint®) \$</b>	<b>21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>8 gene signature (Endopredict®) \$</b>	<b>PAM 50 (Prosigna®) \$</b>
<b>Provider</b>	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
<b>Type of assay</b>	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay
<b>Type of tissue</b>	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE
<b>Technique</b>	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization
<b>Central lab</b>	yes	yes	no	no
<b>Indication and population studied</b>	prognostic N-/+, < 70 Jahre	prognostic N-/+, ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated
<b>Clinical Validation</b>	yes	yes	yes	yes
<b>Registration</b>	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)« CE-Mark (fresh tissue and FFPE)	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)- accredited ref lab	CE-Mark	<u>CE-Mark</u> FDA 510(k) Clearance

\$ Validated clinical data only available for this assay

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Commercially Available Molecular Tests

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>70 gene signature (MammaPrint®) \$</b>	<b>21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>8 gene signature (Endopredict®) \$</b>	<b>PAM 50 (Prosigna®) \$</b>
<b>Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</b>	not separately shown	no	yes	yes
<b>Predictive impact (chemotherapy benefit)</b>	poorly validated	yes *	not shown	not shown
<b>Prospective- retrospective evidence (% of recruited patients)</b>	Multicenter validation	NSABP B-14 <b>(14%)</b> NSABP B-20 <b>(28%)</b> ECOG 9127 SWOG 8814 <b>(40%)</b> ATAC <b>(30%)</b>	ABCSG 6 <b>(19%)</b> ABCSG 8 <b>(36%)</b> GEICAM-9906 <b>(45%)</b> ATAC <b>(10%)</b>	MA.12 <b>(59%)</b> MA.5 <b>(66%)</b> ABCSG 8 <b>(44%)</b> ATAC <b>(16%)</b>
<b>Prospective evidence (5-year DFS, OS)</b>	MINDACT (N0, N1)	TAILOR <sub>x</sub> (N0, low-risk, RS<11)  PlanB (N0, high- risk/N+)	-	-

www.ago-online.de

\$ Validated clinical data only available for this assay

\* Trial performed before HER2 testing, HER2 positive patients may have been included

# Prospektiv randomisierte Studien

(Oncotype DX [TailorX, PlanB], MammaPrint [MINDACT])

Die Prognose in der Niedrigrisiko-Gruppe ist für beide Tests hervorragend  
(ca. 94% 5-Jahres DFS mit adjuvanter endokriner Therapie)

	<b>TailorX</b>	<b>PlanB</b>	<b>MINDACT</b>
Nachbeobachtungszeit	Median 69 Mo	5-J-DFS	Median 60 Mo
Anteil Niedrigrisikogruppe (prinzipiell für Chemotherapie geeignete Studienpopulation)	16 %	15,3 %	23,2 % (high clinical and low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	2,9 %	26 % (fresh frozen tissue)
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für OncotypeDX)	67,3 %	60,4 %	n.a.
10-J.- Nachbeobachtungsdaten	----	----	----

# Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	AGO
➤ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
➤ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) \$	I	A	+/-
➤ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I <sup>a</sup>	B	+/-
➤ Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
➤ Multigene assays			
➤ EndoPredoct®, Prosigna® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
➤ 70 gene signature (MammaPrint®) (N0-1)	I	A	+*
➤ Oncotype DX® (N0-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*
➤ IHC4 (central pathology published algorithm) #	I	B	+/-

\* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

\$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

# Cuzick et al., J Clin Oncol 29: 4273-4278, 2011

# Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion I

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Faktor	CTS	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ Junges Alter	B	1a	A	+
➤ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	B	1a	A	++
➤ Negativer ER- und PgR-Status	B	1a	A	++
➤ Triple negative breast cancer (TNBC)	B	1a	A	++
➤ Positiver HER2-Status	B	1a	A	++
➤ Nicht-lobulärer Subtyp	B	1a	A	+
➤ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+



# Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion II

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	GR	AGO
<p>➤ <b>Multigensignatur</b> (Mammaprint, Endopredict Oncotype Dx, Prosigna<sup>§</sup>)</p>	III	C	B	+/-
➤ <b>Ki-67</b>	I	B	A	+
➤ <b>Tumor infiltrating lymphocytes*</b>	I	B	B	+
➤ <b>PIK3CA</b> mutation	I	B	B	+/-
➤ <b>gBRCA</b> bei TNBC	II	B	B	+

<sup>§</sup> Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

\* Definiert als dichte lymphozytäre Infiltration des inneren peritumoralen Stromas außerhalb der Invasionsfront (Stroma besteht mit > 50% aus Lymphozyten)

# Prädiktive Faktoren – Endokrine Therapie

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ <b>Endokrine Therapie</b>			
➤ <b>ER/PgR Status</b>	1a	A	++
➤ <b>IHC Färbeintensität (ER/PgR)</b>	1a	A	+
➤ <b>Tamoxifen</b>			
➤ <b>CYP2D6 Polymorphismus</b>	2b	D	-
➤ <b>Ovarielle Ablation</b>			
➤ <b>Menopausenstatus</b>	1c	A	++
➤ <b>Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen</b>			
➤ <b>Menopausenstatus</b>	1c	A	++
➤ <b>ER / PgR / HER2 als Einzelmarker</b>	1c	A	-
➤ <b>Lobulärer Subtyp</b>	2b	B	+
➤ <b>Ki-67 hoch (publizierte Cutoffs &gt;11% und &gt;14 %)</b>	2b	B	+/-
➤ <b>Übergewicht (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	2b	B	+/-

# Prädiktive Faktoren HER2 gezielte Therapie / Adjuvante Chemotherapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub> (\$ LoE <sub>Ox2009</sub> )	GR (\$ CTS)	AGO
➤ <b>Anti-HER2-Therapie</b>			
➤ <b>HER2</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
➤ <b>uPA / PAI1 (Femtelle®) ELISA \$</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>I \$</b>	<b>B \$</b>	<b>+/-</b>

\$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay.

# Prognosefaktoren – Metastasiertes Mammakarzinom

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search<sup>®</sup>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Prognose</b></li> <li>➤ <b>Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)</b></li> </ul> </li> <li>➤ <b>Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen</b></li> </ul>	I	A	+
	I	B	+
	I	A	-*

\* Studienteilnahme empfohlen

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

(ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre  
Narbe)

◀ START



# Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- **Versionen 2005–2016:**  
**Albert / Audretsch / Brunnert / Fersis /  
Friedrich / Friederichs / Gerber / Kreipe /  
Nitz / Rody / Schreer / Sinn / Thomssen**
- **Version 2017:**  
**Huober / Kreipe**

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

## B-Klassifikation\*

- B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe**
- B2 = benigne**
- B3 = benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial**
- B4 = verdächtig auf Malignität**
- B5 = maligne**
  - B5a = intraduktal**
  - B5b = invasiv**
  - B5c = unklar, ob invasiv oder in situ**
  - B5d = nicht epithelial, metastatisch**

\* National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHBSP), E.C.  
Working Group on Breast Screening Pathology, S3-Leitlinien

# B3-Läsionen

## ➤ **Läsionen mit Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Ca:**

- **Atypische duktale Hyperplasie (ADH)**
- **Lobuläre Neoplasie (ALH und LCIS)**
- **Flache epitheliale Atypie (FEA)**

## ➤ **Inhomogene Läsionen mit Sampling-Risiko:**

- **Phylloides Tumor, zellreiches Fibroadenom**
- **Atypisches Papillom, wenn unvollständig entfernt**
- **Radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion**





# Haupttypen der B3-Läsionen und prospektiver prädiktiver Wert (PPV) für Malignität (DCIS/invCa) im Resektat

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## **B3-Läsionen:** ~PPV

- **Atypische duktale Hyperplasie (ADH)** **20-30%**
- **Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LN/LIN)** **0-10%**
- **Flache epitheliale Atypie (FEA)** **0-10%**
- **Radiäre Narbe / komplexe sklerosierende Läsion** **0-10%**
- **Papillome ohne Atypien** **0-10%**
- **Zellreiche fibroepitheliale Tumore / Phyllodes Tu.** **0%**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Management nach minimalinvasiver Biopsie

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ **Interdisziplinäre Konferenz: Pathologie und  
Bildgebung konkordant?**

→ ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ

3a C ++

→ nein: offene PE

3a C ++

Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)

5 D +

# Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

- Synonyme: Atypische intraduktale Epithelproliferation, atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (ADP)
- Definition: Atypische intraduktale Proliferation mit zytologischen und strukturellen Merkmalen eines gut differenzierten DCIS, wie Ausbildung starrer Brücken oder Mikropapillen, häufig gut erkennbaren Zellgrenzen und höchstens zwei ganz von atypischen Epithelproliferaten ausgefüllte Gängen. Die Summe der Durchmesser aller betroffenen Lumina in einer duktu-lobulärer Einheit (TDLUs) nicht mehr als 2 mm. Proliferationen größer 2 mm oder mehr als zwei komplett ausgefüllte Gänge werden als DCIS (low-grade) bezeichnet.
- Indikator-/Vorläuferläsion: Ipsi- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: 3 – 5-fach nach 10 Jahren.
- Eine Einteilung in DIN 1 - 3 (duktales intraepitheliales Neoplasie Grad 1 - 3) ist nicht ausreichend validiert.

# Strategie nach Diagnose einer ADH in der Nadelbiopsie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## ADH in Stanz-/ Vakuumbiopsie:

- |  |    |   |     |
|--|----|---|-----|
| ➤ Offene Exzisionsbiopsie  | 3a | C | ++  |
| ➤ Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: |    |   |     |
| a) Kein Herdbefund   |    |   |     |
| b) Fokale Läsion ( $\leq 2$ TDLU* in Vakuumbiopsie)                                |    |   |     |
| c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt                             | 5a | C | +/- |

## ADH im Resektionsrand:

- |   |    |   |    |
|---|----|---|----|
| ➤ Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet | 3a | C | ++ |
|---|----|---|----|

# Brustkrebsrisiko nach ADH

## Stratifizierung des Brustkrebsrisikos\*

➤ Anzahl der Herde:	1	RR = 2,33
	2	RR = 5,26
	≥ 3	RR = 7,97
➤ Mikrokalk	vorhanden	RR = 3,21
	nicht vorh.	RR = 4,21
➤ Typ	duktal	RR = 3,83
	lobulär	RR = 3,67
	beides	RR = 7,10
➤ Alter	< 45	RR = 6,76
	45 – 55	RR = 5,10
	> 55	RR = 2,67

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

\*AC Degnim et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2671-2677

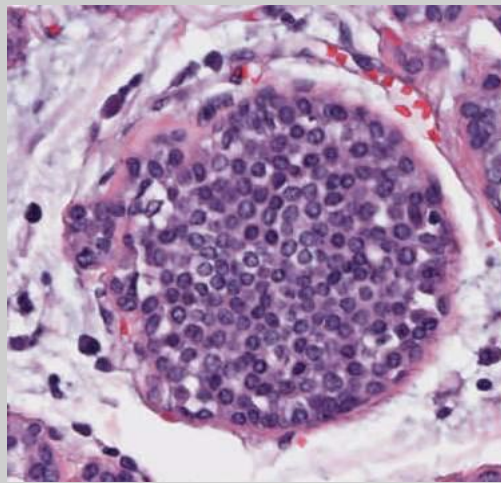
# Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

- Umfasst: Atypische lobuläre Hyperplasia (ALH), lobuläres Carcinoma in situ (LCIS/CLIS)
- Eine Einteilung in LIN 1 - 3 ist prognostisch nicht ausreichend validiert
- Pleomorphe LIN und LIN mit Komedotyp-Nekrose werden als maligne klassifiziert → **B5a**
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:  
Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:  
7-fach nach 10 Jahren

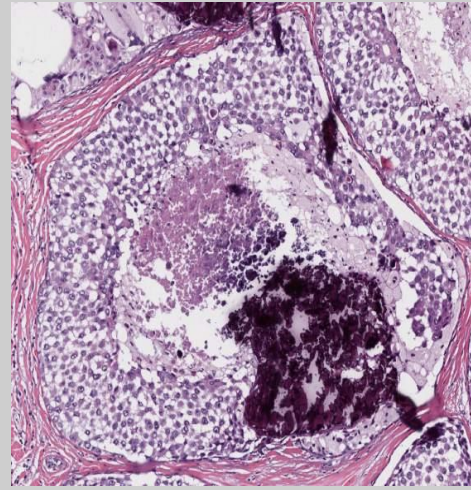
# Formen des LCIS

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

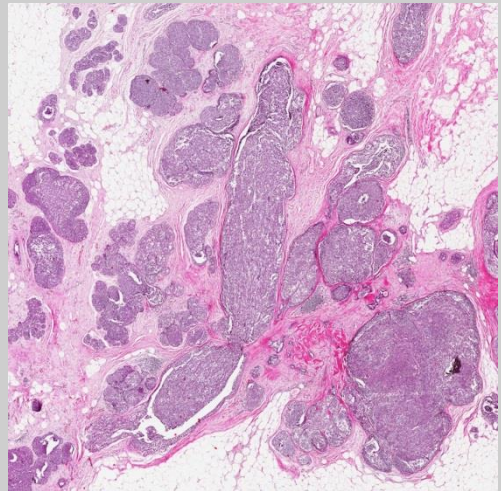
Guidelines Breast  
Version 2017.1D



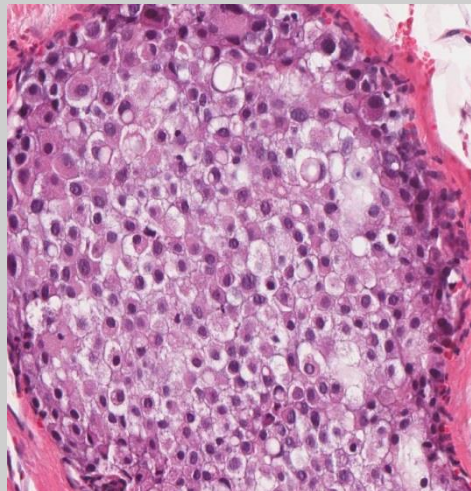
Klass. LIN



LIN mit Komedonekrose



Floride LIN



Pleomorphe LIN

# LIN mit hohem Risiko

- Pleomorphes LCIS: höhergradige zelluläre Atypien, häufig Befall der Gänge mit Komedotyp-Nekrosen und Mikroverkalkungen
- Florides LCIS: Befall zahlreicher Läppchen mit maximaler Distension bis Konfluenz und Übergreifen auf Duktuli und benachbarter TDLU
- Mikroinvasion bei ILC\*:
  - klass. LCIS: n=11
  - florides LCIS: n=4
  - pleomorphes LCIS: n=1



# Strategie nach Diagnose einer LIN

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ **LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie:**

→ Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN, LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist.

2b C ++

➤ **LIN am Resektionsrand von BET:**

→ Keine Nachresektion

2a C ++

➤ **Ausnahmen:**

- a) Pleomorphe, floride oder LIN mit Nekrosen
- b) Bildgebende Veränderung wurde nicht entfernt

→ Komplette Resektion

5 D ++

# Flache epitheliale Atypie (FEA)

- Synonym: Kolumnarzellhyperplasie mit Atypien, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypien
- Differenzialdiagnose:
  - ADH unterscheidet sich durch in das Ganglumen hineinreichende oder ausfüllende Epithelproliferate mit kribriformer oder mikropapillärer Architektur → **B3**
  - DCIS vom Clinging-Typ (clinging carcinoma G2/G3) muss als intraduktales Karzinom eingestuft werden → **B5a**
- Markerläsion:

FEA ist häufig mit Mikrokalk assoziiert und es besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer FEA und der Entdeckung von ADH und DCIS. Die stufenartige Aufarbeitung und die Korrelation des pathologischen Befundes mit der Bildgebung sind obligatorisch.

# Strategie nach Diagnose einer FEA

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- **FEA in der Stanz- / Vakuumbiopsie:**
  - Offene Biopsie 3b    C    +
  - Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter der Voraussetzung, dass:
    - a) Kleinherdiger Befund (≤ 2 TDLU\* in Vakuumbiopsie)
    - und
    - b) Vollständige Entfernung der auffälligen Läsion in der Bildgebung 5    C    +
  
- **FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:** 3b    C    ++
  - Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

\* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

# Papillom

- Umfasst: Zentrales und peripheres Milchgangspapillom > 2 mm, Papillom mit Atypien (B3)
- Abzugrenzen von peripheren Mikropapillomen, von den TDLUs ausgehend,  $\leq 2$  mm, gelegentlich multipel
- Abzugrenzen vom Papillom mit DCIS, vom intraduktalen papillären Karzinom und gekapselten papillären Karzinom
- Indikator-Läsion:  
Assoziation mit in situ- oder invasiven Karzinomen (bei atypischen Papillomen bis zu 20%), erhöhtes ipsilaterales Karzinomrisiko (4.6% bis zu 13% bei atypischen Papillomen)

# Vorgehen nach Diagnose eines zentralen Papilloms

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ **Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz-/Vakuumbiopsie**

→ Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm<sup>2</sup>) und keine Diskordanz zur Bildgebung

3a C ++

➤ **Multiple Papillome**

→ Offene Biopsie

3a C ++

➤ **Atypisches Papillom in Stanz- / Vakuumbiopsie**

→ Offene Biopsie

3a C ++

➤ **Papillom am Rand von Resektaten**

→ Keine verfügbaren Daten

# Radiäre sklerosierende Läsion

- Benigne pseudoinfiltrierende Läsion mit zentralem fibroelastischem Kern und radiärem Aufbau.
- Beinhaltet:
  - radiäre Narbe
  - komplexe sklerosierende Läsion (> 1 cm)
- Zusätzlicher Risikofaktor bei Pat. mit benignen Epithelhyperplasien (proliferierender Mastopathie)
- Risiko für Upgrade in offener PE nach Diagnose einer radiär-sklerosierenden Läsion in der Stanzbiopsie:  
8.3% (79/948)\*

# Vorgehen bei radiärer Narbe, komplexer sklerosierender Läsion (CSL)



Oxford / AGO  
LoE / GR

## ➤ Radiäre Narbe / CSL in der Stanz- / Vakuumbiopsie:

→ Offene Biopsie

3b C +

→ Auf offene Biopsie kann verzichtet werden, wenn Läsion klein und in der Vakuumbiopsie bereits vollständig enthalten

5a C +

## ➤ Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

→ Keine Nachresektion

3b C ++

© AGO e.V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Brustkrebs-Früherkennung: Follow-up nach B3-Läsionen für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

## FEA, Papillom ohne Atypien, RN, CSL

➤ **Screening-Mammographie** **5 C ++**

## LIN

➤ **Kurative Mammographie (12 Monate)** **3a C ++**

## ADH

➤ **Kurative Mammographie (12 Monate)** **3a C ++**

➤ **Frauen mit LIN und ADH  
sind über ihr persönlich erhöhtes  
Brustkrebsrisiko zu informieren** **3a C ++**



# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre – Reduktion von DCIS und invasivem Karzinom	1a	A	+
➤ Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen	1b	A	+/-
➤ Raloxifen für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom	1b	A	+/-*

Eine präventive Medikamentenbehandlung sollte nur nach ausführlicher individueller Beratung angeboten werden: Der Netto-Benefit ist stark abhängig vom Risikostatus, Lebensalter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen.

\*Risk situation as defined in NSABP P1-trial (1,66% in 5 years)

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Tamoxifen)

## NSABP-P1 Study, update 2005

	Placebo Rate / 1000 WE	Tamoxifen Rate / 1000 WE	RR	95% CI
<b>Alle Frauen</b>	<b>6.29</b>	<b>3.59</b>	<b>0.57</b>	<b>0.46-0.70</b>
<b>Mit/ohne LCIS</b>	<b>5.93</b>	<b>3.41</b>	<b>0.58</b>	<b>0.46-0.72</b>
<b>Mit LIN</b>	<b>11.70</b>	<b>6.27</b>	<b>0.54</b>	<b>0.27-1.02</b>
<b>w/o ADH</b>	<b>5.87</b>	<b>3.69</b>	<b>0.63</b>	<b>0.50-0.78</b>
<b>Mit ADH</b>	<b>10.42</b>	<b>2.55</b>	<b>0.25</b>	<b>0.10-0.52</b>
<b>5-Jahresrisiko &lt;2%</b>	<b>4.77</b>	<b>3.18</b>	<b>0.67</b>	<b>0.43-1.01</b>
<b>5 Jahresrisiko &gt; 5%</b>	<b>11.98</b>	<b>5.15</b>	<b>0.43</b>	<b>0.28-0.64</b>
<b>Eine Verwandte 1.Grades</b>	<b>6.47</b>	<b>3.48</b>	<b>0.54</b>	<b>0.34-0.83</b>
<b>Mehr als drei Verwandte 1. Grades</b>	<b>11.24</b>	<b>5.48</b>	<b>0.49</b>	<b>0.16-1.34</b>
<b>Frakturen</b>	<b>2.88</b>	<b>1.97</b>	<b>0.91</b>	<b>0.51-0.92</b>
<b>Endometriumkarzinom</b>	<b>0.68</b>	<b>2.24</b>	<b>3.28</b>	<b>1.87-6.03</b>

**Angebote nur für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (Gail  $\geq 1,66\%$ ):**

- mit LIN , mit ADH
- mit genetischer Belastung

**Sollte Frauen nicht angeboten werden:**

- mit moderatem Risiko nach dem 50. Lebensjahr
- mit erhöhtem Thromboembolierisiko



# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Tamoxifen) - NW

**Risks and Benefits with long-term Tamoxifen use compared with placebo:  
results from the IBIS-I Trial 96 months median follow-up  
(Cuzick J et al J Natl Cancer Inst 2007:272-282)**

	RR	95% CI	AR je 1000*	NNT / NNH**
<b>Brustkrebsinzidenz</b>	<b>0.73</b>	<b>0.58-0.91</b>	<b>15</b>	<b>68</b>
<b>Invasives Karzinom</b>	<b>0.74</b>	<b>0.58-0.94</b>	<b>12</b>	<b>81</b>
<b>Thromboembolie</b>	<b>1.72</b>	<b>1.27-2.36</b>	<b>14</b>	<b>73</b>
<b>Tiefe Beinvenenthrombose</b>	<b>1.84</b>	<b>1.21-2.82</b>	<b>9</b>	<b>115</b>
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>0.93</b>	<b>0.87-0.99</b>	<b>25</b>	<b>39</b>
<b>Gynäkologische-/ vasomotorische Symptome</b>	<b>1.08</b>	<b>1.06-1.10</b>	<b>64</b>	<b>16</b>
<b>Brustbeschwerden</b>	<b>0.77</b>	<b>0.70-0.84</b>	<b>58</b>	<b>17</b>

## Risikokommunikation

**AR\*:Absolutes Risiko je 1000 Frauen. NNT/NNH\*\* = number needed to treat oder number needed to harm: Ausgewiesen sind nur statistisch signifikante Daten über den Follow-up-Zeitraum von 96 Monaten.**

**Die Datenberechnung erfolgte von den Leitlinienautoren Visvanathan K et al. JCO 2009;27:3235-3258.**

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Raloxifen)

## NSABP-P2 Study, STAR trial 2006

	Tamoxifen : Rate / 1000 WE	Raloxifen Rate / 1000 WE	RR	95% CI
Alle Frauen	4.30	4.41	1.02	0.82-1.28
Mit/ohne LIN	3.76	3.89	1.03	0.81-1.33
mit LIN	9.83	9.61	0.98	0.58-1.63
Mit/ohne ADH	4.06	4.03	0.99	0.76-1.28
mit ADH	5.21	5.81	1.12	0.72-1.74

### Angebote nur für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko:

- ≥ 35 J. Gail 1,66% oder postmenopausal

### Sollte Frauen nicht angeboten werden:

- mit moderatem Risiko nach dem 50. Lebensjahr
- mit erhöhtem Thromboembolierisiko

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Aromatasehemmer)

## Einschlusskriterien:

## Results for prior ALH, ADH, LCIS (HR AI vs Plac):

### ➤ IBIS.2:

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zuvor ADH, ALH, or LCIS</li> <li style="padding-left: 20px;">Anastrozol: 154 (8.0%);</li> <li style="padding-left: 20px;">Placebo: 190 (9.7%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ja (7J-MaCa-Risiko 12,1%):<br/>HR 0,31 (0,12–0,84)</li> <li>➤ No (7J-MCa-Risiko 4,9%):<br/>HR 0,52 (0,31–0,78)</li> </ul> |
|---|--|

### ➤ MAP.3:

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zuvor ADH, ALH, or LCIS:</li> <li style="padding-left: 20px;">Exemestan: 185 (8.1%);</li> <li style="padding-left: 20px;">Placebo: 188 (8.3%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Yes: HR=0,61 (0,20–1,82)</li> <li>➤ No HR=0,26 (0,11–0,64)</li> </ul> |
|---|--|

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

◀◀ START

# Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

➤ **Version 2002:**  
**Gerber**

➤ **Versionen 2003–2016:**  
**Audretsch / Blohmer / Brunnert / Costa /  
Fersis / Friedrich / Hanf / Junkermann /  
Kühn / Lux / Maass / Möbus / Nitz /  
Oberhoff / Scharl / Solomayer / Souchon /  
Thill / Thomssen**

➤ **Version 2017:**  
**Budach / Fersis**

# Prätherapeutische Abklärung suspekter Läsionen (BIRADS 4)

Oxford / AGO  
LOE / GR

	Oxford	AGO	LOE / GR
➤ <b>Mammographie</b>	1b	A	++
➤ Vergrößerungsaufnahmen von Mikroverkalkungen	4	C	++
➤ Steigerung der Detektionsrate von G1/G2 DCIS durch digitale Mammographie (versus konventionell)	2b	B	+
➤ <b>Stereotaktische Stanzbiopsie / Vakuumbiopsie (VAB)</b>	2b	B	++
➤ Präparateradiographie	2b	B	++
➤ Setzen eines Markierungsclips in der Biopsieregion, wenn die Läsion komplett entfernt wurde	5	D	++
➤ <b>MRT zur Festlegung der Ausdehnung</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Klinische Untersuchung</b>	5	D	++
➤ <b>Feinnadelpunktion / duktale Lavage</b>	5	D	-
➤ <b>Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation</b>	5	D	++



# MRT und DCIS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Studie	Anzahl Untersuchungen	Zuverlässigkeit (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Gilles et al 1996	172	70	95	51
Westerhof et al 1998	63	56	45	72
Bazzocchi et al 2006	112	80	79	68
Kuhl et al 2007	75	-	88	-
Baur et al. 2013	58		79,3	

„Ein negativer MRT-Befund kann nicht als Beweis für Gutartigkeit gewertet werden.“

# MRI and DCIS

## Systematic review

### Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma *in situ*

A. Fancellu<sup>1</sup>, R. M. Turner<sup>2</sup>, J. M. Dixon<sup>4</sup>, A. Pinna<sup>1</sup>, P. Cottu<sup>1</sup> and N. Houssami<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Unit of General Surgery 2, Clinica Chirurgica, University of Sassari, Sassari, Italy, <sup>2</sup>School of Public Health and Community Medicine, The University of New South Wales, and <sup>3</sup>Screening and Test Evaluation Programme, School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia and <sup>4</sup>Breakthrough Breast Cancer Research Unit, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

*Correspondence to:* Dr A. Fancellu, Department of Clinical and Experimental Medicine, Unit of General Surgery 2, Clinica Chirurgica, University of Sassari, Viale San Pietro 43, 07100 Sassari, Italy (e-mail: afancel@uniss.it)

*BJS* 2015; **102**: 883–893

# MRI and DCIS

- **9 Studien für diese Metaanalyse (7 Kohorten und 2 randomisierte Studien), die MRI im Rahmen der präoperativen Abklärung verwendet haben.**
- **4 Studien hatten sowohl DCIS als invasives Ca.**
- **In 4 Studien war BEO vorgesehen.**

# MRI and DCIS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Adjusted odds ratios;**  
**Estimates of the effect of preoperative MRI on surgical outcomes in patients with ductal carcinoma in situ;**

## MRI and DCIS

The present meta-analysis shows that preoperative MRI in women with DCIS is not associated with an improvement in surgical outcomes. MRI increases the initial rate of mastectomy, although the overall mastectomy rate is not significantly increased as a result of MRI. Importantly, this meta-analysis shows that preoperative MRI does not reduce the odds of having negative margins after BCS, nor does it reduce the odds of patients requiring reoperation for positive margins. On the basis of the collective evidence summarized in this meta-analysis, preoperative MRI does not improve the surgical treatment of women with DCIS of the breast.

# MRI and DCIS

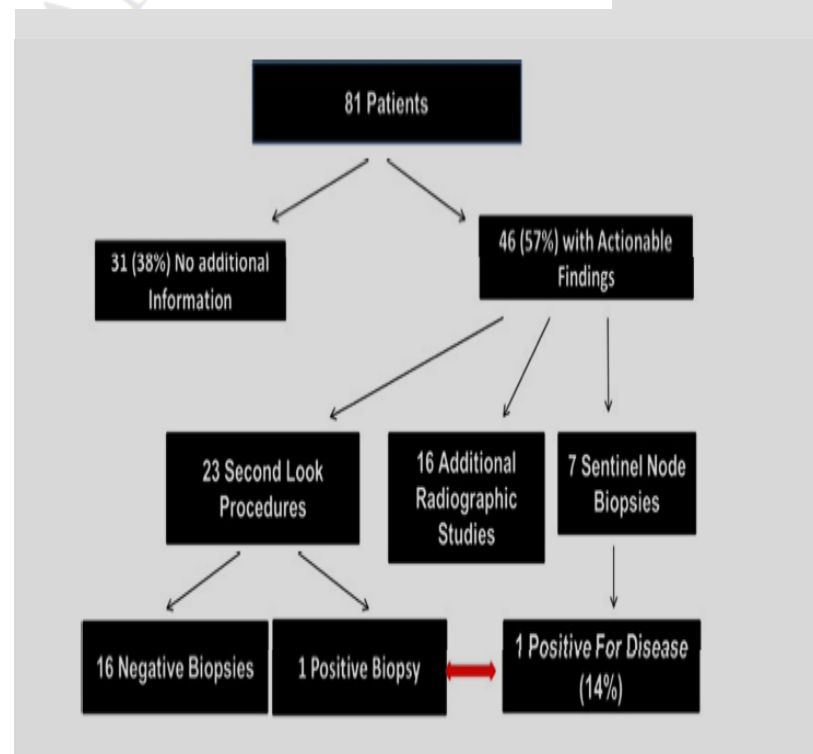
## The True Impact of Breast MRI on the Management of In-Situ Disease: More is Not Better

Michael Lallemand MD<sup>\*1</sup>, Morgan Barron MD<sup>2</sup>, Jason Bingham MD<sup>3</sup>, Andrew Mosier MD<sup>+4</sup>, Mark Hardin MD<sup>5</sup>, Vance Sohn MD<sup>6</sup>

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Over a seven year period, 93 patients were diagnosed with DCIS on percutaneous biopsy with no other indication for a breast MRI. Of these patients, 81 underwent an MRI preoperatively and comprised our patient cohort. Those that did not undergo an MRI were unable to do so either due to body habitus, anxiety, or the presence of an implantable pacemaker. In our patient cohort, 67 elected to undergo breast conservation therapy (BCT) and 14 decided to proceed with mastectomy. Of the BCT group, 8 required an additional procedure for positive margins (11.9%), four of whom chose to proceed with re-excision, while the remaining four were converted to mastectomy.



# MRI and DCIS

## **The True Impact of Breast MRI on the Management of In-Situ Disease: More is Not Better**

**Michael Lallemand MD<sup>\*1</sup>, Morgan Barron MD<sup>2</sup>, Jason Bingham MD<sup>3</sup>, Andrew Mosier MD<sup>+4</sup>, Mark Hardin MD<sup>5</sup>, Vance Sohn MD<sup>6</sup>**

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Our data reveals that the routine use of MRI for DCIS did not change the overall clinical management in 88 of 89 patients (99%). Rather, it led to additional unnecessary studies and delayed time to definitive surgical therapy. Forty-six patients (57%) had a finding on MRI that prompted additional workup, including 17 additional biopsies, only one of which was positive.

At our institution, bilateral breast MRI is no longer routinely performed for patients being evaluated for DCIS. The impetus for this study was driven by the psychological distress that many patients felt by the time they needed to decide on a surgical treatment plan. Many felt overwhelmed and exhausted as they had already undergone numerous tests, biopsies, and delay to definitive therapy associated with the false positive findings on MRI. As stated, over half of the patients (57%) had a finding on MRI which prompted additional workup, including 16 negative biopsies. This study confirms that routine MRI is not useful to patients diagnosed with DCIS.

## Original Investigation

# Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Steven A. Narod, MD, FRCPC; Javaid Iqbal, MD; Vasily Giannakeas, MPH; Victoria Sopik, MSc; Ping Sun, PhD

- **108.196 Patientinnen aus der SEER data base**
- **Retrospektive Analyse**
- **Brustkrebspezifische Mortalität 3.3 %**
- **Erhöht bei jungen Frauen und schwarzer Rasse**
- **Patientinnen mit invasiven Rezidiven haben eine ungünstigere Prognose quoad vitam HR 18 (95%CI, 14,0-23,6)**
- **Die Reduktion von invasiven Rezidiven durch Radiotherapie verbessert nicht das Überleben nach 10 Jahren**



# Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Steven A. Narod, MD, FRCPC; Javaid Iqbal, MD; Vasily Giannakeas, MPH; Victoria Sopik, MSc; Ping Sun, PhD

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Treatment	Cases, No	10-Year BCS Mortality (95%CI), %	Univariate HR (95% CI)	P Value	Multivariate <sup>3</sup> HR (95%)	P Value
<b>Lumpectomy</b>						
Without radiotherapy	19762	0.9 (0.7 - 1.1)	1 [Reference]		1 [Reference]	
With radiotherapy	42250	0.8 (0.7 - 1.0)	0.86 (0.67 - 1.10)	0.22	0.81 (0.63 - 1.04)	0.10
all	63319	0.8 (0.7 - 1.0)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Unilateral mastectomy	19515	1.3 (1.1 - 1.5)	1.45 (1.18 - 1.79)	< 0.001	1.20 (0.96 - 1.50)	0.11

<sup>3</sup> Adjusted for year of diagnosis, age of diagnosis, ethnicity, income, ER-status, tumor size and grade

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

## Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years

Preeti Subhedar, MD<sup>1</sup>, Cristina Olcese, BS<sup>1</sup>, Sujata Patil, PhD<sup>2</sup>, Monica Morrow, MD, FACS<sup>1</sup>,  
and Kimberly J. Van Zee, MS, MD, FACS<sup>1</sup>

### Breast Conserving Surgery Alone

Recurrence rate (95 % confidence interval)

Time period	5 year	10 year	HR	P value
1978-1998	19.1 % (15.6 - 23.2 %)	26% (22.0 - 30.7%)	1.0	----
1999-2010	8.9 % (7.1 - 11.3 %)	19% (14.9 – 23.1%)	0.59	0.0002

### Breast Conserving Surgery and Radiotherapy

Recurrence rate (95 % confidence interval)

Time period	5 year	10 year	HR	P value
1978-1998	6.4% (4.1- 9.8 %)	13% (9.3 - 17.1 %)	1.0	----
1999-2010	4.9% (3.7 – 6.5 %)	11% (8.7- 14.2 %)	0.84	0.04

# Generelle therapeutische Prinzipien

**Exzision (BEO, Mastektomie) ist die therapeutische Basis für die Behandlung des DCIS.**

**Die adjuvante Therapie (Strahlentherapie, endokrine Therapie) muss mit der Patientin auf der Basis einer Risiko-Nutzen-Bewertung individuell erörtert werden.**

# Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS I

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ <b>Exzision (drahtmarkiert)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
➤ <b>Präparatradiographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Intraoperative Sonographie (darstellbarer Befund)</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Sofortige Nachresektion bei knappen Resektionsrändern (Präparateradiographie)</b>	<b>1c</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Intraoperative Schnellschnittdiagnostik</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>--</b>
➤ <b>Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation</b>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>++</b>

**Offene Biopsien suspekter Läsionen (mammographische Mikrokalzifikationen, suspekter US, MRI etc.) ohne präoperative Stanzbiopsie sollten vermieden werden.**

# Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS II



Oxford / AGO  
LOE / GR

➤ <b>Histologisch freie Resektionsränder (pR0)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Multifokalität: BEO falls möglich (inkl. RT)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Nachresektion bei knappem Resektionsrand (<math>\leq 2</math> mm im Paraffinschnitt)</b>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Mastektomie* (große Läsionen; keine sicheren Ränder im Nachresektat)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>SNE*</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Mastektomie</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>DCIS beim Mann</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
➤ <b>BET</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Axilladisektion</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>--</b>

\* Patientinnen mit einem tastbaren Tumor haben signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für eine okkulte Invasion (26%), Multizentrität und ein Lokalrezidiv.

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# DCIS - Prognosefaktoren für lokales Rezidiv

## Oxford / AGO LOE / GR

➤ Resektionsränder	1a	A	++
➤ Residualer tumorassoziierter Mikrokalk	2b	C	++
➤ Alter	1a	A	++
➤ Größe	1a	A	++
➤ Grading	1a	A	++
➤ Komedonekrose	1a	A	++
➤ Architektur	2b	C	+
➤ Diagnostische Methode	1a	A	++
➤ Fokalität	1a	A	++
➤ (mod.) Van Nuys Prognose Index	2b	C	+/-
➤ Palpables DCIS	2b	C	+/-
➤ Palpabel + COX-2+p16+Ki-67+	2b	C	+/-
➤ Palpabel + ER-, HER2, +Ki-67+	2b	C	+/-
➤ HER2-Überexpression	1a	B	+/-
➤ ER/PgR (positiv vs. negativ)	1a	B	+/-
➤ DCIS-Score	2b	C	+/-
➤ MSKCC Nomogram	2b	C	+/-
➤ DCIS mit Mikroinvasion – Behandlung analog zum invasiven Karzinom empfohlen	3b	C	++
➤ Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER+, triple negativ)	2b	C	-

# Strahlentherapie Statements

- **Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LOE 1a**
- **Strahlentherapie reduziert das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um 50 %.** **LOE 1a**
- **Das Vermeiden eines invasiven Rezidivs ist sehr wahrscheinlich nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden.** **LOE 2b**
- **Der absolute individuelle Benefit der Strahlentherapie ist vom individuellen Lokalrezidivrisiko abhängig.**
- **The number needed to treat (für jedes breast event) ist 9 (über alle Risikogruppen)**

# DCIS Strahlentherapie

Oxford / AGO  
LOE / GR

## Radiotherapie nach:

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Brusterhaltender Operation (BEO) (gesamte Brust, WBI)</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+*</b> |
| ➤ <b>Mastektomie</b>   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>--</b> |

## Sonderformen der Radiotherapie:

- |  |           |          |              |
|--|-----------|----------|--------------|
| ➤ <b>Teilbrustbestrahlung</b>                | <b>3a</b> | <b>D</b> | <b>--</b>    |
| ➤ <b>Hypofraktionierte Radiotherapie</b>     | <b>2b</b> | <b>D</b> | <b>+/-**</b> |
| ➤ <b>Boost-RT des Tumorbettes</b>            | <b>2b</b> | <b>D</b> | <b>--</b>    |
| ➤ <b>Bei Patientinnen unter 45-50 Jahren</b> | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b>   |

- \* **NW und Nachteile der Radiotherapie müssen gegenüber der erreichbaren Risikoreduktion abgewogen werden. Ein Verzicht auf eine Strahlentherapie nach BEO bedeutet ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko ohne Einfluss auf das Überleben. Dieses gilt auch für Patientinnen mit günstigen prognostischen Faktoren (low-risk-Subgruppe; Level I-Evidenz): < 2,5 cm, low and intermediate nuclear grade, mammographisch entdeckt**

\*\* Analyse im Rahmen laufender Studien



# Cochrane Analyse Postoperative Radiatio

## (Gesamtkollektiv mit Radiatio nach BEO)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N.**

**Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of  
the breast. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov**

**21;11:CD000563. doi: 10.1002/14651858.CD000563.pub7.**

# DCIS – Postoperative adjuvante Systemtherapie

- **Postoperative endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LOE 1a**
- **Postoperative endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven Rezidive haben.** **LOE 1a**
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralaterale invasive Rezidivrate und die ipsilaterale und kontralaterale DCIS-Rezidivrate.** **LOE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes breast event) ist 15.** **LOE 1a**

# Cochrane Analyse Tamoxifen nach DCIS (Gesamtkollektiv / mit Radiatio)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Staley H, McCallum I, Bruce J.**

**Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ.**

**Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD007847. doi:  
10.1002/14651858.CD007847.pub2.**

**Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for  
ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and  
meta-analysis. Breast. 2014 Oct;23(5):546-51. doi:  
10.1016/j.breast.2014.06.015. Epub 2014 Jul 9.**

# DCIS - Postoperative adjuvante Systemtherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |           |          |             |
|---|-----------|----------|-------------|
| ➤ <b>Tamoxifen (nur ER+)</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+/-*</b> |
| ➤ <b>Aromataseinhibitor (nur ER+) bei<br/>postmenopausalen Patientinnen</b> | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+/-*</b> |
| ➤ <b>Trastuzumab (nur HER2+)</b>  | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>--</b>   |

**\*Indikation zur Therapie ist von Risikofaktoren,  
Nebenwirkungen und Patientinnenpräferenz abhängig.**

# Lokalrezidiv des DCIS nach Tumorektomie

Oxford / AGO  
LOE / GR

## Nach Radiatio

➤ **Einfache Mastektomie  
+ SNB**

3a C +

5 D +

➤ **Sekundäre Tumorektomie**  
führt zu Rezidiven in bis zu 30 % der Fälle  
(NSABP B17)

5 D +/-

## Keine Radiotherapie

➤ **Therapieindikation wie bei primärer  
Erkrankung**

3 C ++

**Prognose für invasive Rezidive scheint besser zu sein als bei primären invasiven Karzinomen. Ca. 50% der Rezidive sind invasiv.**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

# Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2002–2016:**  
**Bauerfeind / Blohmer / Böhme / Brunnert /  
Costa / Fersis / Gerber / Hanf / Janni /  
Junkermann / Kaufmann / Kühn / Kümmel /  
Nitz / Rezai / Simon / Solomayer /  
Thomssen / Thill / Untch**
  
- **Version 2017:**  
**Kühn / Rezai**

# Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**AGO: ++**

**Die operative Therapie ist einer von mehreren Teilschritten bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Daher ist sowohl eine diagnostische als auch eine onkologische Expertise unumgänglich und definitive Voraussetzung.**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



# Präoperative Diagnostik

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Oxford / AGO LOE / GR

➤ <b>Klinische Untersuchung</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mammographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Sonographie (Brust u. Axilla)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Minimalinvasive Biopsie*</b>	<b>1c</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>MRT**</b>	<b>1c</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

\* Wenn klinische Untersuchung, Mammographie und Sonographie ggfs. plus MRT keine exakte Ausdehnungsbeurteilung erlauben.

\*\* Keine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate.  
Die Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie ist Voraussetzung für die MRT-Untersuchung, z.B. dichtes Drüsengewebe, invasiv lobuläre Tumoren, V. a. multifokale/-zentrische Tumorausbreitung.

# Perioperatives Staging

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
  
 Guidelines Breast  
 Version 2017.1D

## Oxford / AGO LoE / GR

---

➤ **Anamnese und klinische Untersuchung**      **5    D    ++**

**Nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen  
und / oder Symptomen:**

- **Rö-Thorax**      **5    D    +**
- **Lebersonographie**      **5    D    +**
- **CT**      **5    D    +**
- **Skelettszintigraphie**      **5    D    +**
- **FDG-PET oder FDG-PET / CT**      **4    C    -**
- **Ganzkörper MRT**      **4    C    -**

# Stellenwert der operativen Optionen

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
  
 Guidelines Breast  
 Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
 LoE / GR**

---

- **Die Überlebensraten nach BET (Tumorektomie + XRT) und MRM sind äquivalent** **1a    A**
- **Die Überlebensraten nach MRM und radikaler Mastektomie sind äquivalent** **1b    A**
- **Die Lokalrezidivraten nach „skin sparing mastectomy“ (SSM) und MRM sind äquivalent** **2b    B**
- **Die Erhaltung des Mammillen-Areola-Komplexes (MAK) bei MAK-fernem Tumor und tumorfreiem retroareolärem Gewebe ist onkologisch sicher** **2b    C**



# Brusterhaltende Operation

## Vorgehensweise, Technische Aspekte

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Nicht palpable Läsionen</b>			
➤ <b>Bildgebend gestützte Drahtmarkierung</b>	2b	B	++
➤ <b>Radionuklidmarkierung</b>	2b	B	+/-
➤ <b>Präparateradiographie oder -ultraschall</b>	2b	B	++
➤ <b>Tumorfremie Resektionsränder</b> (auch bei ungünstiger Biologie reicht "no cells on ink")	2a	A	++
➤ <b>Sofortige Nachresektion bei randbildendem Tumor</b> <b>in der Präparateradiographie oder -ultraschall</b> <b>und/oder intraoperativer patholog. Untersuchung</b>	1c	B	++
➤ <b>Nachresektion bei Tumorausläufer bis in den</b> <b>Randbereich (Paraffinschnitt)</b>	3b	C	+
➤ <b>Stereotaktische Befundentfernung als alleinige</b> <b>Therapie</b>	4	D	--
➤ <b>Intraoperativer Ultraschall zur Reduktion</b> <b>der Nachresektionsrate</b>	1a	A	+/-
➤ <b>Intraop. Schnittrandbeurteilung mit Margin probe</b>	1b	A	+/-

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Brusterhaltende Operation (BEO) ohne neoadjuvante Therapie

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

➤ <b>Multizentrität</b>	<b>2b   B   +/-</b>
➤ <b>Histologisch befallene Resektionsränder trotz wiederholter Nachresektion</b>	<b>2b   B   --</b>
➤ <b>Inflammatorisches MaCa</b>	<b>2b   B   --</b>

**OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“**

# Axilläre Lymphknotendisektion (ALND) I

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
 Guidelines Breast  
 Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Axilläre Lymphknotendisektion</b>			
➤ <b>Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)</b>	3	D	-
➤ <b>Endpunkt: Staging</b>	3	A	-
➤ <b>Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle</b>	2a	A	+/-
➤ <b>Axilläre Lymphknotendisektion bei</b>			
➤ <b>DCIS</b>	2b	B	--
➤ <b>Wenn SLN-Exzision möglich</b>	1a	A	--
➤ <b>SN positiv (cT1/2 cN0*, &lt; 3 SN+, BET + tangentialer Radiatio, adäquate Systemtherapie)</b>	1b	B	+/-
➤ <b>SN + (mic)</b>	1b	A	-
➤ <b>SN (i+)</b>	2b	B	--
➤ <b>SN + Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)</b>	1b	B	+
➤ <b>SN + Mastektomie (Radiotherapie der Thoraxwand)</b>			
➤ <b>Nur wenn T1, T2 und 1-2 pos. SLN</b>	5	D	+/-
<b>Axilladisektion indiziert, aber nicht möglich</b>			
➤ <b>Radiatio analog AMAROS-Studie</b>	1b	B	+

\* **Studienteilnahme empfohlen**

# Operative Therapie der Axilla vor und nach NACT

Oxford / AGO  
LoE / GR

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

<b>SLNB vor oder nach NACT bei cN0</b>						
SLNB vor NACT				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
SLNB nach NACT*				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNB</b>						
cN-Status (vor Therapie)	pN-Status (vor Therapie)	cN-Status (nach Therapie)	operatives Vorgehen nach Therapie			
cN0	pN0(sn)	-	Nihil	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Nihil Re-SN alleine ALND	<b>5</b> <b>2b</b> <b>3</b>	<b>D</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>-</b> <b>+/-</b>
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	Re-SN alleine ALND Axilla XRT	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>-</b> <b>+</b> <b>+</b>
cN0	Nicht durchgeführt	ycN0 ypN0(SN) ypN+(SN)	SN alleine ALND ALND	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>+/-</b> <b>+</b>
cN+	cN+ (CNB/FNA)	ycN0 ycN+ (CNB/FNA)	SN alleine* ALND ALND	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+/-</b> <b>+</b> <b>++</b>

# Verbesserung der Falsch-Negativ-Rate der SLNB nach NACT bei Patientinnen bei cN+ (gesichert durch CNB/FNA)

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Entfernung von > 2 SLNs	3b	C	+/-
➤ Kombinierte Tracermethode	3b	C	+/-
➤ Ultrastaging (IHC, Stufen)	2b	B	+/-
➤ Clipmarkierung	3b	C	+/-



# Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)

## Indikationen I

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Klinisch (cN0) / sonographisch neg. Axilla</b>	1b	A	++
➤ <b>Zusätzliche FNA / Stanzbiopsie (klinisch/sonographisch suspekter axillärer Lymphknoten) um eine SLNB zu ermöglichen</b>	2a	B	+
➤ <b>T 1-2</b>	2b	A	++
➤ <b>T 3-4c</b>	3b	B	+
➤ <b>Multifokales / multizentrisches MaCa</b>	2b	B	+
➤ <b>DCIS</b>	3b	B	+
➤ <b>Mastektomie</b>	3b	B	+
➤ <b>DCIS beim Mann</b>	5	D	+
➤ <b>BET</b>	3b	B	-
➤ <b>MaCa des Mannes</b>	2b	B	+
➤ <b>Bei der älteren Patientin</b>	3b	B	+

# Sentinel-Lymphknoten-Exzision Indikationen II

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Während Schwangerschaft oder Stillzeit (nur Tc, keine Blaumarkierung)</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Nach vorausgegangener Tumorektomie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Frühere „große“ Brust-Operation (z.B. Reduktionsplastik, Mastektomie)</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Ipsilaterales intramammäres Rezidiv nach vorheriger BET und vorheriger SNE</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>+/-*</b>
➤ <b>SN entlang der A. mammaria interna</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Nach Axilla-Voroperation</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+/-*</b>
➤ <b>Prophylaktische bilaterale / kontralaterale Mastektomie</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>--</b>
➤ <b>Inflammatorisches MaCa</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>-</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\* Lymphoszintigraphie erforderlich



# Sentinel-Lymphknoten-Exzision Markierung

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>Oxford / AGO LoE / GR</b>		
➤ <b><sup>99m</sup>Tc Kolloid</b>	1a	A	++
➤ <b>Patentblau</b>	1a	B	+/-
➤ <b>Methylenblau</b>	4	D	-
➤ <b>Indocyaningrün (ICG)*</b>	2b	B	+/-
➤ <b>SPIO#</b>	2b	B	+/-

#SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide

\* Studienteilnahme empfohlen

# Operatives Vorgehen nach Neoadjuvanter Therapie

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
 Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Rechtzeitige Clip-Markierung des Tumors</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Operation</b>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
➤ <b>Freie Resektionsränder</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Exzision in neuen Tumorgrenzen</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>

**OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“**

# Beginn adjuvanter Therapiemaßnahmen nach primärer Operation



© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>Oxford</b>	<b>AGO</b>
	<b>LoE / GR</b>	
	<hr/>	
➤ <b>Zeitnaher Anschluss systemischer Therapie und adjuvanter RT nach OP</b>	<b>1b A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Beginn der adjuvanten Chemotherapie nach OP baldmöglichst, vor Radiotherapie</b>	<b>1b A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Wenn keine Chemotherapie:</b>		
➤ <b>Beginn der adjuvanten RT innerhalb von 6-8 Wochen nach OP</b>	<b>2b B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Beginn der endokrinen Therapie nach OP baldmöglichst</b>	<b>5 D</b>	<b>++</b>
➤ <b>TAM gleichzeitig mit Radiotherapie</b>	<b>3b C</b>	<b>+</b>
➤ <b>AI gleichzeitig mit Radiotherapie</b>	<b>3b C</b>	<b>+</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

# Plastisch-rekonstruktive Aspekte nach Mastektomie

- Versionen 2002–2016:  
**Audretsch / Bauerfeind / Blohmer /  
Brunnert / Dall / Fersis / Gerber / Hanf /  
Kümmel / Lux / Nitz / Rezai / Rody / Scharl  
/ Thomssen**
- Version 2017:  
**Kümmel / Solbach (im Konsens mit der  
AWOgyn)**

# Definition der onkoplastischen Operation

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



# Onkoplastische brusterhaltende Operation

Oxford / AGO  
LoE / GR

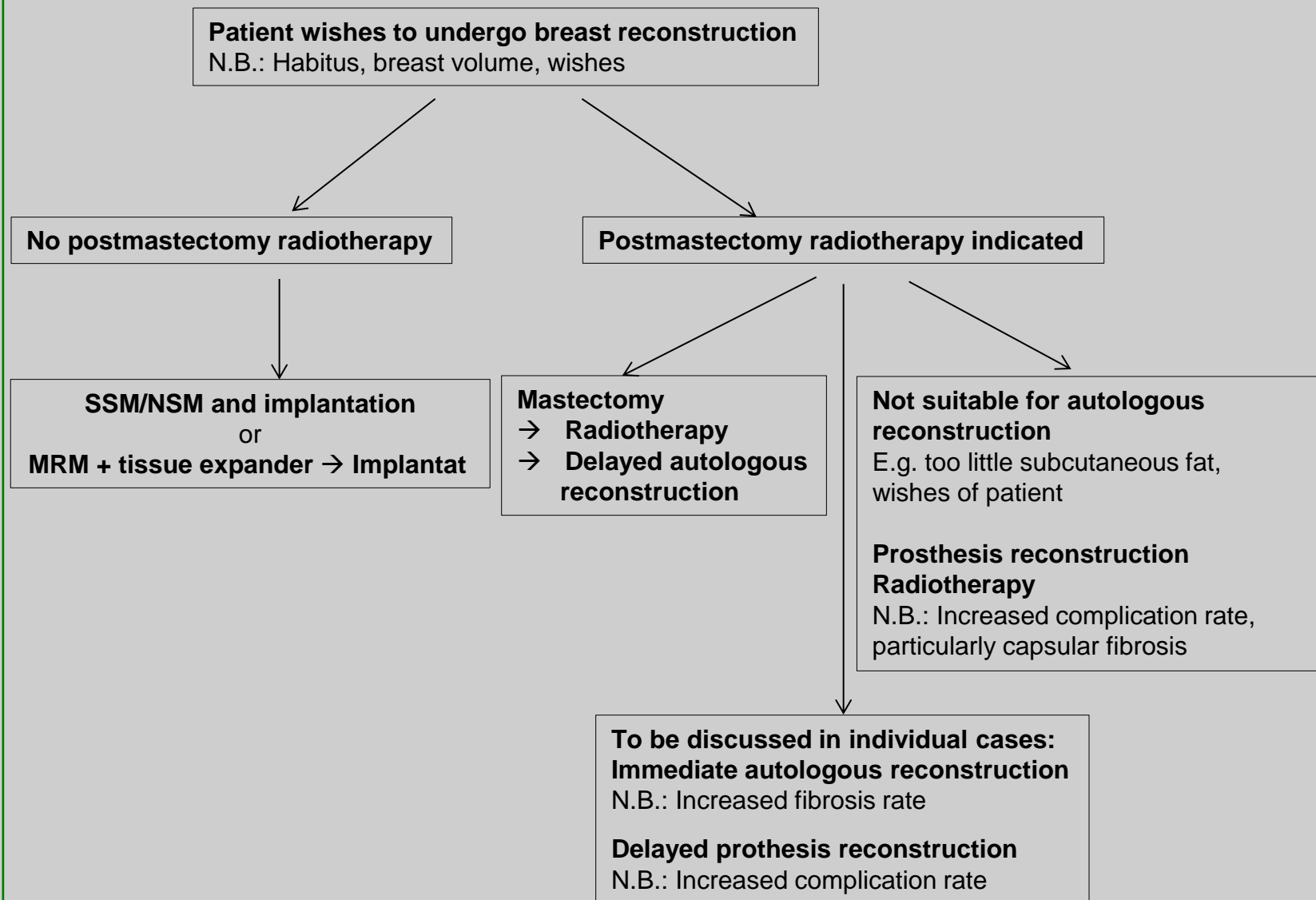
---

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Tumoradaptierte Reduktionsplastik</b>               | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Lokale Lappen-/Verschiebetechniken</b>              | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Partielle Mastektomie mit Gewebstransfer</b>        | <b>3b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Onkologische Sicherheit gegeben</b>                 | <b>2a</b> | <b>B</b> |            |
| ➤ <b>Komplikationsraten vergleichbar mit Lumpektomie</b> | <b>2a</b> | <b>B</b> |            |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Algorithmus der Brustrekonstruktion



# Brust Rekonstruktion

## Grundsätze

### AGO: ++

- **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**
- **Bevorzugung einer die Patientin wenig belastenden Op-Technik mit langfristig stabilem ästhetischen Ergebnis**
- **Cave: keine Verzögerung in der adjuvanten Therapie durch die Rekonstruktion**

# Möglichkeiten der Rekonstruktion nach Mastektomie

## Oxford / AGO LoE / GR

➤ Einsatz von mit Silikongel gefüllten Implantaten	2a	B	+
➤ Autologer Gewebetransfer	2a	B	+
➤ Gestielter Gewebetransfer	2a	B	+
➤ Freier Gewebetransfer (mit Gefäßanastomosen)	2a	B	+
➤ Autologer Gewebetransfer kombiniert mit Implantaten	3a	C	+

**Cave: BMI >30, Raucher, Diabetes, Strahlentherapie, Alter, bilaterales ME**

# Zeitpunkt der Rekonstruktion

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   | 3b | B | ++  |
|---|----|---|-----|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sofortrekonstruktion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Obligat bei SSM/NSM</b></li> <li>➤ <b>Vermeiden des Postmastektomie-Syndroms</b></li> </ul> </li> </ul>                                |    |   |     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Intervallrekonstruktion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Keine Behinderung von adjuvanten Therapien (CHT, RT)</b></li> <li>➤ <b>Nachteil: Verlust des Hautmantels</b></li> </ul> </li> </ul> | 3b | B | ++  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Verzögerte Sofortrekonstruktion („Delayed-immediate BR“)</b></li> </ul>   | 3b | B | +/- |

# Zeitpunkt der Rekonstruktion mit Implantaten in Bezug zur Strahlentherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ <b>Implantat-Rekonstruktion (IR)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>IR ohne Strahlentherapie (RT)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>IR vor RT / nach PBRT</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Cave: hohe Komplikationsrate</b>			
➤ <b>IR nach MX* und RT</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>IR nach sekundärer MX * (nach BET)</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Perioperativ verlängerte antibiotische Prophylaxe (mind. 24 Stunden)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

\*MX = Mastektomie

# Techniken / Netze im Rahmen der Rekonstruktion

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ <b>Eigengewebe (z.B. deepithelialisierter Corium-Fett-Lappen, Lado*)</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+#</b>
➤ <b>Azelluläre Dermis (ADM)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+#</b>
➤ <b>Synthetische Netze</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+#</b>

\* Latissimus dorsi Lappen

# Teilnahme an Registerstudien empfohlen

# Lipotransfer

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |  |           |          |          |
|--|-----------|----------|----------|
| ➤ <b>Lipotransfer nach Mx und Rekonstruktion</b>                                 | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>Lipotransfer nach brusterhaltender Therapie</b>                             | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>Mit Stammzellen (ACS) angereicherte, autologe Fettgewebstransplantation</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>-</b> |



# Gestielte Lappen zur Rekonstruktion

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

## Brustrekonstruktion (BR) mit autologem Gewebe

- TRAM, Latissimus-dorsi-Lappen (können muskelsparend präpariert werden)
- Delayed-TRAM bei Risikopatientinnen
- Ipsilateral gestielter TRAM
- Radiotherapie:
  - BR nach RT
  - BR vor RT

**3b C +**

**3a B +**

**3b A +**

**2a B +**

**2a B +/-**

**(erhöhte Rate an Fibrosen, Wundheilungsstörungen,  
Liponekrosen**

# Freie Lappen zur Rekonstruktion

Oxford / AGO  
LoE / GR

## Freier Gewebetransfer

	Oxford	AGO	
➤ DIEP	2a	B	+
➤ Freier TRAM	2a	B	+
➤ SIEA	3a	C	+/-
➤ Gluteallappen (SGAP- / IGAP, FCI)	4	C	+/-
➤ Free gracilis flap (TMG)	4	C	+/-

## Vorteil:

- Freier TRAM und DIEP sind potenziell muskelsparend. DIEP hat niedrige Rate an Hernien.

## Nachteile:

- Zeit- und personalintensive mikrochirurgische Techniken
- Aufwendige postoperative Überwachung
- Höhere Rate an Reoperationen
- RT vor Rekonstruktion erhöht Rate vaskulärer Komplikationen

# Gestielter vs. freier Gewebetransfer

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Muskelsparende Techniken und sorgfältiger Verschluss der Bauchdecke führen zu niedrigen Komplikationsraten unabhängig von der verwendeten Methode**
- **Autologer Gewebetransfer von der Bauchdecke hat die höchste Zufriedenheitsrate in allen Patientengruppen**
- **Morbidität der Spenderregion (z.B. reduzierte Muskelfunktion) kann bei allen Lappentechniken auftreten**

3a      A      ++

# Lappen-Implantat-Kombination

Oxford / AGO  
LoE / GR

## LDF\* + Implantat

➤ Nach RT

➤ Vor RT

2b C +

3b C +

5 D -

## Other flaps + Implantat

5 C +/-

## Vorteile:

- TRAM: bevorzugt Implantateinlage nach Intervall
- Verbesserte Abdeckung des Implantates
- Geeignet zur Rekonstruktion bestrahlten Gewebes

## Nachteil:

- Muskelkontraktion (LDF)

\* LDF = Latissimus dorsi flap

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

Oxford / AGO  
LoE / GR

## ➤ Hautsparende Mastektomie (SSM/NSM)

- |   |    |   |    |
|---|----|---|----|
| ➤ Sicher (gleiche Rezidivrate wie bei MX bei geeigneter Pat.auswahl)    | 2b | B | ++ |
| ➤ Höhere Lebensqualität für Patientin                                   | 2b | B | ++ |
| ➤ Erhalt des Mamillen-Areola-Komplex (NAC) unter bestimmten Bedingungen | 2b | B | ++ |
| ➤ Möglich nach Mastopexie / Reduktionsplastik                           | 4  | C | ++ |

## ➤ Hautschnitte ⇒ verschiedene Möglichkeiten:

- |   |    |   |   |
|---|----|---|---|
| ➤ Periareolär („Tabaksbeutel“; höheres Nekroserisiko) |    |   |   |
| ➤ Reduktionsschnittbild: „inverses T“ oder vertikal   |    |   |   |
| ➤ Inferior-lateraler Zugang / Inframammärfalte        |    |   |   |
| ➤ Niedrigste Inzidenz von Komplikationen              | 2b | B | + |

# Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie für nicht erkrankte Frauen (RRBM)

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |    |   |      |
|---|----|---|------|
| ➤ RRBM verringert die Brustkrebsinzidenz  | 1b | A | ++   |
| ➤ RRBM bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen   | 2a | B | +*   |
| ➤ RRBM bei hohem Mammakarzinomrisiko<br>(individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von<br>Mutationsstatus und familiärer Belastung – z.B.<br>high-risk/moderate Gene/Hodgkin-Lymphom) | 4  | D | +/-* |
| ➤ Hohes Risiko und keine Beratung in spezialisierten Zentren*   | 5  | D | - -  |
| ➤ Nicht direktive Beratung vor RRBM   | 2b | B | ++*  |
| ➤ RRBM sollte im Zusammenhang mit anderen<br>prophylakt. Op. wie BSO gesehen werden   | 2a | A | ++*  |
| ➤ Weitere Notwendigkeit der Fortbildung von Ärztinnen und Ärzten in Bezug<br>auf Möglichkeiten und Vorteile der RRBM  | 1b | A | ++   |

\*Beratung, Risikoberechnung und Nachsorge in spezialisierten Zentren empfohlen

# Formen der Risiko-reduzierenden (bilateralen) Mastektomie (RRBM)

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## RRBM reduziert die Inzidenz von MaCa und wahrscheinlich auch MaCa-bedingte Mortalität

➤ Einfache Mastektomie	2b	B	+
➤ RRBM mittels SSM*	2b	C	+
➤ RRBM mittels NSM* (MAK# erhaltend)	2b	C	+
➤ Kontralaterale prophylaktische Mastektomie	4	C	+/-

\* SSM / NSM: Skin-/Nipple-Sparing Mastectomy

# MAK: Mamillen-Areola-Komplex

# Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen



# Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

## ➤ Versionen 2002–2016:

**Bauerfeind / Dall / Diel / Fersis /  
Friedrichs / Gerber / Göring / Harbeck /  
Hooper / Jackisch / Lisboa / Lück /  
Maass / von Minckwitz / Möbus / Müller /  
Oberhoff / Schaller / Scharl /  
Schneeweiss / Schütz / Solomeyer /  
Stickeler / Thomssen / Untch**

## ➤ Version 2017:

**Hanf / Lux**

# Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

**Oxford LoE: 1**

**GR: A**

**AGO: ++**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**„Endokrines Ansprechen“ (früher rezeptorpositiv):**

**Immunhistologie (ER und / oder PgR)**

<b>0%</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin nicht sensitiv</b>
<b>1-9%</b>	<b>pos. Zellen</b>	<b>endokrin fraglich sensitiv</b>
<b>≥ 10%</b>	<b>pos. Zellen :</b>	<b>endokrin sensitiv</b>

**Status unbekannt: endokrin sensitiv**

# Adjuvante endokrine Therapie

## Bestimmung des Menopausenstatus

Oxford / AGO  
LoE / GR

### Bestimmung des Menopausenstatus:

- **Menstruationsanamnese** **+**
- **FSH, E2** **++**

# Adjuvante endokrine Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Standardtherapie für endokrin sensitive / fragl. sensitive Tumoren:

	Oxford / AGO LoE / GR		
	<hr/>		
➤ <b>Endokrine Therapie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Chemo-endokrine Therapie</b> (abhängig vom individuellen Risiko und Tumorbilogie)	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>

# Adjuvante endokrine Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |                |
|--|----------------|
| ➤ <b>Endokrin sensitiv &amp; fraglich sensitiv:<br/>endokrine Therapie</b> | <b>1a A ++</b> |
| ➤ <b>Endokrine Therapie sequentiell<br/>nach einer Chemotherapie</b>       | <b>2b C ++</b> |
| ➤ <b>Nicht endokrin sensitiv:<br/>keine endokrine Therapie</b>             | <b>1a A ++</b> |

# Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie

## AGO ++

- **Die adjuvante endokrine Therapie wird in die initiale Therapie (Jahre 0-5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6-15) eingeteilt.**
- **Standard ist die Therapiedauer von 5 Jahren.**
- **Erweiterte Therapiedauer nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.**
- **Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam hängen v.a. von Menopausenstatus, Verträglichkeit und Risiko ab.**
- **Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) ist besser als zu stoppen.**
- **Beginn mit AI bei postmenopausalen Pat. insbesondere bei Hochrisiko- und lobulären Karzinomen.**
- **Es existiert kein validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.**



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford LoE / GR	/	AGO GR
➤ <b>Tamoxifen* 5-10 Jahre</b>	1a	A	++
➤ <b>GnRHa Monotherapie</b> (nur bei relevanten Kontraindikationen für Tam)	1a	B	+
➤ <b>Bei Pat. mit Ovarialfunktion (innerhalb von 8 Monaten) nach adjuvanter Chemotherapie:</b>			
➤ <b>#OFS (Ovarialfunktionssuppression) 5 Jahre + TAM 5 Jahre</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Bei Patientinnen &lt; 35 Jahre</b>	1b	B	+
➤ <b>#OFS 5 Jahre + AI 5 Jahre</b>	1b	B	+/-

\* Behandlung so lange tolerabel und prämenopausal  
# Gesteigerte Nebenwirkungen können Compliance beeinträchtigen. Höhere Compliance bei TAM ist effektiver als Kombination mit GnRH oder Behandlung mit GnRH+AI mit eingeschränkter Compliance.

# Initiale adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 0-5)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **AI für die ersten 5 Jahre**
  - **Insbesondere beim lobulären Karzinom**
  - **Hohes Rezidivrisiko**
- **Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre**
  - **Tam (2-3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren**
  - **AI (2-3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren**
- **Tamoxifen 20 mg/d für 5 Jahre**

**1a    A    ++**

**++**

**1a    A**

**1b    C**

**1a    A    +**



# Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 6-10)



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>2,5 - 5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen (bei erhöhtem Risiko)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Nach 2 - 5 Jahren Tamoxifen AI für 2,5 bis 5 Jahre</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Nach initialer AI-Therapie Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI*</b>			
➤ <b>höheres Risiko und bei guter Verträglichkeit des Als</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>niedriges Risiko, schlechte Verträglichkeit des Als</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\* Bislang ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS)

# Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls und Fertilitätserhaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

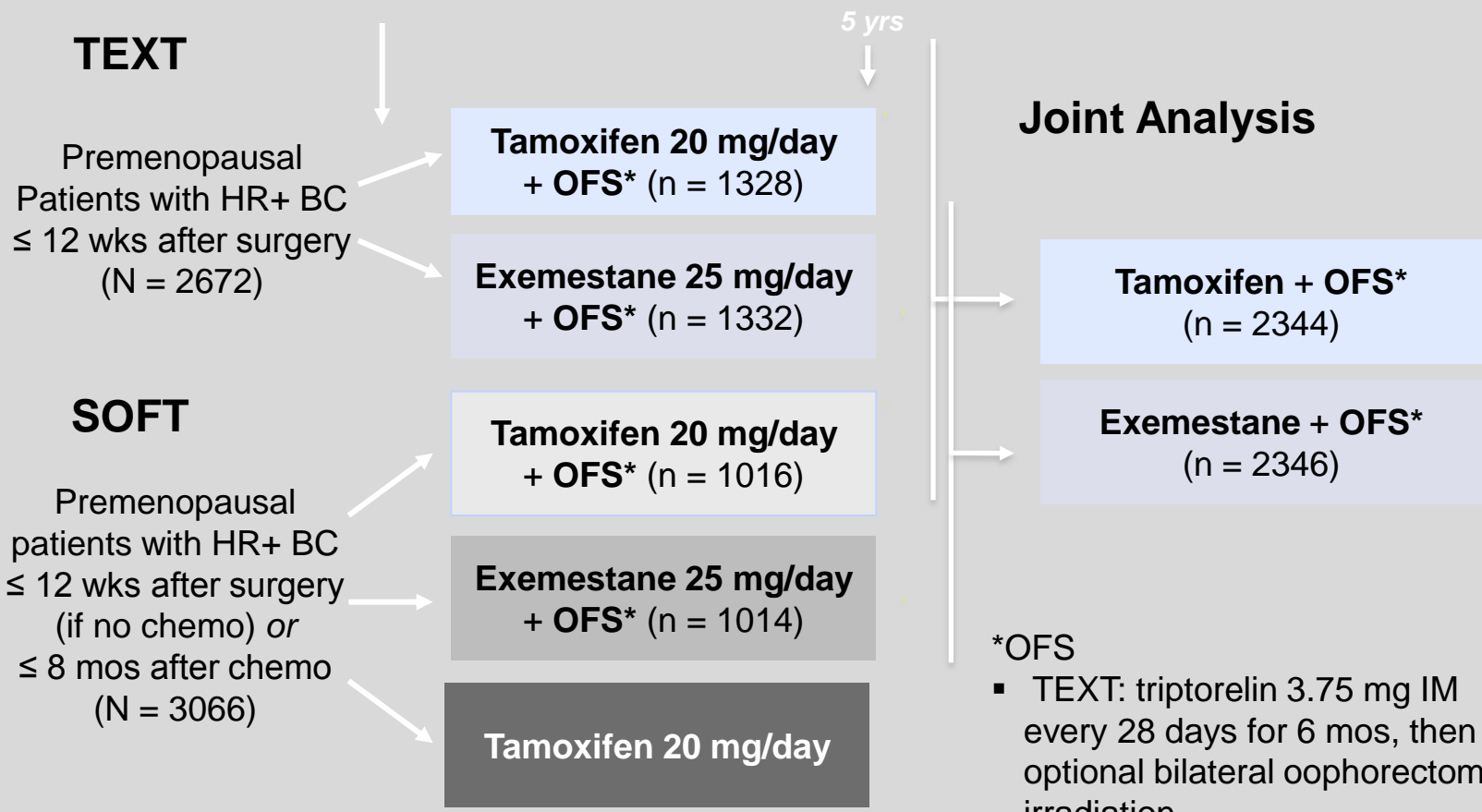
---

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>CHT + GnRHa</b><br><b>(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)</b><br><b>(GnRHa Applikation &gt; 2 Wochen vor Chemotherapie</b><br><b>unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)</b> | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung</b>  | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Fertilitätserhalt mit assist. reprod. Therapie</b><br><b>(Information: <a href="http://www.fertiprotect.de">www.fertiprotect.de</a>)</b>  | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+</b>  |

# TEXT /SOFT Joint Analysis

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D



- \*OFS
- TEXT: triptorelin 3.75 mg IM every 28 days for 6 mos, then optional bilateral oophorectomy or irradiation
  - SOFT: choice of method

Median follow-up: 5.7 yrs

# Incomplete Ovarian Suppression within SOFT – Study (SOFT-EST-Substudy)

- **In Soft-EST: Exe + OFS: E2, E1, E1-Sulfate - levels were significantly lower than in pats. with Tam + OS**
- **66% of premenopausal pats. on Exe + OFS had profound persistent suppression of E2 etc. for 12 months.**
- **However, 34% had an E2 level greater than menopausal threshold at least once, 17% at all time-points:**
  - **These patients were more likely younger than 35 y; chemo-naïve; had higher BMI**
  - **Importantly:** Combining ABCSG-12, SOFT, and TEXT studies, **showed 65 fewer DFS events** (HR 0.89, 95% CI 0.57–1.39) **but 30 more deaths** for ovarian suppression plus aromatase inhibitor compared to ovarian suppression plus tamoxifen (HR 1.31, 95% CI 0.93–1.84,  $P = 0.12$ ,  $s = 0.03$ , heterogeneity,  $P = 0.18$ ).
- **Hence the question arises, whether incomplete ovarian suppression led to this discrepancy**

# Ovarian Suppression in Combination Endocrine Adjuvant Therapy in Premenopausal Women with Early Breast Cancer

Chlebowski RT, Pan K, Col NF, Breast Cancer Res Treat

DOI 10.1007/s10549-016-4024-4

**“Conclusion: Given the discordance between DFS and OS and inconsistent estrogen suppression with ov. suppr. plus AI, adding AI to ov. suppr. as adjuvant therapy in premenopausal women is premature.”**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# 10 yrs versus 5 yrs Breast Cancer Mortality in ER+

## Rate ratio per period in aTTom and ATLAS

### 5 yrs. vs. 10 yrs Tamoxifen



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam aTTom Trial (n=6934 ER+)	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam Atlas Trial (n=10543 ER+)	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam aTTom + Atlas combined (n=17477 ER+)
<b>Years 5-9</b>	<b>1.08 (0.85-1.38)</b>	<b>0.92 (0.77-1.09)</b>	<b>0.97 (0.84-1.15)</b>
<b>Years 10+</b>	<b>0.75 (0.63-0.90) p = 0.07</b>	<b>0.75 (0.63-0.90) p = 0.002</b>	<b>0.75 (0.65-0.86) p = 0.00004</b>
<b>All years</b>	<b>0.88 (0.74-1.03) p = 0.1</b>	<b>0.83 (0.73-0.86) p = 0.004</b>	<b>0.85 (0.77-0.94) P= 0.001</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

nach Grey et al ASCO 2013  
J Clin Oncol 31, 2013 (suppl. Abstr 5)

# Upfront Therapies Overview

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J.

Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.

Breast. 2016 Apr;26:106-14.

doi: 10.1016/j.breast.2016.01.006.

Epub 2016 Feb 18.

# Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

## Overview over Published Trials:

### Initial Therapy (years 1-5)

Trial	Source	AI	Indication	Pts	F/U mo	DFS/BCFS/TTR/ TTDR/CBC	OS	Side Effects	Remarks
ATAC	ATAC Trialists' Group 2010	A	upfront vs T	6241	120	HR + patients: DFS HR 0.86, p=0.003 TTR 0.79, p=0.0002 TTDR 0.85, p=0.02	HR 0.87 p=0.4	SAE T>A gyn AE T>A VE T>A SE A>T	only anastrozole vs tamoxifen, combination arm stopped after first analysis; ER+PR=ER+PR+ (Cuzick 2010) QoL→ (Cella 2006)
BIG 1-98	BIG 1-98 Collaborative Group 2011	L	upfront <sup>2</sup> vs T	4922	97	DFS = 0.86 P = 0,007	P = 0,048	SAE T=L gyn AE T>L TE T>L CE L>T SE L>T	L>T in particular in case of N+
NCIC CTG MA.27	Goss 2010	E	upfront vs A	7576	49	EFS HR 1,02 DDFS HR 0,95	ns	Osteoporosis A>E El. liver enzymes E>A Hyperlipidaemia A>E	Randomization for Celecoxib cancelled
Meta-analysis EBCTCG	EBCTCG 2015		5 y. AI vs. 2-3 y. tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam	31920		10 y. gain recurrence rate 5 y. AI vs. 5 y. Tam 3,6%, p<0,00001	10 y. gain OS 5 y. AI vs. 5 y. Tam 2,1%, p<0,009		
						10 y. gain recurrence rate 5 y. AI vs. 2-3 y. Tam → AI to y. 5 0,7%, p<0,045	10 y. gain OS 5 y. AI vs. 2-3 y. Tam → AI to y. 5 1,1%, p<0,11		
						10 y. gain recurrence rate 2-3 y. Tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam 2,0% p<0,0001	10 y. gain OS 2-3 y. Tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam 1,5% , p<0,01		

A anastrozole; gyn AE, gynecological adverse event; BCFS, breast cancer-free survival; CBC, contralateral breast cancer; CE, cardiac events; CVE, cardiovascular events; Cx, chemotherapy; DFS, disease-free survival; RFS relapse-free survival; E, exemestane; ER, estrogen receptor; HR, hazard ratio; L, letrozole; OS, overall survival; P, placebo; PR, progesterone receptor; QoL, quality of life; Rx, radiotherapy; SAE, serious adverse event; SE, skeletal event; T, tamoxifen; TE, thromboembolism; TTR, time-to-recurrence; TTDR, time-to-distant-recurrence; VE, vascular event; (?) according to retrospective analysis. \* only HR positive population



# 5 Years of Aromatase Inhibitor versus 5 Years of Tamoxifen

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsy P, Gnant M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R.

Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials.

Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.

Epub 2015 Jul 23.



© AGO e. V.  
in der DGOG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# 5 Years of Aromatase Inhibitor versus Tamoxifen to Years 2-3 Followed by AI to year 5



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsy P, Gnant M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R.

Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials.

Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.

Epub 2015 Jul 23.

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Tamoxifen to Years 2-3 Followed by AI to Year 5 versus 5 Years of Tamoxifen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsy P, Gnant M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R.

Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials.

Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.

Epub 2015 Jul 23.

# Upfront Monotherapy: Meta-analyses of DFS and OS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J.

Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.

Breast. 2016 Apr;26:106-14.

doi: 10.1016/j.breast.2016.01.006.

Epub 2016 Feb 18.

# Upfront Sequential Therapy: Meta-analyses of DFS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J.

Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.

Breast. 2016 Apr;26:106-14.

doi: 10.1016/j.breast.2016.01.006.

Epub 2016 Feb 18.

# Upfront Sequential Therapy: Meta-analyses of OS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J.

Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.

Breast. 2016 Apr;26:106-14.

doi: 10.1016/j.breast.2016.01.006.

Epub 2016 Feb 18.

# Upfront sequential therapy: Meta-analyses of DFS and OS

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J.

Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials.

Breast. 2016 Apr;26:106-14.

doi: 10.1016/j.breast.2016.01.006.

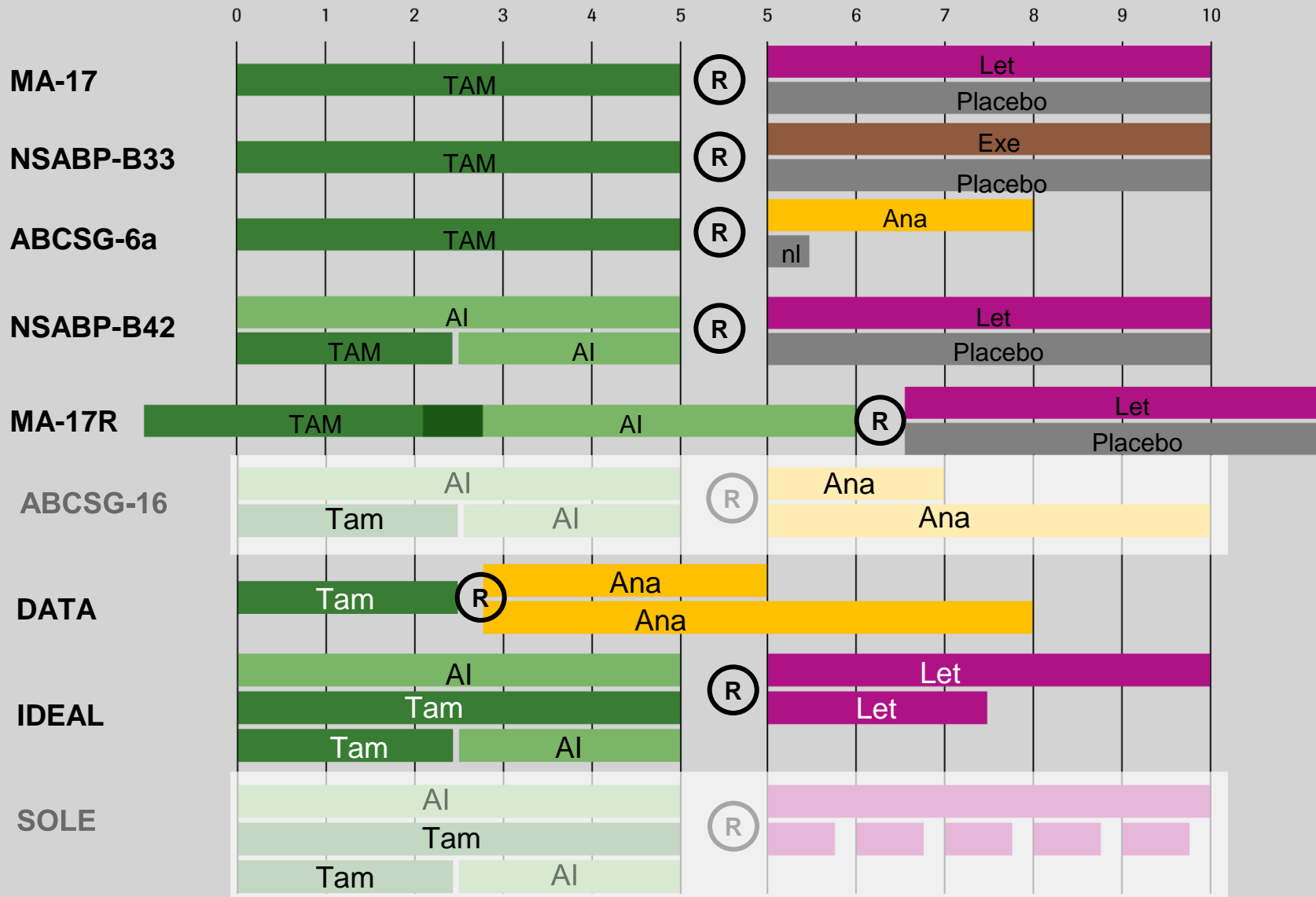
Epub 2016 Feb 18.

# Extended Endocrine Therapies

Gnant M. et al., SABCS, 2016 (S1-06, Discussion)

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D





# Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

## Overview over Published Trials: Extended Therapy I



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Trial	Source	Patient number	Population	Upfront therapy	Trial Arms	Reported outcomes
ECOG	Tomey 1996	193	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	RFS: 85% vs. 73% (p=0.10) OS: 86% vs. 89% (p=0.52)
Scottish	Stewart 1996	342	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	Events: 60 vs. 49 EFS HR: 1.27 (0.87-1.85)
NSABP B-14	Fisher 2001	1142	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. placebo	DFS: 78% vs. 82% (p=0,03) OS: 91% vs. 94% (p=0,07)
ATLAS	Davies 2013	6846	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. placebo	Recurrence: 617 vs. 711 (p=0,01) OM: 639 vs. 722 (p=0,01)
aTTOM	Gray 2013	6953	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	Recurrence: 580 vs. 672 (p=0.003) OM: 849 vs. 910 (p=0.1)
MA.17	Goss 2005	5187	Postm.	Tamoxifen	Letrozole vs. placebo	DFS: HR 0.68 (0.55-0.83; p=0.001) OS: HR 0.98 (0.78-1.22; p=0.85)
NSABP B-33	Mamounas 2008	1598	Postm.	Tamoxifen	Exemestane vs. placebo	DFS: 91% vs. 89% (p=0.07) RFS: 96% vs. 94% (p=0.004)
ABCSG-6a	Jakesz 2007	856	Postm.	Tamoxifen	Anastrozole vs. placebo	Recurrence: 30 vs. 56, HR 0.64 (0.41-0.99; p=0.047)
Meta-analysis	Petrelli 2013	29138	Prem./postm.	Tamoxifen	Fixed duration (5 years) with an extended course of endocrine therapy vs. no therapy	RFS OR: 0.72 (0.56-0.92; p=0.01) BCSS OR: 0.78 (0.69-0.9; p=0.0003) OS OR: 0.89 (0.80-0.99; p=0.03)

www.ago-online.de

AI = aromatase inhibitor; BCSS = breast cancer specific survival; DFS = disease-free survival; EFS = event free survival; HR = hazard ratio; OM = overall mortality; OS = overall survival; prem. = premenopausal; postm. = postmenopausal; RFS = relapse-free survival

# Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

## Overview over Published Trials: Extended Therapy II

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Trial	Source	Patient number	Population	Upfront therapy	Trial Arms	Reported outcomes
LATER	Zdenkowski 2016	360	Postm.	≥ 4 years of endocrine therapy (11.7% AI, 50.3% Tam, 38.0% other)	5 y. letrozole vs. observation	Breast cancer recurrence difference: 8.4% (3.8%-13.0%), p=0.0004
MA17R	Goss 2016	1918	Postm.	5 years of any other AI with or without prior tamoxifen	Letrozole vs. placebo	DFS: 95% vs. 91% (HR for disease recurrence or occurrence of contralateral breast cancer: 0.66; p=0.01) OS: 93% vs. 94% (HR: 0.97; p=0.83)
IDEAL	Blok 2016	1824	Postm.	5 years of tamoxifen, AI or tamoxifen → AI	Letrozole 2.5 vs. 5 years	DFS HR: 0.88 (0.64-1.21; p=0.43) 5-year DFS: 88.4 vs. 87.9% OS HR: 1.09 (0.70-1.70)
DATA	Tjan-Heijnen 2016	1912	Postm.	Tamoxifen 2-3 years	Anastrozole 6 vs. 3 years	DFS HR: 0.79 (0.62-1.02; p=0.07) 5-year DFS: 83.1 vs. 79.4 OS HR: 0.91 (0.65-1.29)
NSABP B-42	Mamounas 2016	3923	Postm.	AI or tamoxifen → AI 5 years	Letrozole vs. placebo	DFS HR: 0.85 (0.73-0.999; p=0.048*) * did not reach statistical significance level of 0.0418

AI = aromatase inhibitor; BCSS = breast cancer specific survival; DFS = disease-free survival; EFS = event free survival; HR = hazard ratio; OM = overall mortality; OS = overall survival; prem. = premenopausal; postm. = postmenopausal; RFS = relapse-free survival

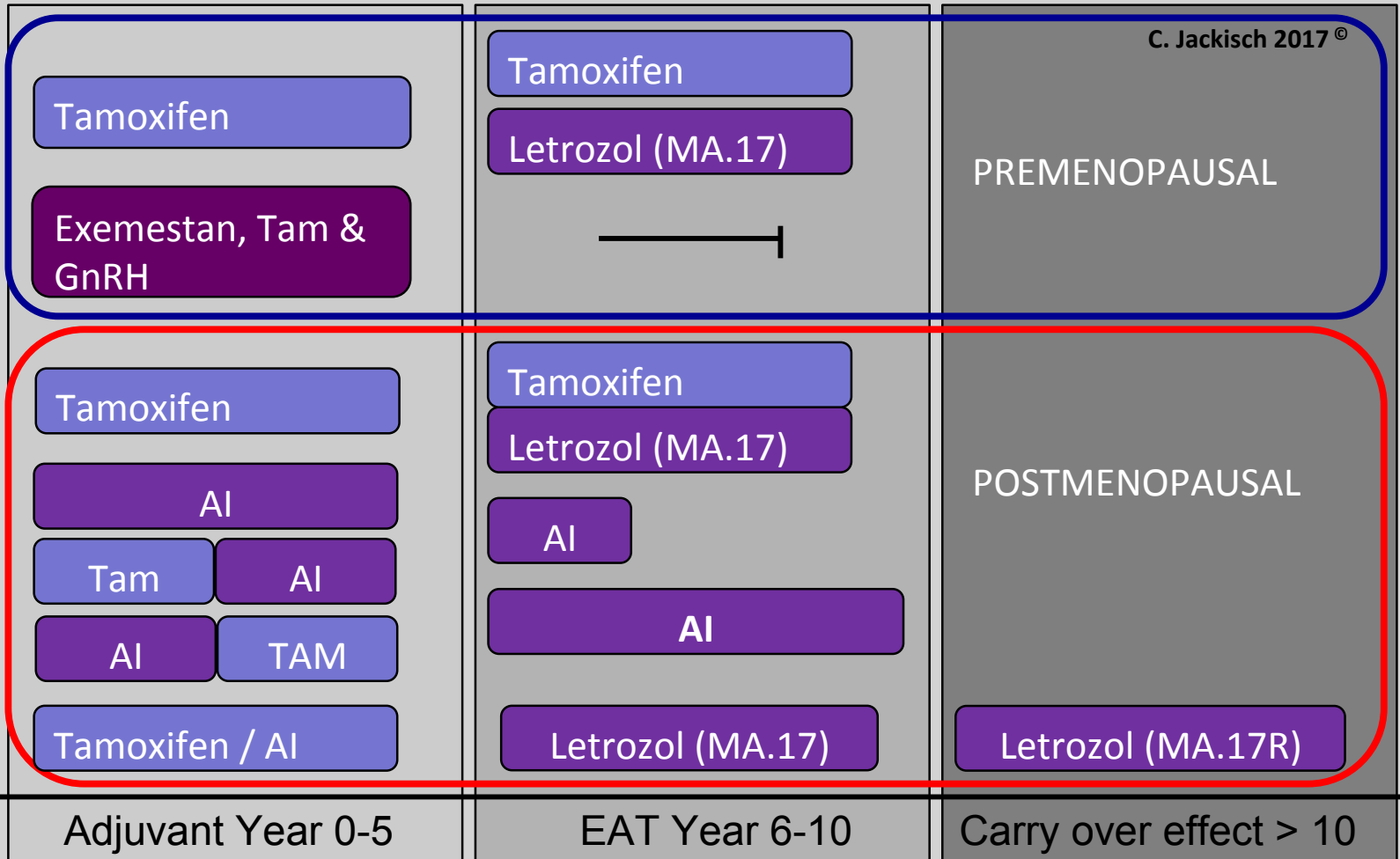
# Vorschlag für eine mögliche Entscheidungsfindung für die erweiterte Adjuvanz

© AGO e. V.  
in der DGOG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Nach 2 bis 5 Jahren Tamoxifen → Hinzunahme von Aromatasehemmer für 2,5 bis 5 Jahren,**
- **Nach initialer Aromatasehemmertherapie sorgfältige Überlegung und Abwägung:**
  - **weitere Therapie mit AI:**
    - **bisherige gute Verträglichkeit der AI-Therapie,**
    - **gute Knochengesundheit,**
    - **jüngeres Alter,**
    - **hohes Risiko nach immunhistochemischen Eigenschaften,**
    - **positiver Nodalstatus.**

# Mögliche Wege



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

◀◀ START

# Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

- **Version 2002:**  
**Möbus / Nitz**
- **Versionen 2003–2016:**  
**Harbeck / Jackisch / Janni / Loibl / Lux /  
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz /  
Schneeweiss / Simon / Schütz /  
Solomeyer / Stickeler / Thomssen / Untch**
- **Version 2017:**  
**Dall / Stickeler**

# Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

**AGO**

- **Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbio-  
logie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden** **++**
- **HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“** **++**
  - **Endokrine Therapie ohne Chemotherapie** **++**
- **HR+/HER2- mit „hohem Risiko“**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer  
Tumorlast** **+**
  - **Anschließend endokrine Therapie** **++**
- **HER2+**
  - **Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant) plus** **++**
    - **Sequenzielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T+H** **++**
    - **Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Therapie** **+**
    - **Anthrazyklin-freie, Taxan-haltige Therapie bei niedriger Tumorlast** **+**
    - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast** **+**
- **Triple-negativ (TNBC)**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-eskalierte Chemotherapie** **+**
  - **Neoadjuvant Platin-haltige Chemotherapie** **+**

# Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Anthrazyklin-/ taxan-basierte<br/>Chemotherapie</b>    | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Wenn Anthrazykline nicht gegeben<br/>werden können</b> |           |          |            |
| ➤ <b>Docetaxel plus Cyclophosphamid</b>                     | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Paclitaxel mono wöchentlich</b>                        | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>CMF</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Dosis-dichte Therapie bei hoher Tumorlast</b>          | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Niedrig-dosierte Erhaltungs Chemotherapie</b>          | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>-</b>   |



# Colleoni et al., J Clin Oncol 2016, 34: 3400-8

## rand. phase 3-study of IBCSG: trial 22-00

n = 1086 pat., HR neg.,

DFS as primary endpoint

**OP -> adj. CT -> R ->** Cyclophos. 50 mg p.o. cont. plus  
Mtx 2.5 mg 2 x tgl. p.o. d 1 + 2, q1w  
versus  
control (nil)

## Results:

FU 6.9 yrs.,

n.s. DFS difference,

more side effects (14% WHO3/4) in the CM-arm

# Empfohlene Regime für die adjuvante Chemotherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

## Anthrazyklin-/ taxan-basierte Regime

➤	<b>*EC → P<sub>w</sub></b>	<b>E<sub>90</sub>C q3w x 4 → P<sub>80</sub> qw1 x 12</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤	<b>AC → P<sub>w</sub></b>	<b>A<sub>60</sub>Cq 3w x 4 → P<sub>80</sub>qw1 x 12</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤	<b>AC → D</b>	<b>A<sub>60</sub>C q3w x 4 → D<sub>100</sub> qw3 x 4</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤	<b>*EC → D</b>	<b>E<sub>90</sub>C q3w x 4 → D<sub>100</sub> qw3 x 4</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤	<b>DAC</b>	<b>D<sub>75</sub>A<sub>50</sub>C q3w x 6</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>

## Anthrazyklin-freie Regime

➤	<b>DC</b>	<b>D<sub>75</sub> C<sub>600</sub> x 4</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤	<b>Pac mono</b>	<b>P<sub>80</sub> q1w x 12</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤	<b>CMF</b>		<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+/-</b>

\* Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

# Dosis-dichte und/ oder dosis-eskalierte adjuvante Chemotherapie bei hoher Tumorlast



Oxford / AGO  
LoE / GR

## Dosis-dichte Regime

➤ *EC q3w x4 → Pac q1w x 12	1b	B	++
➤ AC q3w x4 → Pac q1w x 12	1b	A	++
➤ AC q2w x4 → Pac q2w x 4	1b	B	+
➤ EC q2w x4 → Pac q2w x 4	1b	A	+
➤ EC q2w x4 → Pac q1w x 12	1b	B	+

## Dosis-dichte und dosis-eskalierte Regime (N ≥ 4+)

➤ E-Pac-C q2w	1b	A	++
---------------	----	---	----

\* Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Adjuvante Chemotherapie: andere Medikamente

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Capecitabin-haltige Therapie bei TNBC</b>  | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Platin-haltige Therapie bei TNBC</b>       | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC/AC</b> | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>--</b>  |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Adjuvante Therapie mit Trastuzumab I

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ <b>Nodal-positive Erkrankung</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Nodal-negative Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)</b>			
➤ <b>10 mm</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>&gt; 5–10 mm</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>≤ 5 mm</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

# Adjuvante Therapie mit Trastuzumab II

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Beginn der Therapie

- **Simultan mit Taxanen**
- **Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie**

1a    A    ++

1b    B    +

## Dauer

- **Für 1 Jahre**
- **Für 2 Jahre**
- **Für 0,5 Jahre**

1b    A    ++

1b    A    -

1b    A    +/-

# Trastuzumab Adjuvant

## Überwachung hinsichtlich CHF

**Oxford LoE: 5**

**GR: D**

**AGO: ++**

### Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

- Anamnese, klinische Untersuchung (Ödeme, Hepatomegalie)
- Echokardiographie (Alternative zu MUGA)

} Bestimmung  
der LVEF

### Während und nach der Trastuzumab-Therapie

Regelmäßige Dokumentation von

- Herzfrequenz; bei Anstieg  $> 15\%$  über das individuelle Ausgangsniveau
- Körpergewicht; bei Anstieg  $\geq 2$  kg/Woche
- Kardiale Zeichen und Symptome



**LVEF alle 3 Monate**

# Adjuvante Therapie mit Trastuzumab: Regime

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Simultan mit

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC  | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ P q1w 12 x ohne A bei pT < 3 cm, pN0 | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ Docetaxel und Carboplatin            | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+</b>   |
| ➤ Mit Anthrazyklinen                   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ Mit Taxan dosis-dicht                | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+ *</b> |

<b>Radiotherapie simultan zu Trastuzumab</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
--	-----------	----------	----------

**\* Studienteilnahme empfohlen**



# Adjuvante Therapie mit weiteren zielgerichteten Substanzen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ <b>Lapatinib</b>	<b>1b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ (verzögerte adjuvante Therapie)	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Lapatinib + Trastuzumab</b>	<b>1b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Pertuzumab</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>-</b>
➤ <b>Bevacizumab</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>--</b>

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

◀ START

# Neoadjuvante systemische Therapie

- **Versionen 2002–2016:**  
**Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux / von Minckwitz / Müller / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Untch**
- **Version 2017:**  
**Loibl / Müller**

# Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

**AGO**

- **Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbio-  
logie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden** **++**
- **HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“** **++**
  - **Endokrine Therapie ohne Chemotherapie** **++**
- **HR+/HER2- mit „hohem Risiko“**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer  
Tumorlast** **+**
  - **Anschließend endokrine Therapie** **++**
- **HER2+**
  - **Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant) plus** **++**
    - **Sequenzielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T+H** **++**
    - **Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Therapie** **+**
    - **Anthrazyklin-freie, Taxan-haltige Therapie bei niedriger Tumorlast** **+**
    - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast** **+**
- **Triple-negativ (TNBC)**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-eskalierte Chemotherapie** **+**
  - **Neoadjuvant Platin-haltige Chemotherapie** **+**

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |           |          |             |
|---|-----------|----------|-------------|
| ➤ <b>Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl)</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> |             |
| ➤ <b>Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert, besonders in Subgruppen (HR+/HER2neg/Grade3, HER2-pos und TNBC)</b>         | <b>1b</b> | <b>A</b> |             |
| ➤ <b>Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>   |
| ➤ <b>Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>   |
| ➤ <b>Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen</b>   | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>+*</b>   |
| ➤ <b>Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung</b>   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-*</b> |

\* Studienteilnahme empfohlen

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie Indikationen

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Inflammatorisches Mammakarzinom</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Inoperables Mammakarzinom</b>	<b>1c</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Prädiktion des Ansprechens I

Faktor	CTS	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ Jüngerer Alter	B	1a	A	+
➤ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	B	1a	A	++
➤ Negativer Hormonrezeptorstatus	B	1a	A	++
➤ Triple-negatives Mammakarzinom	B	1a	A	++
➤ Positiver HER2 Status	B	1a	A	++
➤ Nicht-lobuläre Histologie	B	1a	A	+
➤ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Prädiktion des Ansprechens II



© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	GR	AGO
➤ <b>Multigensignaturen</b>	<b>III</b>	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Ki-67</b>	<b>I</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Tumor infiltrierende Lymphozyten*</b>	<b>I</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>PIK3CA Mutation bei HER2+</b>	<b>I</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>gBRCA in TNBC</b>	<b>II</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\* LPBC ist definiert als dichtes lymphozytenreiches, die Tumorzellen umgebendes Binnenstroma außerhalb der Randzone (Lymphozyten >50% der Stromafläche)



# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Regime und Schedules



© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen</b>	1a	A	++
➤ <b>AC oder EC → D q3w oder P q1w</b>	2b	A	++
➤ <b>DAC</b>	2b	B	++
➤ <b>Taxan gefolgt von Anthrazyklin</b>	1a	A	+
➤ <b>Dosisdichte Protokolle (z. B. E -P-CMF, E-P-C)</b>	1b	B	+*
➤ <b>Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)</b>	2b	B	+
➤ <b>Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw</b>	1b	B	+/-

\* Studienteilnahme empfohlen

# Mögliche carboplatinhaltige Regime in der neoadjuvanten Situation

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Author	Study	Regimen	pCR rate	3-yr EFS rates
<b>Sikov WM, et al.</b> JCO 2015 SABCS 2015	CALGB 40603 Phase II	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> qw x12 + Carboplatin AUC 6 q3w x4 – dd AC q2w x4	TNBC ± Cb: 54% vs 41% (ypT0/is ypN0)	TNBC ± Cb: 72% vs. 77% (HR 0.84 (95%CI 0.58- 1.22)
<b>von Minckwitz G, et al.</b> Lancet Oncol 2014 SABCS 2015	Gepar Sixto Phase II	NPLD 20mg/m <sup>2</sup> qw x18 + Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> qw x18 + Carboplatin AUC 1.5 qw x18 + Bev 15 mg/kg q3w x6	TNBC ± Cb: 53% vs. 37% (ypT0 ypN0)	TNBC ± Cb: 76% vs. 86% (HR 0.56 (95%CI 0.33- 0.96))
<b>Ando M, et al.</b> BCRT 2014	Phase II	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> qw x12 + Carboplatin AUC 5 q3w x4 – FEC q3w x4	TNBC ± Cb: 61% vs. 26%	

www.ago-online.de

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Methoden Überprüfung des Ansprechens



© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Mammasonographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Palpation</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mammographie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>MRT</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>PET(-CT)*</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Clipmarkierung der Tumorregion</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Clipmarkierung des pN+</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

**\* Studienteilnahme empfohlen**

# Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

## Oxford / AGO LoE / GR

---

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Trastuzumab in Kombination mit<br/>Chemotherapie</b>              | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination<br/>mit Chemotherapie</b> | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Lapatinib in Kombination mit<br/>Chemotherapie</b>                | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Lapatinib + Trastuzumab in Kombination<br/>mit Chemotherapie</b>  | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen<br/>ohne Chemotherapie</b>  | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |

# Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-negativen Tumoren

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab

➤ **Beim Hormonrezeptor-positiven**

**Mammakarzinom**

**1b B -**

➤ **Beim TNBC**

**1b B +/-**

# Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei einem frühen Ansprechen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

**Bei frühem Ansprechen nach 6 bis 12 Wochen  
einer neoadjuvanten Chemotherapie:**

- **Komplettierung der gesamten  
Chemotherapie vor der Operation  
d.h.  $\geq$  18 Wochen Behandlung** **1b A ++**
- **Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC  
beim HR-positiven Mammakarzinom  
8 statt 6 Zyklen TAC erwägen** **2b C +**

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Vorgehen bei keinem frühen Ansprechen

### Bei keiner Änderung:

- **Komplettierung der NST, anschl. Operation**
- **Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistentem Regime**
  - **AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12**
  - **DAC x 2 → NX x 4**

### Bei Progression:

- **Abbruch der NST und Operation oder Bestrahlung**
- **Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen**

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

2b C ++

2b B +

2b B +

1b B +

4 D ++\*

4 D +/-\*

\*Studienteilnahme empfohlen

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Lokoregionäre Operationen

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Intraoperative Clipmarkierung<br/>der Tumorregion</b>              | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Adäquate Operation nach NST</b>                                    | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Mikroskopisch freie Absetzungsränder</b>                           | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Exzision innerhalb neuer Grenzen<br/>nach aktueller Bildgebung</b> | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>+</b>  |



# Operative Therapie der Axilla vor und nach NACT

Oxford / AGO  
LoE / GR

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

SLNB vor oder nach NACT bei cN0						
SLNB vor NACT				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
SLNB nach NACT*				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNB						
cN-Status (vor Therapie)	pN-Status (vor Therapie)	cN-Status (nach Therapie)	operatives Vorgehen nach Therapie			
cN0	pN0(sn)	-	Nihil	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Nihil Re-SN alleine ALND	<b>3</b> <b>2b</b> <b>3</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>-</b> <b>+/-</b>
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	Re-SN alleine ALND Axilla XRT	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>-</b> <b>+</b> <b>+</b>
cN0	Nicht durchgeführt	ycN0 ypN0(SN) ypN+(SN)	SN alleine ALND ALND	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>+/-</b> <b>+</b>
cN+	pN+ (CNB/FNA)	ycN0 ycN+ (CNB/FNA)	SN alleine* ALND ALND	<b>2a</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+/-</b> <b>+</b> <b>++</b>

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Indikationen für Mastektomie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Positive Absetzungsränder trotz mehrfacher Nachresektion** 3b C ++
- **Radiotherapie nicht durchführbar** 5 D ++
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
  - **Inflammatorisches Mammakarzinom** 2b C +
    - **Bei pCR** +/-
  - **Multizentrisches Mammakarzinom** 2b C +/-
  - **cT4a-c Mammakarzinom** 2b B +/-

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Zeitablauf von Operation und Radiotherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### ➤ Operation

4 C ++

#### ➤ Nach Leukozyten-Nadir

(2 bis 4 Wochen nach dem letzten  
Chemotherapiezyklus)

#### ➤ Radiotherapie innerhalb von

2–3 Wochen nach Operation

2b B ++

# Adjuvante systemische Therapie nach neoadjuvanter systemischer Therapie

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ <b>Endokrine Therapie bei endokrin-sensitiver Erkrankung</b>	1a	A	++
➤ <b>Komplettierung der Trastuzumab-Behandlung auf bis zu 1 Jahr bei HER2-positiver Erkrankung</b>	2b	B	++
➤ <b>Komplettierung der Pertuzumab-Therapie über 1 Jahr bei HER2-positivem Mammakarzinom</b>	3	C	-
➤ <b>Bei ungenügendem Ansprechen (d.h. non-pCR (invasive Tumorzellen in Brust und / oder Axilla) nach adäquater NACT (Anthrazykline, Taxane, 18 Wochen)</b>			
➤ <b>Capecitabin adjuvant bei TNBC</b>	2b <sup>a</sup>	B	+/-
➤ <b>Weitere Chemotherapie</b>	3	C	-
➤ <b>Experimentelle Behandlung</b>	5	D	+

# Neoadjuvante endokrine Therapie

## ➤ Postmenopausale Patienten

- Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen bei postmenopausalen Frauen mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen
- Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)
- Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+)

## ➤ Prämenopausale Patientinnen

- Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren + LHRH

## ➤ Simultane chemo-endokrine Therapie

- Prognostische Faktoren während/nach NST: Quantitative ER-Expression, Expression von Ki-67, N-Status, T-Status (PEPI)

## Oxford / AGO LoE / GR

	2a	B	+
	1b	A	+
	1a <sup>a</sup>	B	+
	2b	B	+/-
	5	C	+
	2b	C	+
	1b	C	+/-
	1b	A	-
	1b	B	+

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Adjuvante Strahlentherapie



# Adjuvante Radiotherapie (RT)

## Versionen 2002 – 2014:

**Blohmer / Budach / Friedrichs / Göhring /  
Janni / Kühn / Möbus / Scharl /  
Seegenschmiedt / Souchon / Thomssen /  
Untch / Wenz**

## ➤ Version 2015 - 2016:

**Thomssen / Budach / Wenz**

## ➤ Version 2017:

**Blohmer / Budach / Scharl / Wenz**

# Vorbemerkung

- **Diese Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs basieren auf einer Konsensdiskussion zwischen Experten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**
- **Für technische Details zur Durchführung der Strahlentherapie verweisen wir auf die entsprechenden aktualisierten Leitlinien der DEGRO 2014**
- **Für einzelne Statements konnte kein Konsens erreicht werden, die Einschätzung der DEGRO wurde jeweils in blauer Farbe wiedergegeben**



# Guidelines and Opinions

## St. Gallen 2015: Coates A, AnnOncol 2015;26:1533:

Two trials on hypofractionated radiotherapy to the conserved breast examined essentially similar regimens. **Hypofractionated regimens involving 15 or 16 fractions are now widely accepted as standard of care.**

## St. Gallen 2015: Gnant M, Breast Care 2015;10:124:

With respect to **hypofractionated** breast irradiation after breast conserving surgery, the panel felt that this is **appropriate for patients aged 50+** without chemotherapy or axillary involvement (89% Yes, 2% No, 9% Abstain), but **also for patients younger than 50 years** (71% Yes, 2% No, 27% Abstain), with uncertainty about patients with prior chemotherapy or axillary lymph node involvement (51% Yes, 18% No, 31% Abstain).

## Statement J Harris, Dana Farber, Boston, SABCS 2015, PL1-01:

With regard to **hypofractionated whole breast irradiation**, cosmetic results are clearly better, patient satisfaction is improved, uncertainty about use in nodal RT. **We are using it just in about all (266 cGy x 15 with boost in about 1/2).**

# Radiotherapie (RT) nach brusterhaltenden Operationen (BEO; invasive Karzinome)

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE /GR		
➤ <b>Bestrahlung der operierten Brust</b>	1a	A	++
➤ <b>Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)</b>	1a	A	++
➤ <b>Konventionelle fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)</b>	1a	B	+
➤ <b>Bei Lebenserwartung &lt;10 Jahre und pT1, pN0, R0, HR/PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.</b>	1a	B	+

# Zusätzliche Informationen hinsichtlich der Effekte der Radiotherapie der Brust (BET)

## ➤ Hypofraktionierung:

- Einige Effekte auf das normale Gewebe waren in einem Teil der Studien zur hypofraktionierten Strahlentherapie (15-16 Fraktionen) geringer ausgeprägt als nach einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie (Brustschrumpfung, Teleangiektasien und Brustödem).
- Die lokoregionäre Rückfallrate war in keiner der 5 randomisierten Studien statistisch signifikant unterschiedlich. In einer von 5 Studien wurde im hypofraktionierten Arm eine geringere Rate von Fernmetastasen (HR<sub>DFS</sub> 0,74; 95% CI 0,59–0,94) verbunden mit einem besserem Überleben (HR<sub>OS</sub>=0,8; p=0,042) beobachtet.  
(*START B: Haviland JS et al. Lancet Oncol 2013; 14: 108*)

- **Ältere Patientinnen sollten über Folgendes beraten werden:**
  - Die lokale Rückfallrate wird durch eine Brustbestrahlung bei älteren Pat. mit pT1-2 (bis zu 3 cm) pN0, HR-positiven Mammakarzinomen nach brusterhaltender Operation und mit adjuvanter endokriner Therapie um absolut ca. 8% nach 10 Jahren gesenkt.  
Es findet sich kein Vorteil hinsichtlich des metastasenfremen Überlebens und des Gesamtüberlebens.

# BCS $\geq 70y$ $< 4cm$ cN0 : Tamoxifen vs. Tamoxifen + RT

Time: 1994-1999, since 8/1996 only pT1cN0 ER/PR+ or unknown allowed

@10 yrs (95% C.I.)	Tamoxifen	Tamoxifen plus Radiotherapy	Hazard Ratio
Local recurrence-free ( $\Delta=8\%$ )	90% (85%-93%)	98% (96%-99%)	HR=0.18 (95% CI, 0.07 to 0.42; P < .001)
Mastectomy- free	96% (93% - 98%)	98% (96% - 99%)	HR=0.50 (95% CI, 0.17 to 1.48; n.s.)
Distant metastasis-free	95% (91% - 97%)	95% (92% - 97%)	HR=1.20 (95% CI, 0.63 to 2.32; n.s)
Overall survival	66% (61% - 71%)	67% (62% - 72%)	HR=0.95 (95% CI, 0.77 to 1.18; n.s.)

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Hughes KE et al J Clin Oncol 2013; 31:2382-2387

# Boost und Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)**
  - Prämenopausal
  - Postmenopausal, sofern >T1, G3, HER2-positiv, triple-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)
- **Intraoperative Radiotherapie (intraop. APBI)**
  - Als Boost-Bestrahlung vor Ganzbrust-RT
  - Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme (IORT 50 kV, IOERT)\*\*
    - >50 Jahre \*\*
    - >70 Jahre\*\*
- **Postoperative Teilbrustbestrahlung als alleinige Radiotherapie-Maßnahme bei ausgewählten Pat. (APBI)**
  - Interstitielle Brachytherapie
    - >70 Jahre\*\*
  - Intrakavitäre Ballontechnik
  - IMRT\*\*\*

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

1b	B	++
2b	B	+
2a	B	+
1a	A	+/-*
1a	A	+
1b	B	+/-*
1b	B	+
2b	B	-*
2b	B	-*

\*Studienteilnahme empfohlen; \*\*nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, >50 J., kein extensives DCIS, IORT während des ersten Eingriffs; \*\*\*keine Langzeitdaten;

# Boost vs no Boost: EORTC 22881-10882 Trial

@20 yrs (95% C.I.)	Boost (n=2.661)	No boost (n=2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<b>Overall Survival</b> ( $\Delta$ =-1.4%)	<b>59.7%</b> (56.3–63.0)	<b>61.1%</b> (57.6–64.3)	<b>HR 1.05</b> (0.92–1.19) n.s.
<b><u>Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence</u></b>			
<b>All patients</b>	<b>12.0%</b> (9.8–14.4)	<b>16.4%</b> (14.1–18.8)	<b>HR=0.65</b> (0.52–0.81); p<0.0001
<b>≤40 years</b> ( $\Delta$ =11.6%)	<b>24.4%</b> (14.9–33.8)	<b>36.0%</b> (25.8–46.2)	<b>HR=0.56</b> (0.34–0.92); p=0.003
<b>41–50 years</b> ( $\Delta$ =5.9%)	<b>13.5%</b> (9.5–17.5)	<b>19.4%</b> (14.7–24.1%)	<b>HR=0.66</b> (0.45–0.98); p=0.007
<b>51–60 years</b> ( $\Delta$ =2.96%)	<b>10.3%</b> (6.3–14.3)	<b>13.2%</b> (9.8–16.7)	<b>HR=0.69</b> (0.46–1.04); p=0.020
<b>&gt;60 years</b> ( $\Delta$ =3.0%)	<b>9.7%</b> (5.0–14.4)	<b>12.7%</b> (7.4–18.0)	<b>HR=0.66</b> (0.42–1.04); p=0.019

(Median F/U 17.2 y)

nach: Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56

# EORTC 22881-10882: Boost vs no Boost (Endpoint: any first recurrence)

@15 yrs/20 yrs (95% C.I.)	Boost (n=2.661)		No boost (n=2.657)		Hazard Ratio (95% C.I.)
<b>Overall Survival</b> ( $\Delta = -1.4\%$ )	59.7% (56.3–63.0)		61.1% (57.6–64.3)		HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<b>Cumulative Risk of Any First Recurrence</b>					
All patients ( $\Delta \geq 4\%$ )	@15y	28.1%	32.1%	HR=0.92 (0.81-1.04), n.s.	
	@20y	32,8%	38.7%		
$\leq 40$ years ( $\Delta > 6\%$ )	@15y	41.5%	48.1%	HR=0.80 (0.56-1.15), n.s.	
	@20y	49.5%	56.8%		
41–50 years	@15y	34.0%	35.6%	HR=0.91 (0.71-1.16), n.s.	
	@20y	38.6%	44.2%		
51–60 years	@15y	28.5%	28.7%	HR=0.96 (0.76-1.21), n.s.	
	@20y	34.7%	36.2%		
>60 years	@15y	27.4%	29.1%	HR=0.94 (0.74-1.19), n.s.	
	@20y	32.1%	32.8%		

(Median F/U 17.2 y) acc. Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56. Suppl.

# Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)\* der Thoraxwand

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ >3 positive Lymphknoten	1a	A	++
➤ 1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)	1a	A	+
➤ 1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)	5	D	+/-
➤ T3 / T4	1a	A	++
➤ pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)	2b	B	+/-
➤ R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)	1a	A	++
➤ Bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko	2b	B	++
➤ Nach primärer systemischer Therapie (NACT):			
➤ RT basierend auf dem prätherapeutischen Stadium vor NACT: cN+ (CNB/FNA), cT3/4a-d	2a	B	+
➤ Verzicht auf RT bei ypT0 ypN0 nach PST (NACT)**	2b	B	+/-
<b>Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie</b>	1a	A	

\* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe Further Information engl. Version \*\*Studienteilnahme empfohlen



# Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT) bei 1-3 axillären Lymphknotenmetastasen

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Auf PMRT  
kann verzichtet werden  
**LoE 3b B AGO +**

PMRT  
zu diskutieren  
**LoE 3b B AGO +/-**

PMRT  
empfohlen  
**LoE 3b B AGO +**

**ER pos, G1, HER2 neg, pT1  
(wenn mind. 3 der 4 Kriterien  
zutreffen)**

Kyndi et al. 2013

Patientinnen,  
für die die  
genannten  
Risikokriterien  
(high-risk /  
low-risk) nicht  
zutreffen

≥45 J. UND >25% pos. ax. Lnn bei  
axillärer Dissektion ODER  
<45 J. UND (ER neg. ODER >25%  
pos. ax. Lnn bei axillärer Dissektion  
ODER medialer Tumorsitz)

Truong et al. 2005

<40 J. ODER  
HER2 pos. ODER  
Lymphovaskuläre Invasion

Shen H et al. 2015

G3 ODER  
Lymphovaskuläre Invasion oder  
triple-negativ

Verschiedene Publikationen

Anmerkung: „Besteht eine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege sollte auch eine Bestrahlung der Brustwand erfolgen.“

# Radiotherapie der Axilla

## Oxford / AGO LoE / GR

---

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ Tumorresiduen nach axillärer Dissektion  | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ Sentinel-Lymphknoten negativ   | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>--</b> |
| ➤ Axilladissektion nicht indiziert<br>(z.B. cN0 mit pos. SLN; s. operat. Therapie) | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>-</b>  |
| ➤ Extrakapsuläres Tumorwachstum (ECS)  | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>-</b>  |
| ➤ Axilläre Mikrometastasen oder isolierte<br>Tumorzellen in regionalen Lymphknoten | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>--</b> |

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Axilläre Interventionen bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten

	Oxford / AGO LoE / GR		
<b><u>Axilläre Dissektion oder RT der Axilla bei 1-2 pos. SLN:</u></b>			
➤ <b>BET und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-*</b>
➤ <b>Keine weitere axilläre Intervention</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Mastektomie (ME), RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-*</b>
➤ <b>Keine weitere axilläre Intervention</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>BET und ACOSOG Z0011-Kriterien nicht erfüllt</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++*</b>
➤ <b>Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien <u>nicht</u> erfüllt <i>oder</i> ME und RT der Thoraxwand <u>nicht</u> geplant</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b><u>&gt;=3 pos. SLN</u></b>			
➤ <b>Axilläre Dissektion</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Radiotherapie der Axilla</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

\*Study participation recommended

# Radiotherapie (RT) anderer locoregionärer Lymphabflussregionen (SCG/ICG)

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

<u>RT der supra-/infraklavikulären Lymphregion</u>	<u>Oxford /AGO LoE / GR</u>		
➤ <b>≥pN2a oder Level III befallen</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>pN1a hohes Risiko*</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
*zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)			
*prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)			
➤ <b>pN0 prämenopausal, hohes Risiko**</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
**zentraler oder medialer Sitz, und G2-3 und ER/PgR-negativ			
➤ <b>Nach NACT/NAT (Indikationen wie für eine PMRT)</b>			
	<b>AGO<sup>1</sup></b>	<b>2b B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Nach NACT/NAT bei cN+ (CNB/FNA) (Indikationen gemäß PMRT)</b>			
	<b>DEGRO<sup>1</sup></b>	<b>2b A</b>	<b>+</b>

<sup>1</sup> Unterschiedliche Bewertung der publizierten Daten durch AGO und DEGRO

# Radiotherapie (RT) anderer Lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)

<u>Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)</u>	Oxford /AGO	LoE / GR
➤ <b>pN0 prämenopausal, hohes Risiko***</b> ***zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ	1b B	+/-
➤ <b>pN1a hohes Risiko*</b> *zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) *lateraler Sitz, prämenopausal und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)	2a B	+
➤ <b>pN2a hohes Risiko**</b> **G2-3 oder ER/PgR-negativ	2a B	+
➤ <b>pN1b-c, pN2c, pN3b</b>	2a B	+
➤ <b>IMC-RT, bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab</b>	2b A	--
<b>Nach NACT/NAT (Indikation wie für PMRT) AGO<sup>1</sup></b>	2b B	+/-
➤ <b>Nach NACT/NAT bei cN+ (CNB/FNA) (Ind. wie PMRT) DEGRO<sup>1</sup></b>	2b A	+

<sup>1</sup> Unterschiedliche Bewertung der publizierten Daten durch AGO und DEGRO

# Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

Oxford / AGO  
LoE /GR

---

➤ **Konventionelle fraktionierte RT  
(Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28  
Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)**

**1a A ++**

➤ **Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca.  
40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis  
5 Wochen)**

**2b B +/-**

# Multivariate Analysis of Overall Survival: Effect of Radiotherapy of the Internal Mammaria Lymph Nodes

(median follow-up 10.9 yrs)

<u>Adjuvant treatment</u>	<u>n*</u>	<u>Hazard ratio</u> <u>(95%CI)</u>
No adjuvant reported	625	0.91 (0.59 - 1.39)
Chemotherapy	954	1.05 (0.84 - 1.32)
Endocrine therapy	1185	0.82 (0.63 - 1.06)
Both (endocrine th. and chemotherapy)	1200	0.72 (0.55 – 0.94)
<b>Total</b>	<b>4004</b>	<b>0.88</b> <b>(0.76 – 1.01)</b>

\* missing data on 40 patients



# Kombination systemischer Therapien mit simultaner Radiotherapie

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

➤ <b>Trastuzumab* simultan zur Radiotherapie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Tamoxifen simultan zur Radiotherapie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>AI (Letrozol) simultan zur Radiotherapie</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

**\*Bei HER2-positiven Tumoren sollte eine parasternale RT generell vermieden werden; keine simultane Trastuzumabtherapie bei parasternaler RT.**





# Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom ist für Raucher erhöht** **1a A**
- **Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden** **++**
- **Das Rauchen sollte beendet werden.** **++**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Nebenwirkungen der Therapie

◀ START

# Nebenwirkungen der Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2004–2016:**  
**Albert / Bischoff / Brunnert / Costa / Dall /  
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring /  
Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Müller /  
Nitz / Schmidt / Souchon / Stickeler /  
Untch**
  
- **Version 2017:**  
**Untch / Solomayer**

# Toxizitäts-Beurteilung

## Akute Toxizität nach WHO<sup>1</sup> oder NCI-CTC<sup>2</sup>

### Grad

---

- 0 keine
- 1 mild
- 2 mäßig
- 3 ausgeprägt
- 4 lebensbedrohlich
- 5 therapiebedingter Tod

### Notwendige Informationen

---

- Beteiligte Organe
- Art der Toxizität
- Zeitintervall nach Behandlung
- Effekt auf den Allgemeinzustand
- Behandlungsnotwendigkeit
- Erreichen einer Verbesserung

## Langzeittoxizität

Keine allgemeines kategorisiertes  
Bewertungssystem

<sup>1</sup> WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, N0 48 (1979) (WHO offset Publications, Geneva)

<sup>2</sup> NCI, NHI, Bethesda, USA, Common Toxicity Criteria, CTCAE v4.03, (2010) <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

# Akute Toxizität (NCI CTCAE vs 4.03, 2010)

- **Grad 1**  
**Mild; asymptomatisch oder wenig symptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; eine Intervention ist nicht indiziert.**
- **Grad 2**  
**Mäßig; minimal, lokal oder nicht-invasive Intervention notwendig; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.**
- **Grad 3**  
**Schwerwiegende oder medizinisch signifikant, aber nicht akut lebensbedrohlich; Klinikaufenthalt oder Verlängerung des Klinik-Aufenthaltes; disabling; limiting self care ADL\*\*.**
- **Grade 4**  
**Lebensbedrohliche Folgen; eine Intervention ist dringend notwendig**
- **Grad 5**  
**Nebenwirkungsbedingter Tod**

## Activities of Daily Living (ADL)

\* Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\* Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

# Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

	Hämotologi- sche Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haar- verlust	Stomatitis	Kardio- toxizität	Nieren- toxizität	Leber- toxizität
<b>Cyclophosphamide</b>	++	++	+	+	+	++	
<b>Methotrexate</b>	++	+	+	++	+	++	+
<b>5-Fluorouracil</b>	++	++		++	+		
<b>Carboplatin</b>	++	++	+			++	
<b>Cisplatin</b>	+	+++				+++	
<b>Capecitabine</b>	+	+		+			
<b>Gemcitabine</b>	++	+		+			+
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	++	++	+++	++	+		
<b>Pegliposomal Doxorubicin</b>	+	+	+	+++	(+)		
<b>Liposomal Doxorubicin</b>	+	+	+	++	(+)		
<b>Mitoxantrone</b>	++	++	+	+	+		
<b>Paclitaxel</b>	++	+	+++	+			+
<b>nab-Paclitaxel</b>	+	+	+++				+
<b>Docetaxel</b>	++	+	+++	++			
<b>Vinorelbine</b>	++		(+)	+			
<b>Eribulin</b>	++	+	+				

# Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Allergie	Blase	Neuro- toxizität	Kutane Toxizität	Diarrhoe	
<b>Cyclophosphamide</b>	+	+	+	+		
<b>Methotrexate</b>	+		+	++		
<b>5-Fluorouracil</b>				+	+	
<b>Carboplatin</b>						
<b>Cisplatin</b>			+++			
<b>Capecitabine</b>				++	++	
<b>Gemcitabine</b>						<b>Flue-like Synd., Ödeme</b>
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	+					<b>Paravasate, Dextraxozane</b>
<b>Liposomal Doxo.</b>	+			+		
<b>Pegliposomal Doxo.</b>	+			+++		
<b>Mitoxantrone</b>						
<b>Paclitaxel</b>	+++		++		+	<b>Myalgia</b>
<b>nab-Paclitaxel</b>	+		++		+	<b>Myalgia</b>
<b>Docetaxel</b>	++		+	++	+	<b>Myalgia, Fluid retention, nails!</b>
<b>Vinorelbine</b>			++			<b>Thrombophlebitis, Obstipation</b>
<b>Eribulin</b>				++		

# Periphere Neuropathie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Inzidenz Grad 1-2 nach Taxanen 20-50 %**
- **Inzidenz Grad 3-4 nach Taxanen 6-20 %**
- **Risikofaktoren: Art der Chemotherapie, Dosierung, BMI, fehlende körperliche Aktivität**
  
- **Individuelle Risikofaktoren**
  - **Diabetes mellitus**
  - **Nutritiv toxische Substanzen ins. Alkohol**
  - **Niereninsuffizienz**
  - **Hypothyreose**
  - **Kollagenosen / Vaskulitiden**
  - **Vitaminmangel**
  - **HIV-Infektion**
  - **CMT-Genmutation**



# Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

## Prophylaxe

### ➤ Nicht medikamentös

**Funktionstraining**

**2c C +**

**Periphere Kompressionstherapie**

**2b B +**

### ➤ Medikamentös

**1b B -**

# Langzeittoxizität Kardiotoxizität

Oxford / AGO  
LOE / GR

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- |  |    |   |   |
|--|----|---|---|
| ➤ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m <sup>2</sup> kumul. Dosis) | 2b | B |   |
| ➤ Liposomale Anthrazykline (Doxorubicin) induzieren weniger Kardiotoxizität  | 1b | B |   |
| ➤ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität:   | 2b | B |   |
| ➤ Alter  |    |   |   |
| ➤ Übergewicht  |    |   |   |
| ➤ Hypertonus   |    |   |   |
| ➤ Hypercholesterinämie   |    |   |   |
| ➤ Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF)   |    |   |   |
| ➤ Diabetes mellitus  |    |   |   |
| ➤ Überwachung der Herzfunktion:<br>Echokardiographie (LVEF oder SF in %)   | 3b | C | + |

# Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

## Kardiale Toxizität

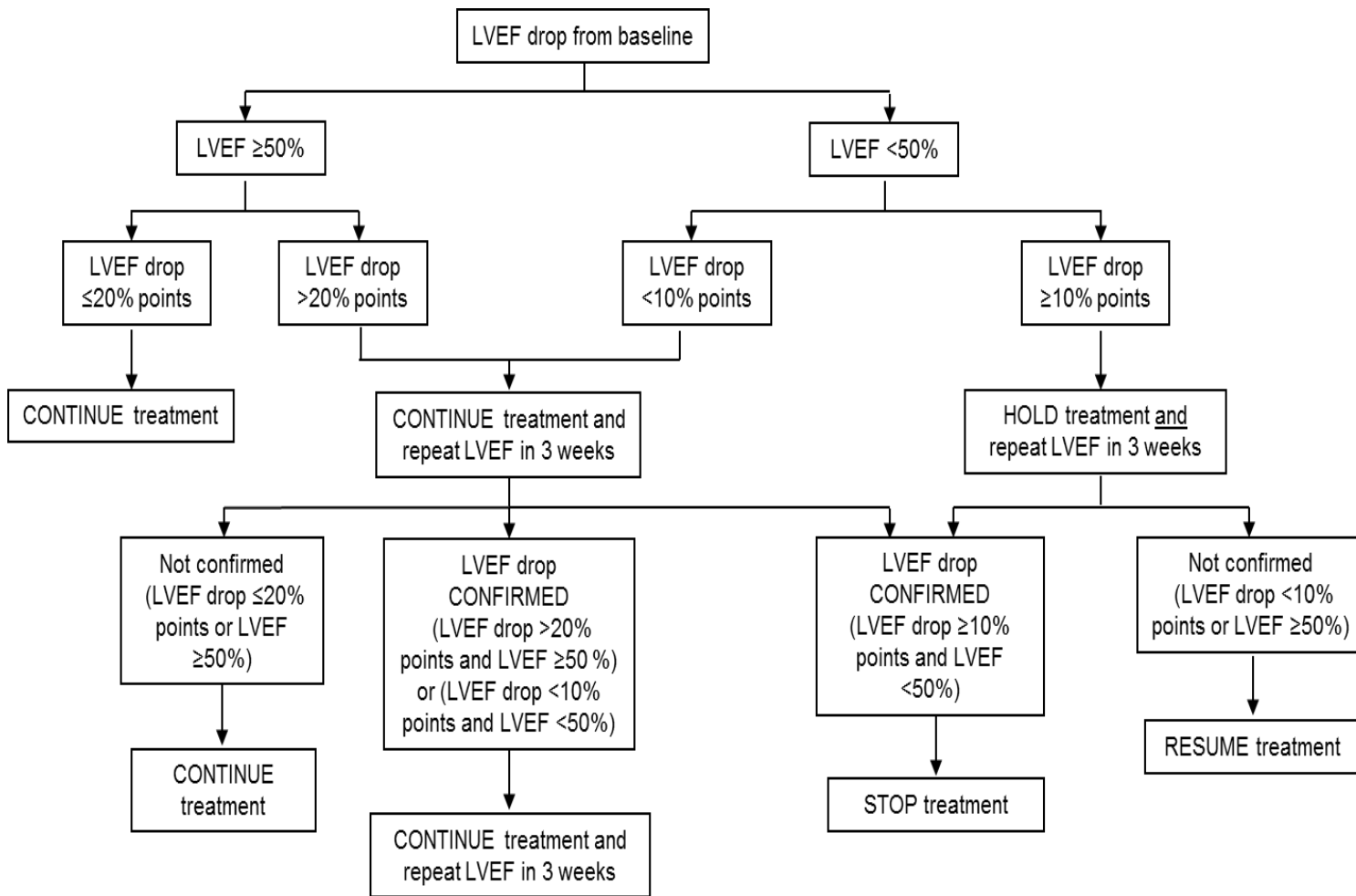
➤ Trastuzumab simultan zur Radiotherapie	2b	B	+
➤ Trastuzumab simultan zu Epirubicin	2b	B	+/-
➤ Trastuzumab simultan zu Doxorubicin	2b	B	-
➤ Anthrazykline simultan zur Radiotherapie	2c	C	-

## Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

➤ Tamoxifen simultan zu Radiotherapie	3	C	+/-
➤ Chemotherapie simultan zu Radiotherapie	1b	B	-

# Nebenwirkungen Trastuzumab/Pertuzumab

## Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität



# Sekundäre Malignome I

## Oxford LoE / GR

- **Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten**
- **Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2 – 0,4 % innerhalb von 10 - 15 Jahren**
- **Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2 – 1,7 % innerhalb von 8 - 10 Jahren**
- **PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0.5-1%**
- **Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2 – 0,4 %**
- **Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms**

2a

2a

2a

2b

2b

2b

# Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford  
LoE

---

- **Das Risiko für sekundäre Malignome ist bei Einsatz moderner Radiotherapie-Techniken niedrig und sollte diese, wenn indiziert, nicht verhindern** **2b**
- **Eine Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) kann das Risiko für ein ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (10-15 / 10.000) (Aufreten 5 - 10 Jahre nach PMRT)** **1a**
  - **Erhöhtes Risiko besonders für Raucher** **2b**
  - **Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)** **2c**

# Chemotherapie assoziierte Amenorrhoe (CRA)

Oxford  
LoE

---

- **CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein**
- **Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime**
- **CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität**
- **Adjuvante endokrine Therapie induziert reversible Amenorrhoe, verschiebt aber Konzeption in eine weniger fertile Phase**
- **Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer** **2b**
- **Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert** **2b**
- **CRA ist mit verbessertem Outcome (DFS/OS) verbunden** **1b**

**Synonyma: Chemotherapie / Therapie-induzierte Amenorrhoe (TIA/CIA)**

# (Therapie assoziierte) Fatigue

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30-60%)** 2a B
- **Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue** 1a A ++
- **Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern** 1a A ++
- **Körperliches Training kann Fatigue verbessern** 1b D +
- **Diät, Yoga können Fatigue verbessern** 2b B +
- **Methylphenidate kann Fatigue verbessern** 1a D +



# (Therapie assoziierte) Schlafstörungen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinompatientinnen während und nach Therapie beschrieben (20-70%)** **2a B**
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität** **1b A ++**

# (Therapie assoziierte) Depressionen

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |                      |
|--|----------------------|
| <p>➤ <b>Depressive Episoden bei 20-30% der Mammakarzinompatientinnen</b></p>   | <p><b>2a B</b></p>   |
| <p>➤ <b>Psychosoziale Interventionen verbessern Depressionen, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität</b></p> | <p><b>1b A</b></p>   |
| <p>➤ <b>Antidepressiva können Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verbessern</b></p>                                   | <p><b>1b A</b></p>   |
| <p>➤ <b>Körperliches Training kann Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verhindern</b></p>                              | <p><b>2b B +</b></p> |

# (Therapie assoziierte) Kognitive Störungen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. Chemobrain) häufig beschrieben (16-75%)** **2a B**
- **Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern** **2b B**
- **Methyphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern** **3a C**

# Nebenwirkungen und Toxizitäten endokriner Substanzen I

	Sehstörungen	Osteoporose	Zerebro- vaskuläre Ereignisse *	Fraktur	Kardiale Risiko	Kognitive Funktion
<b>SERMs</b>	(+)		+			
<b>AI 3rd Gen*</b>		+		+	+	+
<b>SERD (Fulvestrant)</b>		+		+		
<b>GnRH-a</b>		+		+		

	Arthralgie Myalgie	Hitze- wallungen	Blutungs- störungen*	Endo- metrium	Thrombose	Fettstoff- wechsel- veränd.
<b>SERMs</b>	(+)	+	+	+	(+)	
	(+)	+	+	+		
<b>Als</b>	+	(+)				(+)
<b>SERD (Fulvestrant)</b>						
<b>Goserelin</b>	(+)	+				

# Nebenwirkg. / Toxizitäten von Bone Modifying Agents (BMA): Bisphosphonate (BP), Denosumab (DB)

Oxford  
LoE

---

- **Nierenfunktionsstörungen durch iv Amino-BP** **1b**
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter iv BP und DB (ca. 2%)** **1b**
- **Akute-Phase-Reaktion (iv Amino-BP und DB) 10-30%** **1b**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BP) 2-10%** **2b**

**Bei adjuvanter Bisphosphonattherapie wurden, außer Akute-Phase-Reaktionen, keine gravierenden Nebenwirkungen gesehen.**

# Empfehlungen zur Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

**Oxford LoE: 4**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Unter Bisphosphonattherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonattherapie, falls möglich (LoE 2b)**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Informieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**

**Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering**

# Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Drug	Akute Phase Reakt.	Nieren Tox.	Obere GI-NW	Diar- rhoe	Kieferosteonekr.	
<b>Clodronat 1500 i.v.</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Clodronat 1600 p.o.</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>Non-A</b>
<b>Ibandronat 50 mg p.o.</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Amino</b>
<b>Ibandronat 6 mg i.v.</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	
<b>Zoledronat 4 mg i.v.</b>						
<b>q4w oder q12w</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	
<b>Pamidronate 90 mg i.v.</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	
<b>Zoledronat 4 mg i.v. q6m</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Denosumab 120 mg</b>						
<b>sc q4w</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>Hypo- kalzämie</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Nebenwirkungen – Antikörper/ Antikörper-Effektor-Konjugate

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Trastuzumab

- **Kardiotoxizität in der Adjuvanz (0,8–2,0%)**
- **Troponin I als Marker für Kardiotoxizität**

**1b A**

**2b B**

## Pertuzumab

- **Ekzem, Diarrhoe, Mukositis**

**2b B**

## T-DM1

- **Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme  
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis**

**2b B**

## Bevacizumab

- **Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion  
Blutung, Proteinurie**

**1a A**



# Small Molecules

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Lapatinib

- Diarrhoe, Ekzem, Fatigue

1b A

## Everolimus

- Pneumonitis, Stomatitis, Hyperglykämie, Infektionen, Ekzem, Thrombozytopenie

2b B

## PARP-Inhibitoren (Olaparib)

- Fatigue, Myelosuppression

3 C

## CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclip, LEE011)

- Myelosuppression, Neutropenie

3 C

# Immun-Checkpoint-Inhibitoren

## ➤ Therapeutische Ansätze (Antikörper)

### ➤ PD1 /PD-L1

➤ Nivolumab

➤ Pembrolizumab

➤ Atezolizumab

### ➤ CTLA-4

➤ Ipilimumab

# Immun-Checkpoint-Inhibitoren

## ➤ Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3

- Diarrhoe
- Fatigue
- Colitis
- Hypophysitis
- Hepatitis
- Hautveränderungen
- Thyreoiditis

# Pneumonitis-Management PD1/ PDL1-Inhibitoren

**I° (asymptomatisch,  
CT-morphologische  
Veränderungen)**



**Fortsetzen**



**ggf. bildgebende  
Kontrollen**

**II° (oligosymptomatisch,  
Hüsteln / Belastungs-  
dyspnoe)**



**Absetzen**



**oral 0,5-1 mg/kg KG  
Methylprednisolon\* †**

**III° (Ruhedyspnoe, ADL-  
Einschränkung,  
Sauerstoffbedarf)**



**Absetzen**



**i.v. 1-2 mg/kg KG  
Methylprednisolon † ‡**

**IV° (lebensbedrohlich,  
Indikation zur Tracheo-  
tomie / Intubation)**



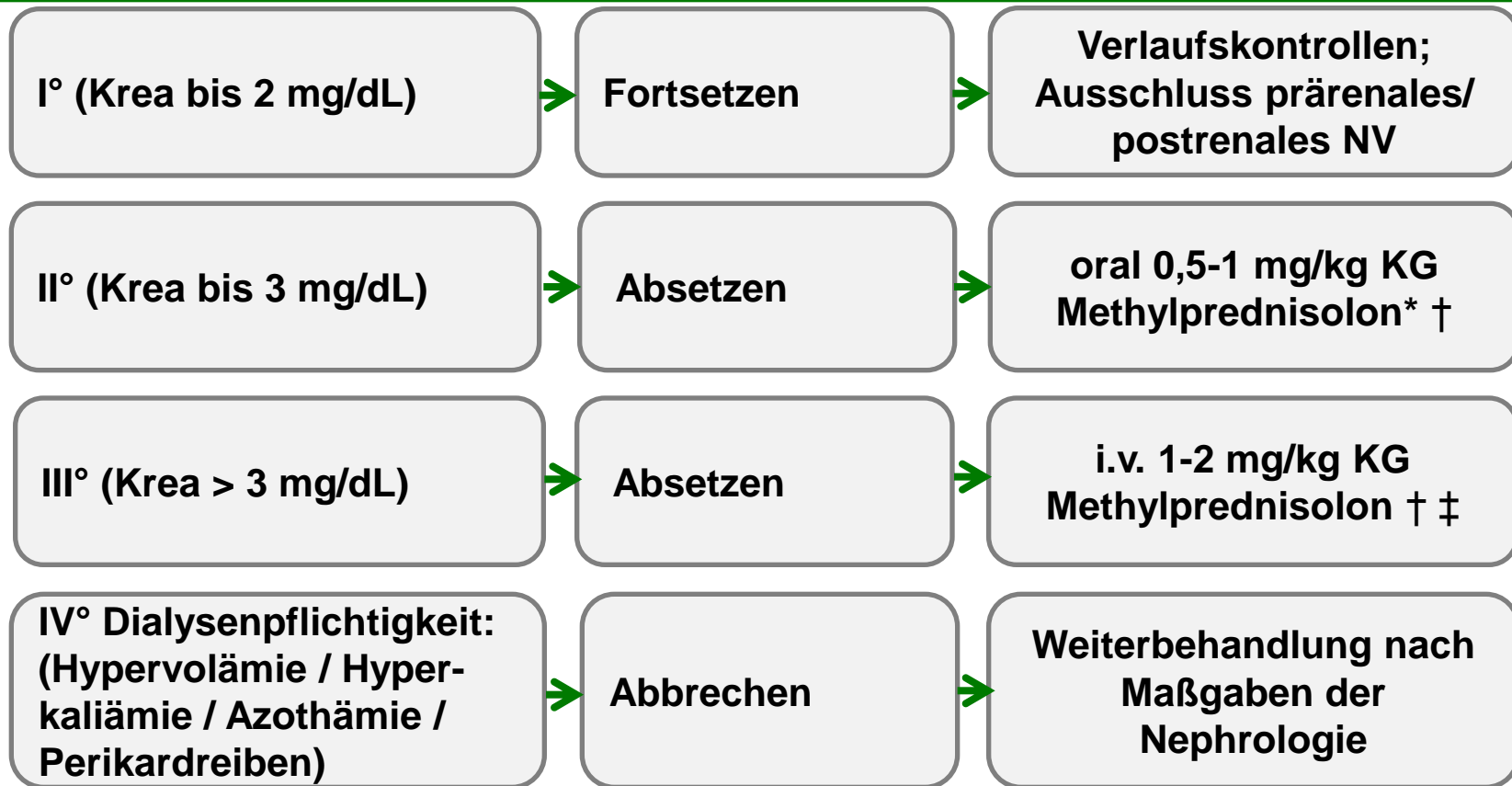
**Abbrechen**



**i.v. 1-2 mg/kg KG  
Methylprednisolon, ggf.  
nach 48-72h + Infliximab/  
MMF / Endoxan ‡**

**\* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI,  
orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Pneumonitis III°  
† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat  
‡ ab Pneumonitis III° Bronchoskopie mit BAL/ PE's indiziert**

# Nephritis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



\* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Nephritis III°  
 † bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat  
 ‡ ab Nephritis III° Nephrokonsil zu PE's

# Hypophysitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors

**TSH/ft3/ ft4  
supprimiert  
+/- Hyperkaliämie  
+/- Hypoglykämie  
+/- Hypotonie  
+/- Fatigue  
-> V.a.  
Autoimmun-  
Hypophysitis/  
zentraler Addison**

**ACTH †, Cortison-  
Serum, 24h-  
Sammelurin auf  
Cortison, PRL †,  
IGF-1 †, FSH/ LH  
(Prämenopause),  
EKG, Vitalzeichen  
gefolgt von  
Hypophysen- MRT ‡**

**Methylpredisolon  
1-2 mg/kg KG i.v.\*!  
weitere  
Hormonsubstitution  
(L-Thyroxin) nach  
Maßgaben  
Endokrinologie**

† ACTH: adrenocorticotropes Hormon, PRL: Prolactin, IGF-1: insulin growth factor-1

‡ Hypophysen-MRT nach RS NeuroRad

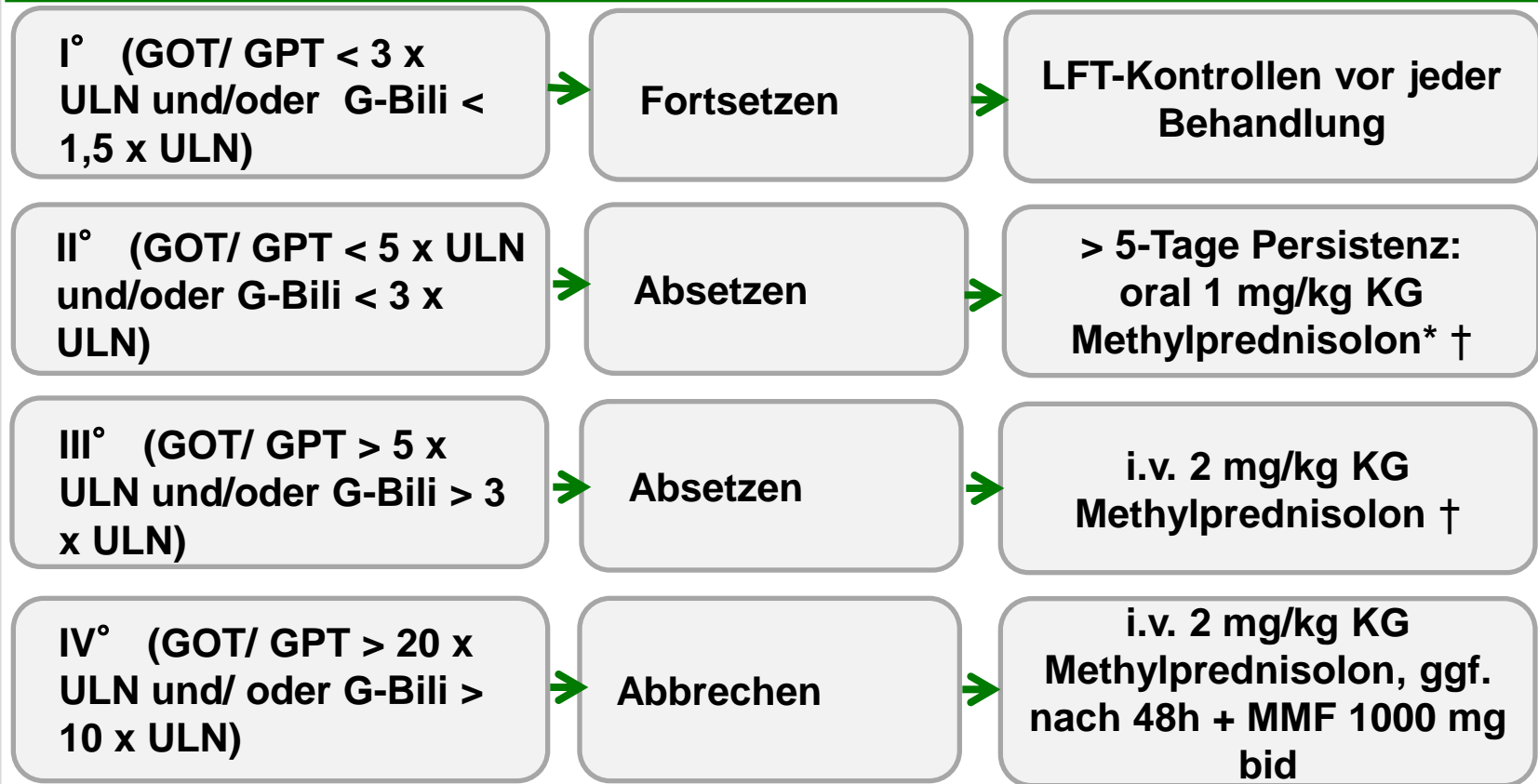
\* Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors, prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.

! Unter Ausschleichen von Methylprednisolon (Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide), ab Methylprednisolon 8 mg/d p.o. -> Umstellung auf Hydrocortison Erhaltungstherapie (15-10-5 mg tgl.); keine ACTH-Verlaufskontrollen

Addison-Notfallpass über Endokrinologie-Ambulanz; -> bei Stresssituationen (Fieber, AZ-Verschlechterung) Dosis-Verdreifachung auf 45-30-15 mg tgl.

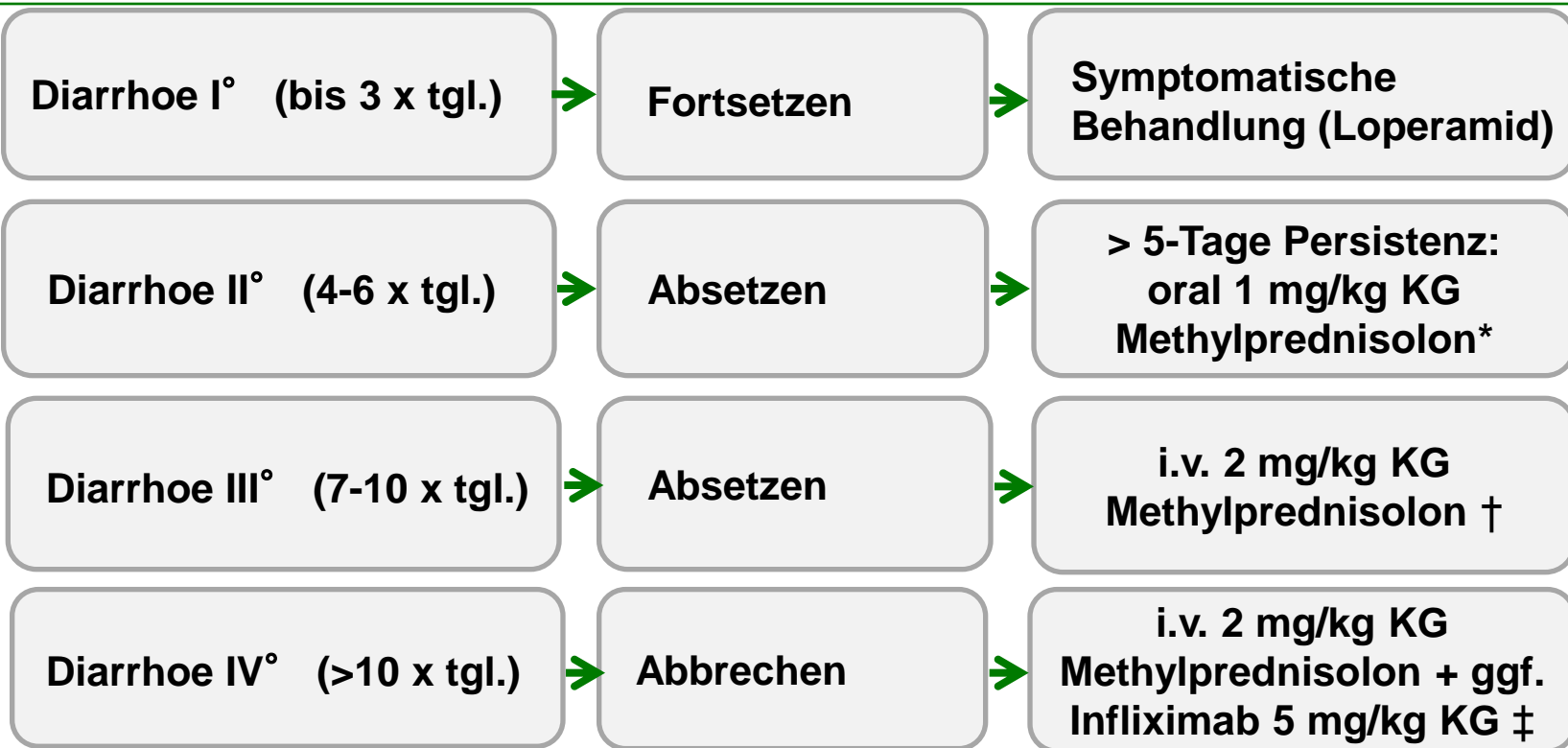
Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors nach klinischem Ermessen

# Hepatitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



\* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.  
 Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide, bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Hepatitis III°  
 † Diagnostik mit Sono/ CT Abd., HBV-/ HCV-/ CMV-/ EBV Serologie, IG-Elektrophorese, ANA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKM1, anti-SLA, ggf. Leberblindbiopsie erwägen. Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)

# Colitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors

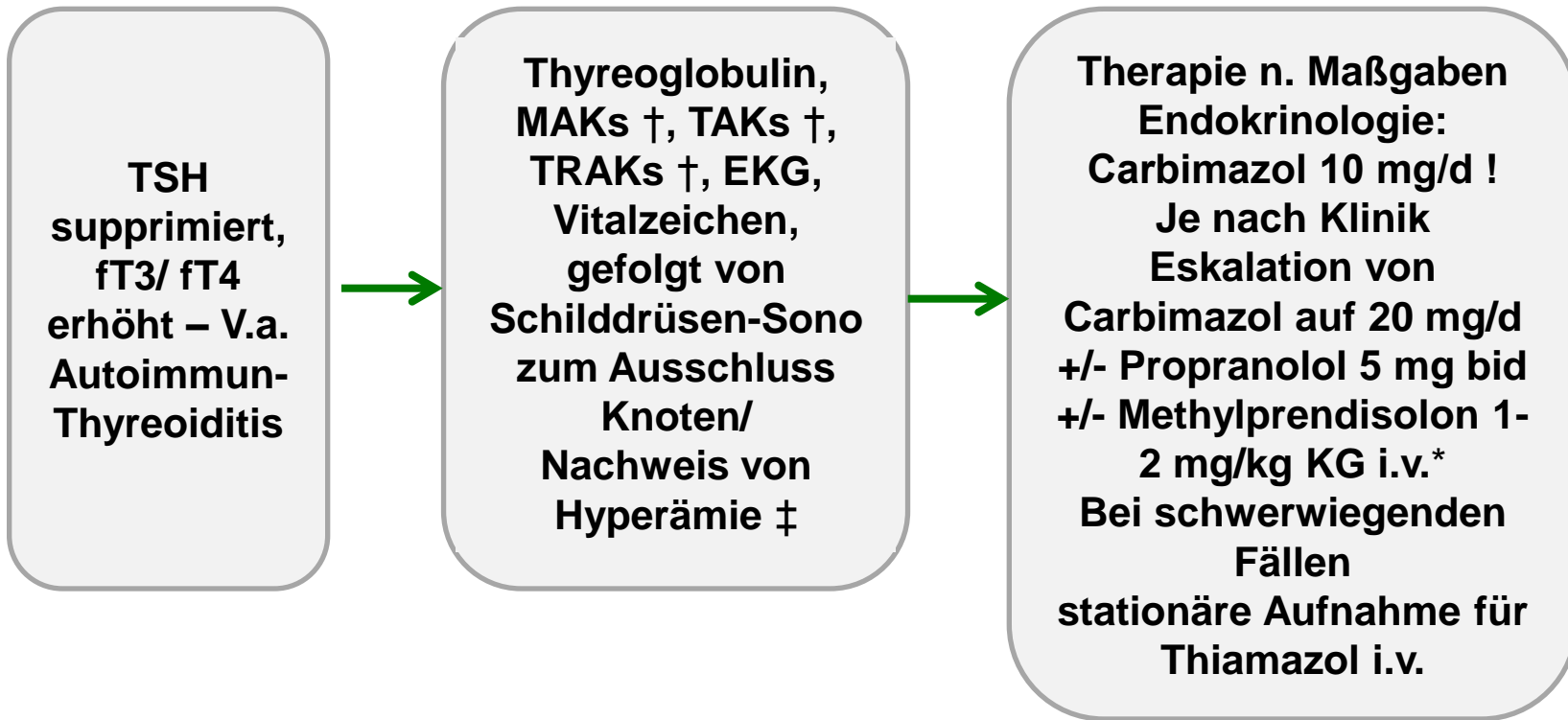


\* SK-Diagnostik (C-diff. Ausschluss). Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide: bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Diarrhoe III°

† Diagnostische Koloskopie mit PE's, CT-Abdomen bei linksseitiger Colitis (Divertikulitis-Ausschluss). Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)  
‡ prätherapeutisch HBV/ HCV/ CMV/ Tb-(Quantiferon) Serologie, Infliximab kontraindiziert bei Perforation/ Sepsis; Applikation 2h i.v. über 1,2 µm Filter (bis zu 15% Infusionsreaktionen), ggf. Wiederholung Tag 15



# Thyreoiditis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



† MAKs: anti-TPO Antikörper, TAKs: anti-Thyreoglobulin-Antikörper, TRAKs: anti-TSH-Rezeptor-Antikörper

‡ Schilddrüsen-Sono in Endokrinologie-Ambulanz,

! Unter Carbimazol Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors und wöchentliche Kontrollen TSH/ fT3/ fT4/ Blutbild, GOT/ GPT/ AP, Fortsetzung der Behandlung erst bei rückläufigem fT3/ fT4

\* prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution, Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors unter Oralisierung und Ausschleichen von Methylprednisolon. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide

# Toxizitäten neuer Substanzen

## Häufigste Nebenwirkungen im Verlauf einer Langzeit-Therapie mit Palbociclib in PALOMA-1

UE, %	Therapiedauer				
	0 ≤ 6 Monate (n = 95)	6 ≤ 12 Monate (n = 77)	12 ≤ 18 Monate (n = 59)	18 ≤ 24 Monate (n = 40)	≥ 25 Monate (n = 29)
Jegliche UE	97,9	88,3	81,4	72,5	79,3
Neutropenie	69,5	54,5	44,1	40,0	51,7
Leukopenie	33,7	27,3	16,9	20,0	13,8
Fatigue	33,7	14,3	13,6	10,0	10,3
Übelkeit	23,2	6,5	5,1	2,5	6,9
Anämie	22,1	19,5	15,3	15,0	13,8
Diarrhoe	18,9	0	5,1	2,5	10,3
Alopezie	16,8	2,6	1,7	0	3,4
Hitzewallung	16,8	7,8	0	0	0
Gelenkschmerzen	12,6	10,4	15,3	7,5	13,8
Dyspnoe	12,6	2,6	6,8	0	3,4
Appetitminderung	10,5	7,8	0	2,5	0
UE: unerwünschtes Ereignis					

# Monitoring Palbociclib

Mögliche Neutropenie unter Palbociclib: Monitoring und Dosisanpassung	
Vor Beginn der Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.	
Hämatologische Toxizitäten	
CTCAE-Grad (Neutrophilenzahl)	Dosisanpassungen
<b>Grad 1</b> ( $<$ unterer Grenzwert bis 1500/ml) <b>Grad 2</b> (1000 bis $\leq$ 1500/ $\mu$ l)	keine Dosisanpassung erforderlich
<b>Grad 3<sup>a</sup></b> (500 bis $<$ 1000/ $\mu$ l)	1. Tag des Zyklus: <b>Therapiepause</b> bis $\geq$ 1000/ $\mu$ l Neutrophilie wieder erreicht sind, nach 1 Woche erneute Blutbildkontrolle. Bei $\geq$ 1000/ $\mu$ l Neutrophilie den nächsten Zyklus in gleicher Dosierung beginnen. 14. Tag der ersten 2 Zyklen: Palbociclib mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Blutbildkontrolle. Bei Grad-3-Neutropenie $>$ 1 Woche oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduktion in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.
<b>Grad 3</b> (500 bis $<$ 1000/ $\mu$ l) + Fieber $\geq$ 38,5 °C und/oder Infektion	<b>Therapiepause</b> bis $\geq$ 1000/ $\mu$ l Neutrophilie. Wiederaufnahme mit 1 Dosisstufe niedriger.
<b>Grad 4<sup>a</sup></b> ( $<$ 500/ $\mu$ l)	<b>Therapiepause</b> bis $\geq$ 1000/ $\mu$ l Neutrophilie. Wiederaufnahme in der nächst niedrigeren Dosisstufe.

# Nebenwirkungen von Olaparib

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Nebenwirkung (NW)):	Besonderheit	Management
Gastrointestinale NW (Übelkeit, Erbrechen Diarrhoe)	- Meist Gr. 1-2, - keine prophylaktische Antiemese erforderlich	- Unterbrechung / - Dosisreduktion - Antiemese
Hämatologische NW (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie)	- Meist Gr. 1-2, - BB am Anfang und monatlich (in den ersten 12 Monaten)	- Unterbrechung / - Dosisreduktion - Ggf. GCSF, Transfusion
Nervensystem (Kopfschmerzen, Schwindel)	- Meist Gr. 1-2,	- Unterbrechung / - Dosisreduktion
Stoffwechsel / Ernährung (Verminderter Appetit)	- Meist Gr. 1-2,	- Unterbrechung / - Dosisreduktion

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Supportive Therapie

◀◀ START

# Supportive Therapie

➤ Version 2002:  
**Diel**

➤ Versions 2003–2016:  
**Bauerfeind / Bischoff / Costa / Dall / Diel /  
Fersis / Hanf / Heinrich / Jackisch / von  
Minckwitz / Möbus / Oberhoff / Rody /  
Schaller / Scharl / Schmidt / Schütz**

➤ Version 2017:  
**Möbus / Nitz**

# Leitlinien – Umfeld

**Nationale und internationale spezifische Leitlinien befassen sich mit verschiedenen Aspekten der evidenzbasierten supportiven Therapie von Karzinompatientinnen und -patienten**

**Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden derartige (bes. deutsche) Leitlinienwerke genannt**

**Hier soll insbesondere auf die Aspekte Wert gelegt werden, die Brustkrebspatientinnen betreffen**

**Hingewiesen sei auf die „Arbeitsgem. Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG:  
<http://www.onkosupport.de>“**

**Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):**

**„Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016**

# Anämie – Indikationen für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

	Oxford / LoE / GR	AGO GR
➤ <b>Indiziert bei asymptomatischer Anämie</b>	<b>1a B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CT-induzierter Anämie</b>	<b>1a A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Adjuvante Situation</b>	<b>1b A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Neoadjuvante/metastasierte Situation</b>	<b>1a A</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Bei dosisdichter/dosiseskalierter CT (iddETC)</b>	<b>1b A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Therapie beginnt bei Hb-Werten &lt; 10g/dl</b>	<b>1a A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Ziel-Hb 11–12 g/dL</b>	<b>1a A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Intervall, Gesamtüberleben)</b>	<b>1a B</b>	<b>--</b>
➤ <b>ESF erhöht das Risiko von thromboembolischen Komplikationen</b>	<b>1a A</b>	



# Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemia Patients with Metastatic Breast Cancer



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

N=2.098 Pat., Hb <11g/dl; non inferiority study.  
Prespecified upper non inferiority margin = 1.15

	PFS (median)		OS (median)	ORR	RBC transfusions	TVE
<b>Epo</b>	Invest.* 7,4 Mon	IRC** 7,6 Mon	17,2 Mon	50%	5,8%	2,8%
<b>BSC</b>	7,4 Mon.	7,6 Mon.	17,4 Mon	51%	11,4%	1,4%
	HR: 1,09	HR: 1,02	HR: 1,06	OR: 0,95	p<.001	p=.04
	Upper CI: 1,20	Upper CI: 1,146				

www.ago-online.de

\* Investigator determined  
\*\*Independent review committee

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Praktischer Umgang mit ESF

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Epoetin  $\alpha$  und Darbepoetin sind äquieffektiv**
- **Dosierungen:**
  - **Epoetin  $\alpha$ : 150 IU/kg 3 x wöchentlich s.c. oder  
40.000 IU 1 x / Woche s.c. oder  
80.000 IU alle 2 Wochen s.c. oder  
120.000 IU alle 3 Wochen s.c.**
  - **Epoetin  $\beta$ : 30.000 IE 1x /Woche s.c.**
  - **Darbepoetin: 2,25  $\mu$ g/kg s.c. wöchentlich oder  
500  $\mu$ g s.c. alle 3 Wochen**
- **Hb-Messungen wöchentlich**
  - **Dosisreduktion bei Hb-Anstieg > 1 g/dl innerhalb von 2 Wo.**
  - **Dosissteigerung bei Hb-Anstieg < 1 g/dl innerhalb von 4-6 Wo.**
- **Bei FED (“funktioneller Eisenmangel”) Eisensubstitution präferentiell i.v.**
- **Abbruch der ESF-Gabe bei ausbleibenden Hb-Anstieg nach 9 Wo.**

# Relevante Leitlinien

- **Rodgers GM, Gilreath JA et al: Cancer- and chemotherapy-induced anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2.2015. Available from: URL: <http://www.nccn.org>**
- **Rizzo JD et al: ASCO/ASH/Clinical Practice Guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 4996–10**
- **Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist 2008;13(Suppl):33–36.**

# Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  | Oxford /    | AGO        |
|--|-------------|------------|
|  | LoE /       | GR         |
| ➤ <b>Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FNP)</b>                               |             |            |
| ➤ <b>Bei Risiko für FNP 10–20 %</b>  | <b>1b B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Im Falle zusätzlicher individueller Risiken</b>   | <b>3b C</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Bei FNP-Risiko &gt; 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)</b>   | <b>1a A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FNP oder Neutropenie Grad IV &gt; 7 Tage)</b> | <b>1b A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Therapeutischer Nutzen der FNP</b>  | <b>1a A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie</b>                             |             |            |
| ➤ <b>Pegfilgrastim Tag 2</b>   | <b>1b A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Lipegfilgrastim Tag 2</b>   | <b>1b A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Filgrastim/Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl &gt; 2–3 x 10<sup>9</sup></b>        | <b>1b A</b> | <b>++</b>  |

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



# Management febrile Neutropenie

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de) (H. Link et al: erstellt 04/07)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Definition** (orale Temp.  $>38,5^{\circ}$  C oder zwei konsekutive Messungen  $>38^{\circ}$  C über 2 h  
in einer Patientin mit einem  $ANC < 500$  cells/mm<sup>3</sup> oder erwarteter Abfall  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup>)

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

➤ <b>Klinische Untersuchung</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Tägliche Kontrollen</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Hospitalisierung von Hochrisikopatienten</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Differenzialblutbild</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Blutkulturen</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Bildgebung der Lunge</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
➤ <b>Sofortige empirische antibiot. Therapie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Empirische antimykotische Therapie 4-7d bei keiner Besserung unter Antibiose</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>G-CSF als therapeutische Maßnahme</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

# Empirische Antibiotikatherapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Die Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie unterliegen einem infektionsbiologisch bedingten Wechsel und bedürfen der beständigen fachkundigen Anpassung.**

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de) gibt aktuelle Hinweise.

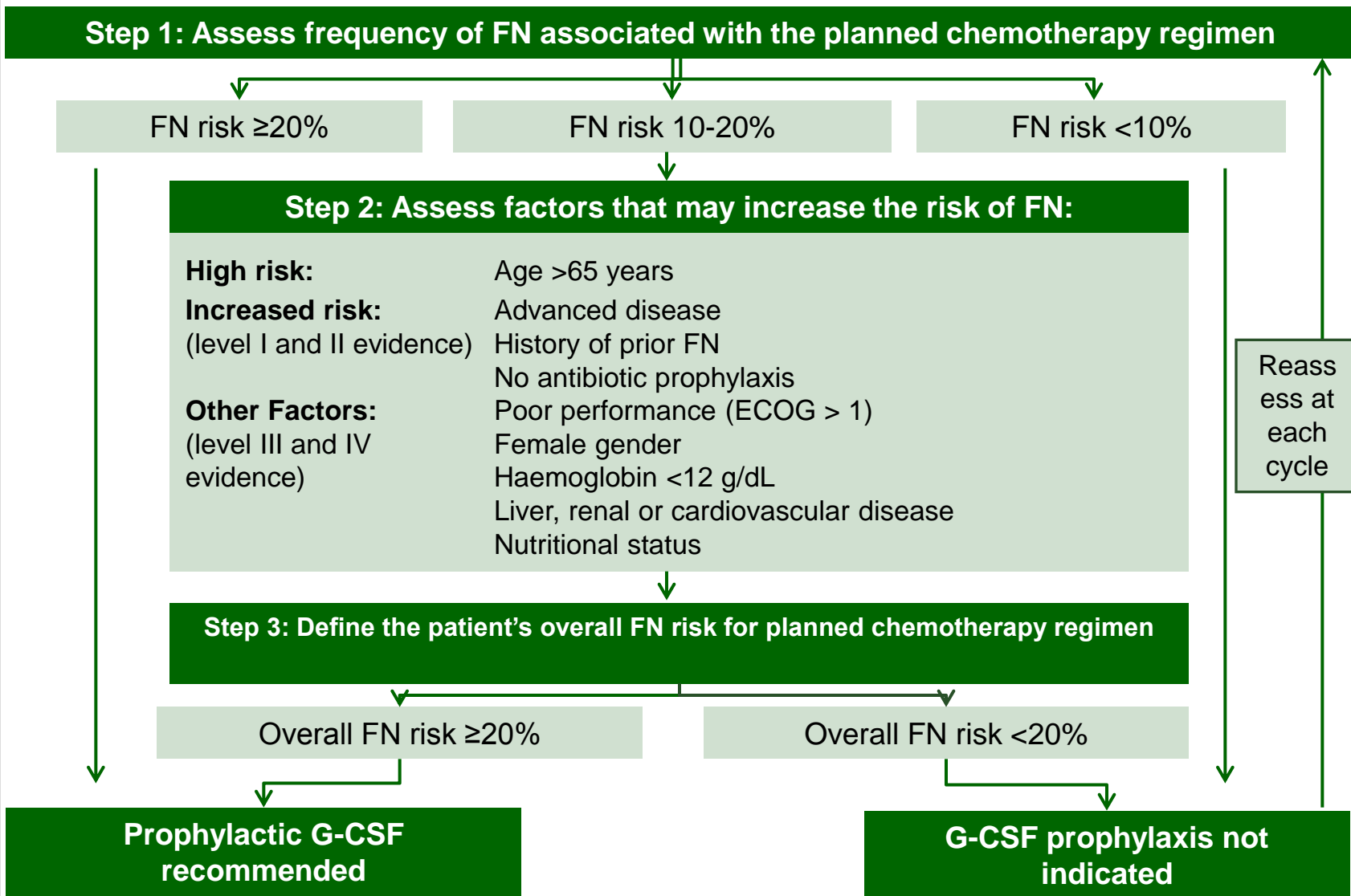
# EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Risk Assessment

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



# Relevante Leitlinien

- **Crawford et al: Myeloid Growth Factors. J Natl Compr Canc Netw:1266-1290, 2013**
- **Thomas J. Smith, Kari Bohlke, Gary H. Lyman et al. Recommendations for the use of WBC Growth factors: American society of clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2015;28:3199-3212**
- **Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA et al. Phase III randomized double-blind placebo-controlled, multicentre study of lipegfilgrastim in patients with non-small lung cancers receiving myelosuppressive therapy. SpringerPlus 2015;4:316**

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D



# Infektionsprophylaxe

**NB nur selten für solide Tumoren wie MaCa anwendbar**

ASCO Practice Guideline „Antimicrobial Prophylaxis...“ 2013

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / LoE	AGO GR	
➤ Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren/Umgebungen	5	D	+
➤ Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten	1a	B	-
➤ Prophylaktische Therapie in Hochrisikopatienten* (z.B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit:			
➤ Antibiotika	1a	A	++
➤ Antimykotika (Triazol-Antimykotika)	1a	B	+/-
➤ Virostatika bei soliden Tumoren	5	D	-
➤ Granulopoese-stimulierende Faktoren	1a	A	++

\* Definition Hochrisiko: vermutete Neutropeniedauer < 100/ $\mu$ l  $\geq$  7d

# Mukositis Prävention

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):

„Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

Oxford / AGO  
LoE / GR

- **Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Krebsbehandlungen mit einem Risiko für OM erfolgen**

2b

++

Diese besteht aus

1) Patientinnenseitig

regelmässige Mundspülung (H<sub>2</sub>O, NaCl)

Weiche Zahnbürste

Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten

Vermeidung von Noxen (Alkohol, Tabak, scharfe Speisen, säurehaltige Lebensmittel)

Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen

2) Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt

3) Engmaschige klinische Kontrolle

Keine Evidenz besteht für folgende Substanzen: Allopurinol, Capsaicin, Glutamin, Honig, Kamille, Kamillosan, Kaugummi, Kefir, Methadon, Nystatin, Pentoxyphyllin, Polividon Jod, Vitamine A/E/Kombinationen

# Mukositis

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)

- **Desinfizierende / entzündungshemmende Maßnahmen:**  
Mundspülung mit Kamille- oder Salbeitee bzw. Kamillenextrakt, äther. Öle, Iod-Polyvidon , Hexetidin. Pinselungen mit Kristallviolettlösung 0,5% (Rezeptur) oder Myrrhentinktur, H. Mometasonfuroat + Propylenglykol
- **Schleimhautschützende Maßnahmen (während / nach Zytostatikaapplikation):**  
Lutschen von Eiswürfeln (bes. geeignet: Ananassaft, über die Apotheke beziehbar) während 5-Fluorouracil- oder HD-Melphalan-Infusion. Calciumfolinat (Leucovorin-Mundgel<sup>®</sup>, H) bei HD-Methotrexat: frühestens 24 Stunden nach Ende MTX-Infusion beginnen (sonst Wirkungsverlust des Zytostatikums!), 4- bis 6-stündlich. Dexpanthenol (Panthenol<sup>®</sup>-Lsg. 5%, H) mehrmals täglich zur Mundspülung.
- **Lokale antimykotische Therapie:**  
Amphotericin B, Nystatin, Fluconazol
- **Lokale antivirale Therapie**  
Aminoquinurid / Tetracain-HCl, Aciclovir
- **Lokalanästhetika:**  
Orale Anwendung von Benzocain, Doxepin 0,5 %
- **Schmerztherapie:** Opioide bei Bedarf

# Paravasate mit potenziell nekrotisierenden Substanzen (Anthracycline, Taxane, Vinorelbin)



Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Ausnahme liposomales A)** **2b B ++**
- **Hyaluronsäure zur Behandlung von Taxan/Vinorelbin-Paravasaten** **3b D ++**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Paravasate

## Dexrazoxane/Hyaluronsäure

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

### Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten

**Tag 1: 1000 mg/m<sup>2</sup> (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden**

**Tag 2: 1000 mg/m<sup>2</sup> (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden**

**Tag 3: 500 mg/m<sup>2</sup> (max. 1000 mg), IV 1–2 Stunden**

**In anderen Fällen bzw. in denen eine Therapie mit Dexrazoxan nicht indiziert ist, gelten für die Anthrazyklin-Paravasate die folgenden Maßnahmen.**

**Lokale Kälte: Eispackung 6-stündlich jeweils für 15 Min. für 3 Tage oder: 24 h Abdeckung mit Eisbeuteln**

**Lokale Applikation von Dimethylsulfoxid ( DMSO ) 99% mit Watteträger 3- bis 4-stündlich für mind. 3 Tage (besser 14 Tage) auftragen und an der Luft trocknen lassen. Das Intervall kann ab Tag 4 auf 6 Stunden verlängert werden.**

### Hyaluronsäure bei Taxan/Vinorelbin-Paravasaten:

- **1-10 Amp a 150 IU**
- **1 ml Lösungsmittelt (z.B. NaCl 0.9%)**
- **Lokalanaesthesie**
- **Keine Thermotheapie bei Taxanen, trockene Wärme 4 x täglich 20 min bei Vincaalkaloiden**

# Antiemetische Therapie

<http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

[www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |    |   |    |
|---|----|---|----|
| ➤ Abschätzen des emetogenen Potenzials<br>des jeweiligen Chemotherapie-Protokolls | 5  | D | ++ |
| ➤ Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten  | 1b | A | ++ |
| ➤ Dexamethason  | 1a | A | ++ |
| ➤ 5-HT <sub>3</sub> -Antagonisten   | 1b | A | ++ |
| ➤ Feste Kombination mehrerer Substanzen   | 1b | A | ++ |
| ➤ Metoclopramid   | 3b | C | +  |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Supportive Therapie

## Antiemetika

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Hesketh, Paul J, Bohlke K, Lyman GH et al.  
Antiemetics: American society of clinical oncology  
focused guideline update. J Clin Oncol 2016;34:381-6**

Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Ann Oncol 2015;26:1081-90.

Hesketh PJ, Aapro M, Jordan K et al. A review of NEPA, a novel fixed antiemetic combination with the potential for enhancing guideline adherence and improving control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Biomed Res Int 2015;65:1879

Schwartzberg LS, Rugo HS, Aapro M. New and emerging therapeutic options for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting Clin Adv Hematol Oncol 2015;15(3 Suppl. 3):3-13

Jordan K, Schaffrath F, Jahn F et al. Neuropharmacology and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer. Breast Care 2014;9:246-53

# Supportive Therapie

## Antiemetika

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Potenzial
Serotoninantagonisten	Ondansetron	8 mg i.v., 2 x 4-8 mg p.o	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Flushsymptomatik Transaminasenanstieg Darmatonie in hoher Dosierung	sehr hoch
	Tropisetron	5 mg i.v., 5 mg p.o.		
	Granisetron	1-3 mg i.v.		
	Palonosetron	0, 25 mg i.v.		
NK1-Antagonisten	Aprepitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o.	Cytochrom-P-450- Aktivierung mit Dosisreduktion von Dexamethason (2 x 8 mg). Keine Kombination mit Astemizol, Terfenadin, Cisaprid	sehr hoch
	Fosaprepitant	150 mg d1 i.v.		
Dopaminantagonisten/ substituierte Benzamide	Metoclopramid	bis zu 120 mg/24h als Dauerinfusion od. als Tropfen	Dyskinesien  (Antidot:Biperiden)  Angstreaktion, Depressionen, Diarrhoe	hoch
	Alizaprid	bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h ( 6 Amp. od. 6 Tbl.)		
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, Senkung der Krampfschwelle, transiente Leberwerterhöhung	mäßig
Corticosteroide	Dexamethason	8-20 mg i.v. 1-3 x/d	Blutzuckerentgleisung, psychotische Reaktionen, Flush, Blutdruckanstieg	mäßig
	Prednisolon	100-250 mg i.v. 1-3 x/d		
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	bis zu 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, Atemdepression	gering
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	fixe Kombinations partner (oral)	NE 300 mg PA 0,5 mg		sehr hoch



# Schmerztherapie

(Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie Praxisleitlinie  
Tumorschmerz 2014 [www.dgs-praxisleitlinien.de](http://www.dgs-praxisleitlinien.de))

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ➤ Nicht-Opioide; WHO Stufe 1

Diclofenac resinat, Ibuprofen und / oder Metamizol, Paracetamol

## ➤ Niedrig-potente Opioide; WHO Stufe 2

Tramadol (vorzugsweise als Retard-Tabletten) bzw. Tilidin/  
Naloxon (ebenfalls als Retard-Tabletten)

## ➤ Hoch-potente Opioide; WHO Stufe 3

Morphin, Buprenorphin (sublingual oder als transdermales System), Fentanyl (transdermales System), Hydromorphon, Oxycodon, als Reserve Levomethadon. Die notwendige Opioiddosis wird schrittweise gegen den Schmerz titriert.

## ➤ Koanalgetika

Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Amitriptylin,  
Bisphosphonate

# Diarrhoe

## ➤ **Adsorbantien**

- Carbo medicinalis, *Kaolin / Pektin, Al-Mg-Silikathydrat*

## ➤ **Analgetica, Opioide**

- Loperamid *Codein* , *Morphin i.v.* , *Tinktura opii*,  
Butylscopolamin

## ➤ **Pseudomembranöse Kolitis**

- Metronidazol *oder bei Versagen Vancomycin*

# Obstipation

## Wichtige Nebenwirkung einer Opiattherapie

### ➤ Quellmittel

- Flohsamen, Leinsamen (geschrotet)

### ➤ Osmotisch wirksame Laxanzien

- Macrogol > Lactulose (Cochrane Review **LoE 1a AGO +**)
- Orale Kontrastmittel: Ultima ratio z.B. Natriumamidotrizoat
- Sorbit

### ➤ Stimulierende Laxanzien

- Sennesfrüchte, Rizinusöl, Bisacodyl, Natriumpicosulfat

### ➤ Stuhlweichmacher

- Gleitmittel z.B. Paraffin

### ➤ Opiod-Rezeptorantagonist bei Opiatobstipation

- Methylnaltrexone

# Hauttoxizität

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):

„Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released  
11.11.2016

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |           |            |
|---|-----------|------------|
| <p>➤ <b>Vermeidung einer ausgeprägten chemotherapieinduzierten Alopezie durch Kopfhautkühlung*</b></p>    | <b>1b</b> | <b>+/-</b> |
| <p>➤ <b>Eine Prophylaxe des HFS mit harnstoffhaltigen 5-10% Cremes kann erfolgen (mehrfach tägl.)</b></p> | <b>1b</b> | <b>+</b>   |
| <p>➤ <b>Unter Docetaxel sollte eine Prophylaxe der Nagelveränderungen/HFS durch Kühlung erfolgen</b></p>  | <b>2b</b> | <b>+</b>   |

\*Substanz- und Regimeabhängig

# Scalp Cooling Alopecia Prevention trial (SCALP)

**J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr TPS10144) Nangia JR, Wang T, Niravath PA et.: Scalp Cooling Alopecia Prevention trial (SCALP) for patients with early stage breast cancer**

## Design

**Randomized trial, scalp cooling device vs. control**

**Assessed for: alopecia, quality of life, device safety**

## Results

**Primary Outcome: hair preservation**

**Cooling: 50.5 % success vs. 49.5 % failure**

**Non-cooling: 0 % success vs. 100 % failure**

**Fisher's exact test  $p < 0.001$**

# Prävention von CIPN

(chemotherapy induced peripheral polyneuropathia)

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):

„Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / LoE / GR	AGO
➤ <b>Körperliches Training reduziert den Funktionsverlust durch CIPN</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Es gibt keine wirksame medikamentöse Prävention der CIPN</b>	<b>1b</b>	<b>--</b>
➤ <b>Alpha-Liponsäure</b>	<b>1b</b>	<b>--</b>
➤ <b>Amifostin</b>	<b>1a</b>	<b>--</b>
➤ <b>Carbamazepin</b>	<b>1b</b>	<b>--</b>
➤ <b>Vit E</b>	<b>1a</b>	<b>--</b>
➤ <b>L-Carnitin</b>	<b>1b</b>	<b>--</b>

# Therapie der CIPN

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):

„Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / LoE / GR	AGO
➤ <b>Physiotherapie / physikalische Therapie</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN</b>	<b>1b</b>	<b>+</b>
➤ <b>Gabapentin</b>	<b>1b</b>	<b>+</b>
➤ <b>Amitriptylin</b>	<b>1b</b>	<b>+</b>
➤ <b>Venlafaxin</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Pregabalin</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Lamotrigin</b>	<b>1b</b>	<b>-</b>
➤ <b>Opioids zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Capsaicine/Lidocain lokal</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Menthol lokal (1%)</b>	<b>5</b>	<b>+</b>
➤ <b>Baclofen</b>		

# Palliative Care

- “...expert consensus that **combined standard oncology care and palliative care** should be **considered early in the course of illness for any patient with metastatic cancer and/or high symptom burden.**”<sup>1</sup>
- “Palliative care should be **initiated by the primary oncology team** and augmented by **collaboration** with an interdisciplinary team of palliative care experts.”<sup>2</sup>
- “Expert **palliative care**, including effective control of pain and other symptoms, **should be a priority.**”<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Smith et al, J Clin Oncol 30 880-887, 2012

<sup>2</sup> Levy et al, J Natl Compr Canc Netw 10:1284-1309, 2012

<sup>3</sup>Cardoso et al, Breast 21:242-252, 2012



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Brustkrebs: Spezielle Situationen

◀ START

# Brustkrebs: Spezielle Situationen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Versionen 2005-2016:**  
**Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber /  
Göhring / Harbeck / Huober / Janni / Loibl /  
Lück / Lux / Maass / Mundhenke / Oberhoff /  
Rody / Scharl / Schneeweiss / Solomayer /  
Thomssen**
- **Version 2017:**  
**Schütz / Sinn**

# Brustkrebs: Spezielle Situationen

- **„Junge“ Patientin**
- **Brustkrebs in der Schwangerschaft und Stillzeit**
- **„Ältere“ Patientin**
- **Mammakarzinom des Mannes**
- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Okkultes Karzinom CUP („Cancer of Unknown Primary“)**
- **Morbus Paget**
- **Maligner und Borderline Phylloides-Tumor**
- **Angiosarkome**
- **Brust-Implantat assoziiertes  
großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)**

# Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 35 Jahre

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  | 2a | B |    |
|--|----|---|----|
| ➤ <b>Meist ungünstige Tumorbilogie mit schlechter Prognose</b>                         | 2a | B |    |
| ➤ <b>Lokaltherapie wie bei ≥ 35 Jahre</b>  | 2b | B | +  |
| ➤ <b>Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie<br/>(siehe Therapiekapitel)</b> | 1b | A | ++ |
| ➤ <b>GnRH zur ovariellen Protektion (siehe Kap. Gyn. Probleme)</b>                     | 1a | B | +  |
| ➤ <b>Angebot zur genetischen Beratung und Fertilitätsberatung</b>                      | 2b | B | ++ |
| ➤ <b>Frühzeitige Beratung zur Verhütung</b>  | 2b | B | ++ |

# Brustkrebs in der Schwangerschaft\*

## - Diagnostik und OP -

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LOE / GR

➤ Diagnostik wie außerhalb der Schwangerschaft (keine grundsätzliche MRT-Indikation)	4	C	++
➤ Staging: wenn indiziert (Knochenszintigraphie nach Entbindung)	5	D	+
➤ OP wie bei Nicht-Schwangeren	4	C	++
➤ Sentinel-Node Biopsie (nur Technetium)	4	C	+
➤ SNB im 1. Trimester	5	D	+/-
➤ Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Stillzeit); Stillen sollte für 24 Stunden vermieden werden	4	C	++
➤ Farbstoffblau (keine Studiendaten in der Schwangerschaft)	4	C	--

\* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

# Brustkrebs in der Schwangerschaft - (Neo-)adjuvante Therapie -



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ <b>Bestrahlung während der Schwangerschaft</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>-</b>
➤ <b>(Neo-)adjuvante Chemotherapie ab dem zweiten Trimenon (Indik. wie bei Nicht-Schwangeren)</b>			<b>++</b>
➤ <b>Antrazykline: AC, EC</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Taxane</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>MTX (e.g. CMF)</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>--</b>
➤ <b>Endokrine Therapie</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>--</b>
➤ <b>Anti-HER2-Therapie</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>--</b>
➤ <b>Bisphosphonate, Denosumab</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>-</b>

Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) des Mammakarzinoms (von schwangeren Patientinnen) in der Schwangerschaft soll so nah wie möglich an der Standardbehandlung junger, nicht-schwangerer Patientinnen mit Mammakarzinomen ausgerichtet sein.

# Brustkrebs in der Schwangerschaft\*

## - Entbindung und Stillen -

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Entbindung erst bei ausreichender kindlicher Reife</b>  | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Eine Beendigung der Schwangerschaft verbessert den mütterlichen Erkrankungsverlauf nicht</b>  | <b>3b</b> | <b>C</b> |           |
| ➤ <b>Entbindungsmodus wie bei gesunden Schwangeren; Entbindung <math>\leq</math> 3 Wochen nach Chemotherapie sollte vermieden werden</b>       | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Sollte eine Systemtherapie nach der Entbindung fortgeführt werden müssen, kann Stillen evtl. kontraindiziert sein (cave: Toxizität !)</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |

# Brustkrebs in der Schwangerschaft\* - Familienplanung -

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

- **Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.** **5 D ++**
- **Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.** **5 D ++**
- **Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.** **5 D ++**
- **Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.** **5 D ++**

\* Teilnahme an Registerstudie empfohlen



# Brustkrebs während Schwangerschaft\*

## - Prognose -

**Oxford  
LoE**

---

➤ **Mammakarzinom während Schwangerschaft / Stillzeit**

- Prognose wird nicht verschlechtert,  
wenn korrekte Behandlung

**3a**

➤ **Schwangerschaft / Laktation nach Mammakarzinom**

- Prognose wird nicht verschlechtert

**3a**

# Geriatrische Einschätzung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Spezifische Algorithmen nicht existent**
- **Toleranz gegenüber onkologischen Behandlungen variiert erheblich („funktionelle Reserve“)**
- **Zur umfassenden geriatrischen Einschätzung (CGA) gehört die multidisziplinäre Auswertung der Prädiktoren für Morbidität und Mortalität älterer Menschen**
  - **Physische, mentale und psychosoziale Gesundheit**
  - **Basisaktivitäten des täglichen Lebens (Ankleiden, Körperpflege, Zubereiten des täglichen Essens, Medikamenteneinnahme, etc.)**
  - **Lebensumstände, soziales Netz, Verfügbarkeit von Hilfsdienstleistungen**
- **Einschätzungsinstrumente:**
  - **Charlson Comorbidity Index (breit eingesetzt; verlässliche Prädiktion über 10 Jahre)**
  - **12 Prognosefaktoren zur Abschätzung des 4-Jahre-Sterberisikos**
  - **Kurze Screening-Tests (eher zur qualitativen Bewertung geeignet)**
  - **IADL (IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale), G-8 Screening tool**

# Behandlung der „rüstigen älteren“ Patientin

(Lebenserwartung > 5 Jahre und akzeptable Komorbidität)

Oxford / AGO  
LOE / GR

➤ <b>Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes</b>	2b	B	++
➤ <b>Leitliniengerechte Behandlung</b>	2a	C	++
➤ <b>Operation wie bei „jüngeren“ Patientinnen</b>	2b	B	++
➤ <b>Hormontherapie (endokrin-sensibles Ca)</b>	1a	A	++
➤ <b>Chemotherapie (Standard Regime)</b>			
➤ <b>&lt; 70 Jahre</b>	1a	A	+
➤ <b>&gt; 70 Jahre</b>	2a	C	+*
➤ <b>Radiotherapie</b>	1a	A	+
➤ <b>Verzicht auf Radiotherapie in low risk, wenn eine endokrine Therapie geplant ist</b>	1b	B	+
➤ <b>Trastuzumab</b>	2b	C	+

\* Studienteilnahme wird empfohlen

# Therapie der „gebrechlichen älteren“ Patientin (Lebenserwartung < 5 Jahre, erhebliche Komorbiditäten)

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

---

- |  |                |
|--|----------------|
| ➤ <b>Reduzierte Standardtherapie</b>   | <b>2b C ++</b> |
| ➤ <b>Therapieoptionen abgeleitet aus Studien mit älteren Patientinnen:</b>   |                |
| ➤ <b>Keine Brustoperation (endokrine Therapieoption erwägen)</b>             | <b>2b C +</b>  |
| ➤ <b>Keine Axilla-Op. (≥ 60 Jahre, cN0, Rez. pos.)</b>                       | <b>2b B +</b>  |
| ➤ <b>Keine Radiatio (≥ 65 Jahre, pT1, pN0, Rez. pos.)</b>                    | <b>1b B ++</b> |
| ➤ <b>Hypofraktionierte Radiatio</b>  | <b>2b B +</b>  |
| ➤ <b>Keine Chemotherapie ≥ 70 Jahre bei negativer Risiko-Nutzen-Abwägung</b> | <b>2b C +</b>  |

# Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO		
	LOE / GR		
➤ <b>Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Mammographie</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Ultraschall</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Standard-Op: Mastektomie</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>++*</b>
➤ <b>BET (Tumor-Brust-Relation!)</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+*</b>
➤ <b>Sentinel-Node Biopsie (SNE)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter / Verwandte betroffen</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der DKG e.V.</b>	<b>GCP</b>		<b>++</b>

\* Teilnahme an Registerstudie wird empfohlen

# Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen</b>      | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>HER2 zielgerichtete Therapie (bei HER2 pos)</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+*</b>  |
| ➤ <b>Endokrine Therapie bei HR pos.</b>              | <b>4</b>  | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Tamoxifen</b>                                   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Aromataseinhibitoren (adjuvant)</b>             | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>-*</b>  |
| ➤ <b>Aromataseinhibitoren (metastasiert)</b>         | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>GnRHa + AI (metastasiert)</b>                   | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+*</b>  |
| ➤ <b>Fulvestrant (metastasiert)</b>                  | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Palliative Chemotherapie wie bei Frauen</b>     | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>++</b>  |

\* Studienteilnahme empfohlen

# Benefit from Trimodal Treatment in Inflammatory Breast Cancer

Median survival probability		
Trimodal therapy	72 months	p<0.05
Surgery alone	26 months	

Overall survival-probability (OS)	10 years-OS	5 years-OS
Trimodal therapy	55.4%	37.3%
Surgery & chemotherapy	42.9%	28.5%
Surgery & radiotherapy	40.7%	23.5%
Surgery alone		16.5%

Multivariate analysis of OS	Hazard Ratio	95% CI
Surgery & chemotherapy & RT (trimodal therapy)	1.00	-
Surgery & chemotherapy	1.64	1.46 to 1.84
Surgery & radiotherapy	1.47	0.96 to 2.24
Surgery alone	2.28	1.80 to 2.89

# Primäres inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

- |  |    |   |     |
|--|----|---|-----|
| ➤ Stadium cT4d definiert durch invasive Komponente in der Mamma und klinische Zeichen einer Inflammation (z.B. $\geq 1/3$ der betroffenen Brust) |    |   | ++  |
| ➤ Staging  | 2c | B | ++  |
| ➤ Hautbiopsie (mind. 2; Detektionsrate jedoch < 75%)   | 2c | B | +   |
| ➤ Neoadjuvante Chemotherapieregime (wie bei nicht inflammatorischem MaCA)  | 2c | B | ++  |
| ➤ Leitliniengerechte Systemtherapie  | 2c | B | ++  |
| ➤ Mastektomie nach Chemotherapie   | 2c | B | ++  |
| ➤ Brusterhaltende Therapie im Fall von pCR (Individualfall)  | 2b | C | +/- |
| ➤ Sentinel-Node-Biopsie  | 3b | C | -   |
| ➤ Radiotherapie der Brustwand  | 2c | B | ++  |



# Axilla-Metastase(n) bei okkultem Mammakarzinom (Cancer of unknown primary – axillary CUP)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Inzidenz: < 1 % aller axillären Metastasen**
- **In > 95 % okkultes Mamma-Ca, in < 5 % anderer Primarius**
- **Immunhistologie**
  - ER-positiv: 55 %**
  - HER2 3+: 35 %**
  - Triple-negativ: 38 %**
- **Nodalstatus:**
  - 1–3 Lk-Met. in 48 %**
  - > 3 Lk-Met in 52 %**
- **Outcome ähnlich oder besser als beim Mammakarzinom mit entsprechender Tumorbilogie und Stadium**

# Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP) Bildgebende Diagnostik

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Mammographie, Mamma-Ultraschall, Mamma-MRT</b>   | <b>3</b>  | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Ausschluss eines kontralateralen Tumors</b>  | <b>3</b>  | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Ausschluss eines anderen Organtumors insbes.<br/>bei TNBC (Haut, weibl. Genitaltrakt, Lunge,<br/>Schilddrüse, Magen)</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Staging (CT Thorax / Abdomen, Schilddrüsen-<br/>Sonographie, HNO-Untersuchung)</b>                                       | <b>3</b>  | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>PET / PET-CT</b>   | <b>3b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |

# Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP) Pathologie, Molekularpathologie

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>ER, PgR, HER2, GATA3</b>  | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Ausschluss anderer Primärtumoren</b><br>bei TNBC oder ungewöhnlicher Histologie, z.B. Lunge,<br>weibl. Genitaltrakt, Kopf-Hals-Tumoren, neuroendokrine Ca | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Genexpressionsprofile zur Bestimmung<br/>des Primarius</b><br>(CUPprint, Pathwork, TOT, Theros CTID)  | <b>2c</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>NGS, Epigenetik zur Bestimmung des Primarius</b><br>(Panel-Sequenzierung, EPICup)   | <b>2c</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Prognostische Genexpressionstests</b>   | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>--</b>  |

# Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP) Therapie



Oxford / AGO  
LOE / GR

---

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Axilladisektion</b>                                   | <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Mastektomie bei unauffälligem MRT</b>                 | <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT</b>         | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Bestrahlung der regionären LK</b>                     | <b>3b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# M. Paget der Mamille

- **Beim M. Paget der Mamille handelt es sich um eine intraepidermale Manifestation eines intraduktalen oder eines invasiven Mammakarzinoms. Selten und meist tumorbiologisch weniger aggressiv ist der isolierte M. Paget.**

## Merkmal

## Häufigkeiten

Präsentation

M. Paget mit invasivem Ca. (37 – 58 %)  
M. Paget mit DCIS (30 – 63 %)  
Isolierter M. Paget (4 – 7 %)  
Isolierter M. Paget mit Invasion (selten)

IHC

HER2-positiv (83 – 97 %)  
ER-positiv (10 – 14 %)  
AR-positiv (71 – 88 %)

# Morbus Paget der Mamille

## Diagnostik

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |   |   |   |    |
|---|---|---|----|
| ➤ Stanzbioptische histologische Sicherung   |   |   | ++ |
| ➤ Mammographie, Mammasonographie  | 4 | D | ++ |
| ➤ Mamma-MR, falls andere Bildgebung nicht aussagekräftig                                  | 4 | C | +  |
| ➤ Immunhistologie (ER, PgR, HER2, Ck7) zur Abgrenzung benigner und HER2-negativer Befunde | 5 | D | ++ |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Morbus Paget der Mamille Therapie

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Morbus Paget mit Mamma-Tumor  
(invasives MaCa, DCIS)**
  - Therapie entsprechend Standards der  
Grunderkrankung **5 D ++**
  - Operation mit R0 Resektion **1c B ++**
- **Isolierter Morbus Paget des NAC:**
  - R0-Resektion inkl. NAC **1c B ++**
  - keine adjuvante Bestrahlung bei R0 **4 D ++**
  - Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SNE) **2b B - -**

# Borderline und maligner Phylloidestumor

- **Differenzialdiagnose gegenüber anderen Läsionen an der Stanzbiopsie problematisch**
- **Intramammäres Rezidiv relativ häufig (10 – 30 %)**
- **Fernmetastasierung insgesamt selten (< 10 %) und fast ausschließlich beim malignen Phylloidestumor**

## Merkmal

## Häufigkeiten

Grading

benigne (75 %)  
borderline (16 %)  
maligne (9 %)

Medianes Alter bei  
Diagnosestellung

Benigner PT: 39 J.  
Borderline PT: 45 J.  
Maligner PT: 47 J.

Lokalrezidive

Benigner PT: 10 – 17 %  
Borderline PT: 14 – 25 %  
Maligner PT: 23 – 30 %



# Borderline und maligner Phylloidestumor

## Diagnostik

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  |          |          |            |
|--|----------|----------|------------|
| ➤ <b>Mammographie / Mamma-Ultraschall (MG / MS)</b>                                | <b>3</b> | <b>C</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Stanzbioptische Diagnostik des PT, Dignitäts-<br/>beurteilung am Resektat</b> | <b>3</b> | <b>C</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Mamma-MR</b>  | <b>3</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Staging nur beim malignen PT (CT Thorax,<br/>Knochen)</b>                     | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>++</b>  |

# Borderline und maligner Phylloidestumor

## Operative Therapie

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

➤ **R0-Resektion**

**2b B ++**

➤ **SNE / Axilladissektion bei cN0**

**4 C - -**

➤ **Therapie des Lokalrezidivs**

➤ **R0-Resektion oder einfache  
Mastektomie**

**4 C ++**

# Borderline und maligner Phylloidestumor

## Adjuvante Therapie

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Adjuvante Radiotherapie</b>  | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>--</b>  |
| <b>bei T ≥2 cm (BEO) oder T ≥10 cm (Mastektomie)</b>                                  | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Systemische adjuvante Therapie</b><br><b>(Chemotherapie, endokrine Therapie)</b> | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>--</b>  |
| ➤ <b>Therapie des Lokalrezidivs</b>   |           |          |            |
| ➤ <b>R0-Resektion oder einfache Mastektomie</b>                                       | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Radiotherapie, Chemotherapie nach</b><br><b>R1-Resektion</b>                     | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Fernmetastasen (sehr selten)</b>   |           |          |            |
| ➤ <b>Therapie wie bei Weichteilsarkomen</b>   | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>++</b>  |

# Sarkome der Mamma

- **Nicht selten assoziiert mit familiären Syndromen (Li-Fraumeni, Familiäre Adenomatöse Polypose, Neurofibromatose Typ 1)**
- **Primäre Sarkome: Angiosarkom, undifferenziertes Sarkom, Leiomyosarkom, Liposarkom, Osteosarkom**
- **Sekundäre Malignome der Mamma:**
  - **Radiotherapie-assoziierte Angiosarkome**
  - **Brust-Implantat assoziierte großzellig-anaplastische Lymphome (BI-ALCL)**
- **Selten: Intramammäre Sarkometastasen**
- **Staging: TNM (UICC) bzw. AJCC-Schema der Weichteilsarkome analog anwendbar für Sarkome der Mamma**
- **Grading: Analog zum FNCLCC- System für Sarkome bzw. nach Rosen (1988) für Angiosarkome**

# Primäres Angiosarkom der Mamma

- **Häufigstes primäres Sarkom der Mamma**
- **Junges Alter (Median: 24 – 46 J.)**
- **Unscharfe Raumforderung**
- **Großer Tumor (Median: 5 – 7 cm)**
- **Untypischer Mammographie- und Sonographiebefund**
- **Hohes Lokalrezidivrisiko, auch nach Mastektomie**
- **Ungünstigere Prognose als andere primäre Sarkome der Mamma**

# Primäres Angiosarkom der Brust\*

## Diagnostik

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ <b>MG/ MS zur Bestimmung der Tumorausdehnung</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>--</b>
➤ <b>Präop. MRT zur Bestimmung der Tumorausdehnung</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
➤ <b>Diagnose durch Stanzbiopsie</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
➤ <b>Diagnose durch Feinnadelbiopsie</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>--</b>
➤ <b>Staging (CT Thorax, Abd.; bei Angiosarkom MRI Kopf)</b>	<b>4</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
➤ <b>Prognostische Faktoren: Größe, Grading, Tumorränder</b>	<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>++</b>

\*Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

# Primäres Angiosarkom der Brust\*

## Therapie

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Operation mit weiten freien Tumorrändern,<br/>i.d.R. Mastektomie</b>  | <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Brusterhaltende Therapie</b>  | <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>SNB oder axilläre Dissektion im Falle cN0</b>                         | <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>--</b>  |
| ➤ <b>Adjuvante Chemotherapie<br/>(Anthrazyklin/Taxan-basiert)</b>          | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Adjuvante Radiotherapie, wenn high risk<br/>(Größe &gt; 5 cm, R1)</b> | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Sekundäres (Radiotherapie-assoziiertes) Angiosarkom der Mamma



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Kumulative Inzidenz des Radiotherapie-assoziierten Sarkoms:  
3.2 per 1,000 nach 15 Jahren**
  
- **Klinische Präsentation**
  - > 5 Jahre nach BET oder Ablatio mit Nachbestrahlung
  - meist intrakutan oder subkutan im Bestrahlungsgebiet mit lividen Hauteffloreszenzen,
  - multiple Herde
  - häufig im fortgeschrittenen Stadien (II – III)
  - Metastasen meist pulmonal, Lymphknoten möglich
  
- **Prognose ungünstiger als bei Nicht-Radiotherapie assoziierten Sarkomen**
  
- **Überleben nach 5 Jahren: 15 %**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



# Sekundäres Angiosarkom der Brust Therapie



Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Sekundäre Mastektomie** 3a C ++
- **Adjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin/Taxan-basiert)** 2b B +/-
- **Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)** 2b B +/-
- **Regionale Hyperthermie (Verbesserung lokale Kontrolle) plus Chemotherapie und/oder Radiotherapie** 2b B +/-

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Angiosarkome der Brust

## Therapie von Lokalrezidiven und Metastasen

Oxford / AGO  
LOE / GR

### Therapie des Lokalrezidivs:

- |  |   |   |     |
|--|---|---|-----|
| ➤ R0-Resektion                                   | 4 | C | ++  |
| ➤ Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion | 4 | C | +/- |

### Fernmetastasierung / nicht resektable Tumoren:

- |   |    |   |     |
|---|----|---|-----|
| ➤ Therapie wie Weichteilsarkome                                   | 4  | C | ++  |
| ➤ Paclitaxel weekly / liposomales Doxorubicin (bei Angiosarkomen) | 2b | B | +   |
| ➤ Antiangiogene Therapie (z.B. bei Angiosarkom)                   | 4  | C | +/- |

# Brust-Implantat assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)

- **Selten, geschätzte jährliche Inzidenz <1 je 100,000 Frauen mit Implantaten (medianes Patientenalter 54 J.)**
- **Auftreten überwiegend bei texturierten Implantaten**
- **5-Jahres-OAS 89 %**
- **Intervall zur Lymphomdiagnose: 8 Jahre (Median)**
- **Klinische Präsentation**
  - **Schwellung und Serom (60 %)**
  - **Tumoröse Raumforderung (17 %)**
  - **Serom und Raumforderung (20 %)**
- **Histologisch: CD30+ / ALK- T-Zell-Lymphom**
- **Meldepflicht als SAE nach §3 MPSV an das BfArM**

# Brust-Implantat assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)

## - Diagnostik -

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |  | 5 | D | ++ |
|--|---|---|----|
| ➤ <b>Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund)</b>                         | 5 | D | ++ |
| ➤ <b>Mamma-MRT bei Bestätigung der Diagnose</b>  | 5 | D | ++ |
| ➤ <b>Nodalstatus, PET-CT, Knochenmarksbiopsie</b>  | 5 | D | ++ |
| ➤ <b>Ergusszytologie (bei neu aufgetretenen Serome 1 Jahr nach Implantateinlage)<br/>mit Fragestellung „Z.A. BIA-ALCL“</b> | 5 | D | ++ |
| ➤ <b>Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging (n. Clemens 2016)</b>  | 5 | D | ++ |
| ➤ <b>Dokumentation des Implantates (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer)</b>                              | 5 | D | ++ |

# Brust-Implantat assoziiertes großzellig- anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL) - Therapie -

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

- **Implantatentfernung und vollständige Capsulektomie  
einschließlich Tumorentfernung** **3a C ++**
- **Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routinemäßige  
Sentinel-Node Biospie, keine Axilladisektion** **4 D ++**
- **Polychemotherapie (z.B. CHOP) bei extrakapsulärer  
Tumorausbreitung** **4 D +**
- **Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1** **5 D +/-**
- **Rekonstruktion nach 1 Jahr erscheinungsfreiem Intervall** **5 D +**

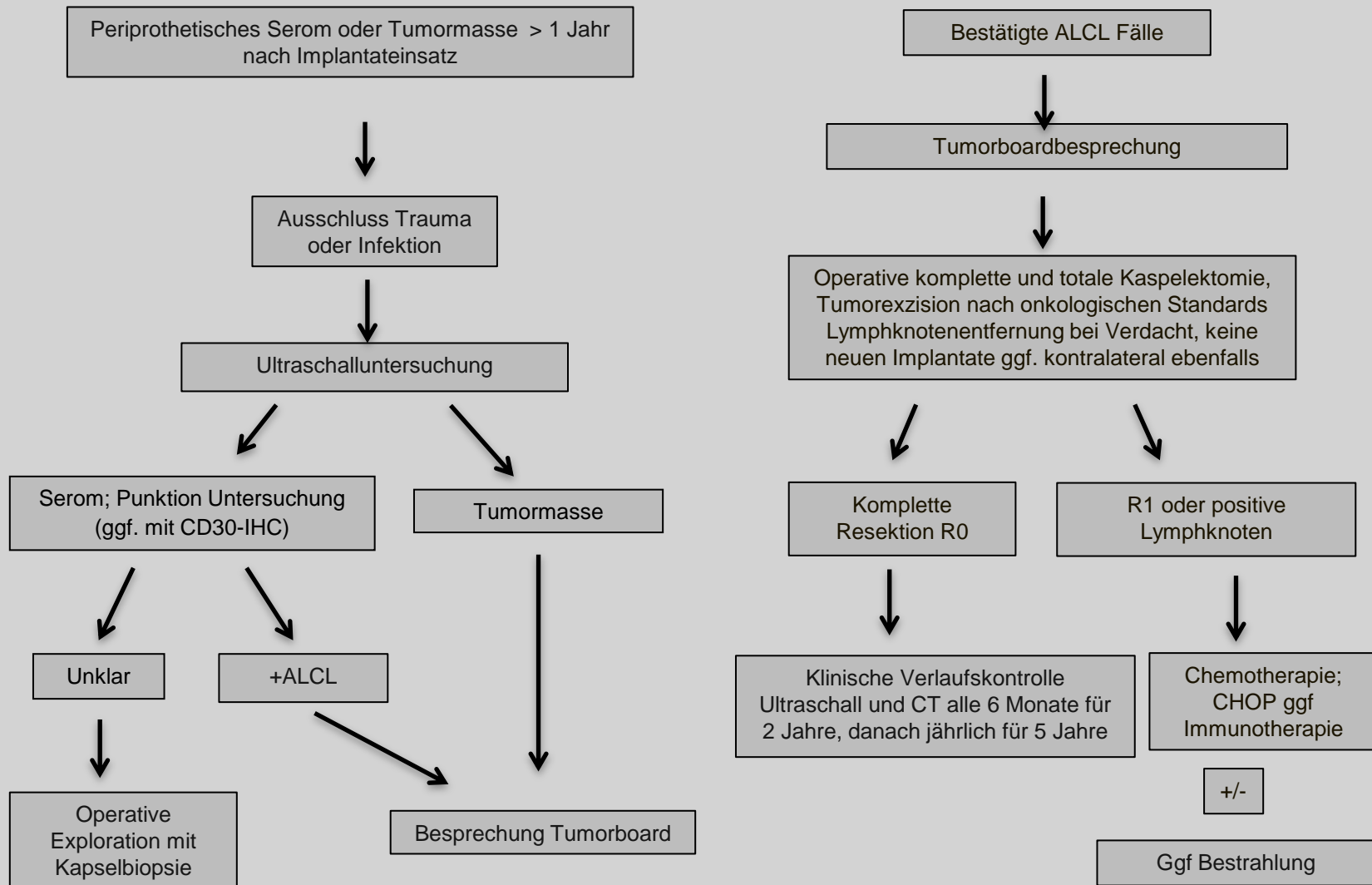
© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Brust-Implantat assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL) - Schemata zum Management (n. Noah 2017) -

© AGO e. V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
 Version 2017.1D



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Brustkrebs Nachsorge

◀◀ START

# Brustkrebs Nachsorge

- **Versionen 2002–2016:**  
**Bauerfeind / Bischoff / Blohmer /  
Böhme / Costa / Diel / Gerber / Hanf /  
Heinrich / Huober / Janni / Kaufmann /  
Kümmel / Lux / Maass / Möbus /  
Mundhenke / Oberhoff / Rody / Scharl /  
Solomayer / Thomssen**
- **Version 2017:**  
**Maass / Friedrich**



# Brustkrebs Nachsorge Ziele

Oxford / AGO

LoE / GR

---

## Früherkennung von heilbaren Rezidiven

- |                           |    |   |    |
|---------------------------|----|---|----|
| ➤ Intramammäre Rezidive   | 1a | B | ++ |
| ➤ Lokoregionäre Rezidive* | 1a | B | ++ |

## Früherkennung von Metastasen

- |   |    |   |   |
|---|----|---|---|
| ➤ Früherkennung symptomatischer Metastasen  | 3b | C | + |
| ➤ Früherkennung asymptomatischer Metastasen | 1a | A | - |

\* Das lokoregionäre Rezidiv ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei nodalpositiven, PR-negativen, jüngeren Patientinnen und einem kurzen Zeitintervall von Erstdiagnose bis Rezidiv verbunden.

# Brustkrebs Nachsorge Ziele

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Verbesserung der Lebensqualität** **2b B +**
- **Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit** **2b B +**
- **Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen wie z.B. Osteoporose, Herzinsuffizienz, Fatigue, Neurotoxizität, Lymphödeme, sexuelle Beschwerden, kognitive Einschränkungen** **2b B +**

# Brustkrebs Nachsorge Ziele

Oxford / AGO

LoE / GR

➤ **Re-Evaluation laufender adjuvanter Therapien**

**5 D ++**

- inkl. Überprüfung der Compliance endokriner Therapien

➤ **Pro-aktive Verbesserung der Compliance anstreben durch:**

**5 D ++**

- Patientenaufklärung über die günstigen Daten einer 5- bis 10-jährigen adj. endokrinen Therapie
- Frühzeitige Therapie von Nebenwirkungen (z.B. Sportintervention, NSAID, Vitamin D / Calcium-Substitution)

# Brustkrebs Nachsorge Ziele

Oxford / AGO

LoE / GR

- **Psychosoziale Aspekte der Beratung**  
Schwangerschaft, Kontrazeption,  
Sexualität, Lebensqualität, Meno-  
pausensyndrom, Angst vor Rezidiv

**4 C +**

- **Zweitmeinung zur Primärtherapie**

**2c B ++**

- **Allgemeine Beratung (z.B. Genetik,  
HRT, prophylaktische Operationen,  
Brustrekonstruktion)**

**2c C +**

# Brustkrebs Nachsorge Ziele

**Interventionen hinsichtlich Begleiterkrankungen und Lebensstil, um einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu reduzieren**

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Einstellung Diabetes mellitus (Typ II)</b><br>( > 25% unerkannter DM bei postmenopausalem MaCa)  | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Gewichtsintervention</b><br>(bei BMI <18,5 und > 40)   | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Fettreduzierte Diät (mindestens 15 % Kalorienreduktion durch Fett) ist mit einem verbesserten Gesamtüberleben bei HR neg. Patientinnen verbunden</b> | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Intervention bei Nikotinabusus</b><br>(durch Rauchen 2 x erhöhte brustkrebsspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebsspezifische Mortalität)          | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Alkoholkonsum reduzieren unter 6 g/d</b>   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Moderate Sportintervention bei Bewegungsmangel</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |

# Nachsorgeziele – von Patientinnenseite gesehen

Oxford LoE 4 C

- **Untersuchung der Brust**
- **Beruhigung und Bestätigung**
- **Führung der Patientinnen, Fragen beantworten**
- **Überprüfung der Behandlung und potenzieller Nebenwirkungen**
- **Psychosoziale Unterstützung**

# Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Untersuchungen:

- **Anamnese (spezifische Symptome)**
- **Untersuchung**
- **Brust-Selbst-Untersuchung**
- **Mammographie**
- **Mammasonographie**
- **Mamma-MR in der Routine**
- **Mamma-MR bei unklarer Mammographie / -sonographie**
- **Gynäkologische Untersuchung**
- **DXA-Scan zu Therapiebeginn und risikoadaptiert in regelmäßigen Abständen bei Frauen mit frühzeitiger Menopause und Frauen unter AI-Therapie**

## Oxford / AGO LoE / GR

---

<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>



# Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
  
 Guidelines Breast  
 Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
 LoE / GR**

---

➤ <b>Routinelabor (inkl. Tumormarker)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>-</b>
➤ <b>Lebersonographie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>-</b>
➤ <b>Skelettszintigraphie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>-</b>
➤ <b>Thorax-Röntgen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>-</b>
➤ <b>CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen und Becken)</b>	<b>2a</b>	<b>D</b>	<b>-</b>
➤ <b>Detektion isolierter / zirkulierender Tumorzellen</b>	<b>2a</b>	<b>D</b>	<b>-</b>
➤ <b>PET-CT</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Ganzkörper-MRT</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN**



# Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

Oxford / AGO  
LoE / GR

## Lokoregionäre Rezidive (Thoraxwand, intramammäre Rezidive):

- Inzidenz 7–20 % (abhängig von der Zeit der Nachbeobachtung)
- **Brust-Selbst-Untersuchung** 5 D +
- **Klin. Untersuchung, Mammographie & US** 1a A ++
- **Mamma-MR** 3a B +/-

# Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

**Oxford / AGO  
 LoE / GR**

---

## Kontralaterales Mammakarzinom:

- **Rel. Risiko: 2,5–5**
- **Inzidenz: 0,5–1,0 % / Jahr**
- **Brust-Selbst-Untersuchung** **5 D +**
- **Klin. Untersuchung, Mammographie & US** **1a A ++**
- **Mamma-MR in der Routine** **5 D -**



# Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

## Sonstige Zweitkarzinome:

- **Kolorektal RR 3,0; Endometrium RR 1,6  
Ovar RR 1,5; Lymphome RR 7**
- **Screening auf Zweitmalignome entsprechend  
den gültigen Leitlinien** **5 D ++**
- **Gyn. Krebsfrüherkennungsuntersuchung** **5 D ++**
- **Routinemäßige transvaginale Sonographie /  
Biopsie des Endometriums** **1b B -**

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Brustkrebs Nachsorge Synopsis

## Empfehlung für asymptomatische Patientinnen

(mod. nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 2.2016 und S3 Leitlinie 2012)

		Nachsorge/Follow-Up*				Screening	
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	> 5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Mon.			inv.: alle 6 Mon.		inv.: alle 12 Mon.
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					
Mammo- graphie und ergänzend Sono- graphie	BET**	ipsilat.: alle 12 Mon. kontralat.: alle 12 Mon.			beidseits: alle 12 Monate		
	Mastektomie	kontralateral alle 12 Monate					

\* Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie

\*\* nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio



# Brustkrebs Nachsorge Dauer und „Breast Nurses“

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ Dauer der Nachsorge			
➤ Bis zu 5 Jahre	1c	A	++
➤ Bis zu 10 Jahre	1c	A	+
➤ Nachsorge durch spezialisierte „Breast nurses“	2b	B	+/-*

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

\*Studien empfohlen

# Luminal-like, HER2-positive and Triple-negative Breast Cancer Patients

- **Intrinsic typing of breast cancer leads to subgroups with different course of disease. Thus, postoperative surveillance should be adapted to specific time-dependent hazards of recurrence.**
- **ER-positive patients have stable risk over many years requiring long term surveillance.**
- **However, patients with HER2-positive disease and TNBC have more risk in the early phase of follow-up and should therefore receive more intense surveillance in the first years of follow-up.**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Lokoregionäres Rezidiv

◀◀ START

# Lokoregionäres Rezidiv

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ➤ Versions 2002–2016:

**Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Budach /  
Costa / Dall / Fehm / Fersis / Friedrich /  
Harbeck / Gerber / Göhring / Hanf / Lisboa /  
Maass / Mundhenke / Rezai / Simon /  
Solomayer / Souchon / Thomssen / Wenz**

## ➤ Version 2017:

**Bauerfeind / Thomssen**



# Lokoregionäres Rezidiv Inzidenz und Prognose

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres- Überleben (%)
<b>Ipsilateral Rezidiv<sup>1</sup></b> <b>(post BOT + Bestrahlung)</b>	<b>10 (2–20)</b>	<b>65 (45–79)</b>
<b>Thoraxwand<sup>1</sup></b> <b>(nach Mastektomie)</b>	<b>4 (2–20)</b>	<b>50 (24–78)</b>
<b>Supraclavicular Region<sup>2</sup></b>	<b>34%</b>	<b>49% (3-y. OS)</b>
<b>Axilla:</b>		
nach <b>ALND<sup>1</sup></b>	<b>1 (0.1–8)</b>	<b>55 (31–77)</b>
nach <b>SNB<sup>4</sup></b>	<b>1</b>	<b>93%</b>
<b>Multiple Lokalisationen<sup>2</sup></b>	<b>16 (8–19)</b>	<b>21 (18–23)</b>

<sup>1</sup> Haffty et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(2):293-298, 1991; <sup>2</sup>Reddy JP. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1453-7, 2011; <sup>3</sup>Karabali-Dalamaga S et al. Br Med J 2(6139):730-733,1978; <sup>4</sup>Andersson Y, et al. Br J Surg 99(2):226-31,2012

# Lokoregionäres Rezidiv Staging

**Oxford AGO**  
**LoE / GR**

---

## Untersuchungen vor Behandlung:

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Histologische Sicherung</b>          | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Re-Evaluierung von ER, PgR, HER2</b> | <b>3b</b> | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Komplettes Re-Staging</b>            | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |

# Lokoregionäres Rezidiv Risikofaktoren bei Primärdiagnose

Oxford  
LoE

---

## Erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv

- |  |     |
|--|-----|
| ➤ Junges Alter   | 1a  |
| ➤ R-1 – Resektion des Primärtumors                               | 1a  |
| ➤ Unterlassene Strahlentherapie (falls adjuvant indiziert)       | 1a  |
| ➤ Ausgedehnte intraduktale Komponente                            | 1b  |
| ➤ Gefäßinvasion  | 1b  |
| ➤ HER 2 +++ und tripel-negativ > Luminal B-like > Luminal A-like | 2a  |
| ➤ Anzahl befallener axillärer Lymphknoten                        | 1a  |
| ➤ Grading G3   | 1b* |
| ➤ Erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki67)                       | 2b  |
| ➤ pT > 2 cm  | 1b* |
| * nodal negativ  | 1a  |
| ➤ Inflammatorisches Mamma-Ca                                     | 2b  |
| ➤ Medialer Tumorsitz   | 4   |
| ➤ Übergewicht (Body-Mass-Index)                                  | 1a  |

# Metaanalyse: TNBC und lokoregionales Rezidiv

**Wang et al, Surg Oncol. 2013 Dec;22(4):247-55.**

n = 15312 BC-patients, 22 studies, Hazard-ratios

BCT	vs.	ME
ILRR	0.75 (0.65-0.87)	
DM	0.68 (0.60-0.76)	

TNBC-subtype	vs.	other subtype
ILRR	1.88 (1.58-2.22)	
DM	2.12 (1.72-2.62)	

TNBC-subtype	vs.	HER2-subtype
ILRR	0.69 (0.53-0.91)	
DM	n.s.	

ILRR: ipsilateral locoregional recurrence

DM: distant metastasis

TNBC: triple negative breast cancer

BCT: breast conserving therapy    ME: mastectomy

# Risikofaktoren für lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie

Karlsson et al. Ann Oncol 23:2852-8, 2012

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

IBCSG-Studie, 13 randomisierte Studien n = 8106 Patienten

## Risikofaktoren für 10 J. kumulative Inzidenz ...:

...>15% Thoraxwand      Alter < 40;  $\geq 4$  pos. Lymphknoten, 0-7 befallene LK

...>10% supraclaviculär:  $\geq 4$  pos. LK

...>5% axillares Rezidiv: Alter < 40; Tumorgröße unbekannt, 0-7 nicht befallene Lymphknoten

# Metaanalyse:

## 7174 BET und 5418 ME

Lowery AJ, et al. Breast Cancer Res Treat 133(3):831-41, 2012

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

### After BCT:

HR-positive tumors show a lower risk for LRR than...  
triple negative tumors (RR 0.38) and....  
HER2-expressing tumors (RR 0.34)\*

### After ME:

HR-positive tumors show a lower risk for LRR than...  
HER2-expressing tumors (RR 0.69)\* and...  
triple negative tumors (RR 0.61)

### Result:

HR-positive tumors exhibit the lowest rate of local recurrence.

**\*most pts. were treated in the time before routine adjuvant trastuzumab use**

# Lokoregionäres Rezidiv: Prognostische / Prädiktive Faktoren

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Risikofaktoren des Rezidivtumors für das Auftreten eines Re-Rezidivs

- |                                 |    |   |
|---------------------------------|----|---|
| ➤ Tumorgroße                    | 2a | B |
| ➤ Multifokalität                | 2a | B |
| ➤ Lokalisation                  | 2b | B |
| ➤ Negativer Progesteronrezeptor | 3b | B |

## Risikofaktoren für Metastasen / Überleben

- |  |    |   |
|--|----|---|
| ➤ Frühes (<2-3J.) vs. spätes Rezidiv   | 2b | B |
| ➤ LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv) | 3b | B |

## Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen

- |              |    |   |    |
|--------------|----|---|----|
| ➤ HER2       | 2b | B | ++ |
| ➤ ER and PgR | 2b | B | ++ |

# Clinicopathological Factors of the Recurrent Tumor to Predict Outcome in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

**Panet-Raymond V et al. Cancer 117:2035, 2011**

n = 6020 pts., retrospective cohort-study  
pT1/2, N0 tumors, breast conserving treatment  
269 ipsilateral breast tumor recurrences (IBTR)

Multivariate analysis:

TTR <48 months

LVSI (of the LRR)

ER negative LR-tumor

high grade

close margins of recurrent tumor

⇒ if  $\geq 2$  factors positive ⇒ worse OS



©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



# Ipsilaterales Rezidiv nach BET - Operative Therapie

**Oxford AGO  
LoE / GR**

- |   |                |
|---|----------------|
| ➤ Mastektomie (Ziel: R0)  | <b>3b B ++</b> |
| ➤ Re-BEO mit R0-Resektion   | <b>3 C +/-</b> |
| ➤ Axilläre Intervention nach primärer<br>Axilladisektion falls cN0                                    | <b>4 C -</b>   |
| ➤ SLNE nach prim. SLNE falls cN0*   | <b>1b B -</b>  |
| ➤ Palliative Operation in der M1-Situation<br>(z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosoziale<br>Indikation) | <b>5 D +</b>   |

**\*Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine chirurgische Intervention außerhalb der ipsilateralen Axilla wird nicht empfohlen.**

# Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

## Axilläres Rezidiv – Operative Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford	AGO
	LoE / GR	
➤ <b>Kurative Situation: R0-Resektion</b>	<b>2b</b>	<b>A ++</b>
➤ <b>Palliative Situation: Resektion tieferer Thoraxwandanteile</b>	<b>5</b>	<b>D +/-</b>
➤ <b>Palliative Operation bei M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosozial)</b>	<b>5</b>	<b>D +</b>

# Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Nach patho-histologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

	<b>Oxford LoE / GR</b>	<b>AGO</b>
➤ Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren	<b>2b</b>	<b>B ++</b>
➤ Chemotherapie (ggfs. präoperativ)	<b>2b</b>	<b>B +</b>
➤ Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie	<b>5</b>	<b>D +</b>

# Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

## ➤ CALOR Trial

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

n = 163 (2003-2010), median follow-up of 4.9 years, all R0 resection

5-year disease-free survival: 69% (95% CI 56-79) with chemotherapy vs. 57% (44-67) without chemotherapy (hazard ratio 0.59 [95% CI 0.35-0.99]; p=0.046): 24 (28%) patients vs. 34 (44%).

Adjuvant chemotherapy was significantly more effective in ER negative disease (p<sub>interaction</sub>=0.046).

# Lokoregionäres Rezidiv (R0-Resektion unwahrscheinlich) - Systemische Therapie

## Nach patho-histologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

- Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren
- Chemotherapie (prä-oder postoperativ)
- Bei HER2-positiven Tumoren:  
HER2-zielgerichtete Therapie mit Chemotherapie

Oxford LoE / GR    AGO GR

---

2b    B    ++

2b    B    ++

5    D    ++

# Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BET - Strahlentherapie

Oxford AGO  
LoE/GR

---

## Nach Re-BEO

- **Ganzbrustbestrahlung  
(falls keine adjuvante RT erfolgt war)**
- **Erneute Bestrahlung (Mamma)  
(z.B. Brachytherapie, externe Beam RT)**

**3b C ++**

**3b C +/-**

## Nach Mastektomie

- **Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre  
Lymphknoten  
(14% befallene supraklavikuläre LK)**
- **Dosiseskalation der Bestrahlung**
- **Erneute Bestrahlung (ggf. als Brachytherapie)  
mit Hyperthermie**

**2b B +/-**

**3b C -**

**3a C +/-**

# Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

## Axilläres Rezidiv – Lokale Behandlung

Oxford    AGO  
LoE / GR

---

### Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

- Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte
  - Kurative Situation: Bestrahlung der Brustwand +/- regionalen LK
  
- Zweit-Bestrahlung (Thoraxwand + Hyperthermie)

2b    B    +

1b    B    +/-

### Axilläres Rezidiv

- Bestrahlung der Axilla nach R0-Resektion
  - Keine adjuvante Axillabestrahlung erfolgt
  - Adjuvante Axillabestrahlung erfolgt

3b    C    +

5    D    +/-

# Lokoregionäres Rezidiv

## Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

Oxford AGO  
LoE / GR

---

➤ Begleitende Radio-Chemotherapie	3b	C	+
➤ Hyperthermie*			
➤ In Kombination mit Radiotherapie	1b	B	+
➤ In Kombination mit Chemotherapie	4	C	+/-
➤ Intra-arterielle Chemotherapie	4	C	+/-
➤ Photodynamische Therapie	4	C	+/-
➤ Elektrochemotherapie	3b	C	+/-

\* In Zentren, die auf der DKG-Website gelistet sind



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

# Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Version 2002:**  
**Gerber / Friedrichs**
- **Versionen 2003–2016:**  
**Albert / Bischoff / Dall / Fersis / Friedrich /  
Gerber / Huober / Janni / Jonat /  
Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lück / von  
Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke /  
Nitz / Schneeweiß / Schütz / Stickeler**
- **Version 2017:**  
**Schmidt / Thill**

# Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

## Indikation

**Oxford LoE: 1a**

**GR: A**

**AGO: ++**

**Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder -unbekannten) Mammakarzinoms**

- **Ausnahme: akute lebensbedrohliche Erkrankung**
- **Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden.**

# Vergleich ER/PR und HER2 Metastase vs. Primärtumor

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Metaanalyse basierend auf 48 (überwiegend retrospektiven) Analysen:

### Gepoolte relative Diskordanz

- 20% (95%CI 16-35%) für ER
- 33% (95%CI 29-38%) für PR
- 8% (95% CI 6-10%) für HER2

### Wechsel der Rezeptorexpression von positiv zu negativ und von negativ zu positiv

- 4% and 14% für ER
- 46% and 15% für PR
- 13% and 5% für HER2

# Endokrine Therapie

## Allgemeine Überlegungen

---

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.**

# Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	<b>Oxford / AGO LoE / GR</b>		
➤ <b>GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>GnRH-A + AI + Palbociclib</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>
➤ <b>GnRH-A + Tamoxifen (vs. OFS od. Tam)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Tamoxifen</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>GnRH-A + AI (first + second line)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>GnRH-A + Fulvestrant</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Aromataseinhibitoren ohne OFS</b>	<b>3</b>	<b>D</b>	<b>--</b>

# Endokrine Therapie

## der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

**\*Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden.**

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

➤ <b>Letrozol + Palbociclib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Fulvestrant 500 mg + Palbociclib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Fulvestrant 500 mg</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Aromataseinhibitor (dritte Generation)*</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Tamoxifen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Exemestan + Everolimus</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Tamoxifen + Everolimus</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Letrozol + Everolimus</b>	<b>2b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Fulvestrant + Everolimus</b>	<b>2b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Fulvestrant 250 mg + Anastrozol</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Frühere Behandlungslinien wiederholen</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>

# Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mamma- karzinom in Kombination mit Bevacizumab

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab**
- **Bevacizumab plus endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung**

**1b B +/-**

**1b B +/-**



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## HER2-positives und HR-positives metastasiertes Mammakarzinom

# Endokrine Therapie der postmenopausalen HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientin



© AGO e. V.  
in der DGGO e. V.  
sowie  
in der DKG e. V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

➤ <b>Anastrozol und Trastuzumab</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Letrozol und Trastuzumab</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Letrozol und Lapatinib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Fulvestrant und Lapatinib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab*</b>	<b>2b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

**Geringe Wirksamkeit einer alleinigen endokrinen Therapie.**

**Eine Induktions-Chemotherapie zusammen mit einer anti-HER2-Therapie (gefolgt von endokriner plus anti-HER2-Erhaltungstherapie) sollte in Erwägung gezogen werden!**

**\*Studienteilnahme empfohlen**

# Simultane oder sequenzielle endokrin-zytostatische Behandlung

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## ➤ **Simultane endokrin-zytotoxische Therapie**

**1b A -**

- **Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens**
- **Kann Nebenwirkungsrate/Toxizität erhöhen**

## ➤ **Endokrine Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie**

**2b B +**

- **Verlängert das progressionsfreie Überleben**

© AGO e. V.  
in der DGGG e. V.  
sowie  
in der DKG e. V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen\* beim metastasierten Mammakarzinom

\* Es werden nur Substanzen mit publizierten Studienergebnissen basierend auf zumindest einer publizierten Studie Phase III oder IIb berücksichtigt.

# Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom



© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Version 2002:**  
**von Minckwitz / Schaller / Untch**
- **Version 2003–2016:**  
**Bischoff / Dall / Fersis / Friedrichs /  
Harbeck / Jakisch / Janni / von Minckwitz /  
Möbus / Müller / Rody / Scharl /  
Schmutzler / Schneeweiss / Schütz /  
Stickeler / Thill / Thomssen**
- **Version 2017:**  
**Fehm / Jackisch**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Chemotherapie

## Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

- **Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in einigen retrospektiven Analysen gezeigt** **2a**
- **Allerdings haben Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung heute mehr adjuvante Therapie erhalten und müssen deshalb als therapieresistenter angesehen werden** **2a**
- **Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)** **1b**
- **Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt** **1b**

# Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarziom

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Primäre endokrine Resistenz:

- **Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)**
- **Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen First-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom**

## Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- **Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET**
- **Progression  $\geq$  6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation**

# Therapie des metastasierten Mamma- karzinoms – Prädiktive Faktoren

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Therapie	Faktor	Oxford / AGO LOE / GR		
<b>Endokrine Therapie</b>	<b>ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase) vorheriges Ansprechen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
		<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>Chemotherapie</b>	<b>vorheriges Ansprechen</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>Anti-HER2-zielge- richtete Therapie</b>	<b>HER2 (Primärtumor, besser Metastase)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>Bone modifying drugs</b>	<b>Knochenmetastasen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>Beliebige Therapie</b>	<b>CTC monitoring</b>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+*</b>

(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

\* In klinischen Studien



# Palliative Chemotherapie Ziele

**Oxford LOE 1b**

**GR A**

**AGO ++**

## **Mono-Chemotherapie:**

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
  - **Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression**
  - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

## **Poly-Chemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
  - **Ausgeprägten Symptomen**
  - **Lebensbedrohlichen Metastasen**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

**Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität**

# Palliative Systemtherapie

**GR A**

**AGO: ++**

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten)**
- **Regelmäßige Beurteilung subjektiver und objektiver Toxizitäten, des AZ und von Symptomen**
- **Dosierung entsprechend publizierten Protokollen**
- **Beurteilung der Tumorlast ca. alle 2 Monate, d.h. alle 2–4 Zyklen. Die Beurteilung einer Zielläsion muss adäquat sein, bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel.**

# Palliative Chemotherapie Dauer

Oxford / AGO  
LOE GR

## Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt

- Therapie bis zur Progression
- Therapie bis zum besten Ansprechen
- Wechsel auf alternatives Schema  
vor einer Progression

1a A ++

2b B +

2b B +/-

2b B +/-

## ➤ Therapiestopp bei

- Progression
- Nicht tolerabler Toxizität

1c A ++

# Chemotherapie beim mBC - Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl

**AGO: ++**

**Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von:**

- **ER/PR, HER2; Kombination mit Biologicals**
- **Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)**
- **Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie**
- **Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen**
- **Geschätzte Lebenserwartung**
- **Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)**
- **Erwartungen und Präferenzen der Patienten**

# mBC – HER2-negativ/HR-positiv

## Palliative Chemotherapie

### Erstlinienbehandlung\*

Oxford / AGO  
LOE / GR

#### Mono-Therapie:

➤ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
➤ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg.liposomales Doxorubicin(A <sub>lip</sub> )	1b	A	++
➤ Vinorelbin	3b	B	+
➤ Capecitabin	2b	B	+
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	+

#### Poly-Chemotherapie:

➤ A + T	1b	A	++
➤ Paclitaxel + Capecitabin	2b	B	+
➤ Docetaxel + Capecitabin nach adj. A	1b	A	+
➤ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
➤ A + C oder A <sub>lip</sub> + C	1b	B	++

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

\*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

# mBC HER2-negativ / HR-positiv Palliative Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung\*

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

➤ Paclitaxel q1w	1a	A	++
➤ Docetaxel q3w	1a	A	++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	++
➤ Peg-liposomales Doxorubicin*	2b	B	+
➤ Eribulin	1b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+
➤ Docetaxel + Peg-liposomales Doxo	1b	B	+/-

\* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

# mBC HER2-negativ / HR-positiv

## Palliative Chemotherapie

### nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

Oxford / AGO  
LoE / GR

			++
➤	<b>Experimentelle Therapien in Studien</b>		
➤	<b>Capecitabin</b>	2b	B ++
➤	<b>Eribulin</b>	1b	B ++
➤	<b>Vinorelbin</b>	2b	B ++
➤	<b>(Peg)-liposomales Doxorubicin</b>	2b	B +
➤	<b>Taxan Re-Challenge*</b>	2b	B +
➤	<b>Anthrazyklin Re-Challenge*</b>	3b	C +
➤	<b>Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)</b>	2b	B +
➤	<b>Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin</b>	2b	B +/-
➤	<b>Gemcitabin + Capecitabin</b>	2b	B +/-
➤	<b>Gemcitabin + Vinorelbin</b>	1b	B -

\* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

# Triple-negatives metastasiertes Mammakarzinom

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Experimentelle Therapien innerhalb von Studien** ++
- **Chemotherapie wie bei Patientinnen mit HR-pos / HER2-neg mBC** +
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)** 1b<sup>a</sup> B +/-
  - **bei gBRCA Mutation** 1b<sup>a</sup> B +
- **Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)** 1b A +
- **Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)** 2b<sup>a</sup> B +
- **Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie** 1b B +



# Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ <b>1<sup>st</sup> line in Kombination mit:</b>			
➤ Paclitaxel (wöchentlich)	1b	B	+
➤ Capecitabin	1b	B	+
➤ Anthracyklinen	2b	B	+/-
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	+/-
➤ Docetaxel (dreiwöchentlich)	1b	B	+/-
➤ <b>Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev</b>	1b <sup>a</sup>	B	+/-
➤ <b>2<sup>nd</sup> line in Kombination</b>			
➤ Taxanen	1b	B	+/-
➤ Capecitabin	1b	B	+/-
➤ Gemcitabin oder Vinorelbin	1b	B	-
➤ <b>Ab 2<sup>nd</sup> line als Behandlung durch multiple Linien</b>	1b	B	-

# Erstlinientherapie beim HER2-pos. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
➤ Paclitaxel (wk) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
➤ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	3b <sup>a</sup>	C	+
➤ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab	3b	B	+
➤ T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)	2b	B	+
➤ 1 <sup>st</sup> line Chemotherapie* + Trastuzumab	1b	B	+
➤ Trastuzumab mono	2b	B	+/-
➤ Taxan + Lapatinib	1b	B	+/-
➤ Taxanes + Trastuzumab + Everolimus	1b	B	-
➤ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**
➤ Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**

\*Taxane; Vinorelbine; Paclitaxel/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel, \*\*siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

# 2<sup>nd</sup> line Therapie bei HER2-pos. mBC (nach Vorbehandlung mit Trastuzumab)

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |                       |          |            |
|---|-----------------------|----------|------------|
| ➤ <b>T-DM 1</b>   | <b>1b</b>             | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>TBP: 2<sup>nd</sup> line Chemotherapie + Trastuzumab</b>   | <b>2b</b>             | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>TBP: 2<sup>nd</sup> line Chemotherapie + Trastuzumab<br/>+ Pertuzumab</b>                          | <b>5</b>              | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>2<sup>nd</sup> line Chemotherapie* + Trastuzumab +<br/>+ Pertuzumab (falls noch nicht gegeben)</b> | <b>5</b>              | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab</b>  | <b>5</b>              | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Capecitabine + Trastuzumab + Pertuzumab</b>  | <b>1b<sup>a</sup></b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Capecitabine + Lapatinib</b>   | <b>1b</b>             | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor)</b>  | <b>2b</b>             | <b>B</b> | <b>+</b>   |

\*e.g. Vinorelbine; Taxane/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel (Toxizität!)

# Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

Oxford / AGO  
LoE / GR

## Vorbehandlung mit Trastuzumab

### ➤ T-DM 1

### ➤ Capecitabine + Lapatinib

### ➤ Vinorelbine + Lapatinib

### ➤ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)

### ➤ Chemotherapie + Trastuzumab („treatment beyond progression“)

### ➤ Pertuzumab + Trastuzumab

### ➤ Vinorelbine + Trastuzumab + Everolimus

*(Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt)*

1b	A	++
1b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+
2b	B	+
2b	B	+
1b	B	+/-

Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.

### ➤ Experimentelle Anti-HER2-Regime

### ➤ Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vorbehandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

5	D	+
5	D	+

# Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## In Kombination mit

- **Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen (HR neg.)** **2b B +**
- **Paclitaxel als 1<sup>st</sup> line** **1b B +/-**
- **Capecitabin als > 2<sup>nd</sup> line** **1b B +**
- **Vinorelbin** **2b B +/-**
- **AI bei ER positiver Erkrankung** **2b B +/-**
  
- **Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabine** **2b B +/-**

# Immundiagnostik und Immuntherapien\*

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Immundiagnostik:

- **Bestimmung von:**
  - Immunologischen Parametern im peripheren Blut

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

**5 D --**

## Lokale Immuntherapien:

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

**4 C +/-**

## Systemische Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) nur in kontrollierten klinischen Studien

**++**

- **HER2-Vakzinierung in Hochrisikokollektiven**
- **Immunomodulation (z.B. Zugabe von Nov-2 zur Chemo AC –T)**
- **Intradermale Vakzinierung von Dendritischen Zellen**
- **Aktive Vakzinierungen**
- **Passive Vakzinierungen**
- **Therapie mit Onkoviren**
- **Zytokine**
- **Checkpoint inhibitors (PD1; PDL-1;...)**



# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Osteoonkologie und Knochengesundheit



FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Osteoonkologie und Knochengesundheit

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

➤ **Versions 2002–2016:**

**Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel /  
Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs /  
Hanf / Huober / Jackisch / Janni / Lux /  
Maas / Nitz / Oberhoff / Schaller / Scharl /  
Schütz / Seegenschmiedt / Solomayer /  
Souchon**

➤ **Version 2017:**

**Diel / Liedtke**



# Bisphosphonate beim metastasiertem Mammakarzinom

	<u>Oxford / AGO LoE / GR</u>		
➤ <b>Hyperkalzämie</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Reduktion skelettaler Komplikationen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Reduktion von Knochenschmerzen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Therapie nach ossärer Progression</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>

# Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

## Oxford / AGO LoE / GR

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Reduktion der Hyperkalzämie</b>                                      | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Reduktion skelettaler Komplikationen</b>                             | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Reduktion von Knochenschmerzen</b>                                   | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Verlängerung der Zeit bis zum<br/>Auftreten von Knochenschmerzen</b> | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Therapie nach ossärer Progression</b>                                | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Progression unter Bisphosphonaten</b>                                | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |

# CALGB 70604: Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid

- 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study
- SRE within 2 yrs:
  - 29.5 % zoledronic acid every 4 weeks
  - 28.6 % zoledronic acid every 12 weeks

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ Clodronat p.o. 1600 mg täglich	1a	A	++
➤ Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Pamidronat i.v. 90 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w	1a	A	++
➤ Ibandronat p.o. 50 mg täglich	1a	A	++
➤ Zoledronat i.v. 4 mg			
➤ q4w	1a	A	+
➤ q12w	1a	A	++
➤ Denosumab 120 mg s.c. q4w	1a	A	++
➤ Denosumab 120 mg s.c. q12w	4	C	-
➤ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--

# Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen** **1b B +**
- **<sup>186</sup>Rhenium-hydroxyethyliden-diphosphonat** **2b B +**
- **<sup>153</sup>Samarium** **1b B +**
- **<sup>89</sup>Strontium** **1b B +**
- **<sup>223</sup>Radium** **1b B +**

**Cave: Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie**

# Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

## Operationsindikationen

**Oxford LoE: 2b**

**GR: C**

**AGO: ++**

- **Spinales Kompressionssyndrom**
  - **Mit progredienter neurologischer Symptomatik**
  - **Mit pathologischen Frakturen**
- **Instabilität der Wirbelkörper**
- **Läsionen in vorbestrahlten Teilen der Wirbelsäule**

# Knochenmetastasen – Spinales Kompressionssyndrom / Paraplegie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule (RT)** **2b C ++**
- **Bestrahlung der WS (< 24 h) +/- Steroide** **3b C ++**
- **Sofortiger Therapiebeginn** **1c D ++**

**Patienten in Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten!**

# Knochenmetastasen: Operationstechniken

## Wirbelsäule und Extremitäten

**Oxford LoE: 3b**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Marknagelung**
- **Plattenosteosynthesen**
- **Verbundosteosynthesen (Osteosynthese und Einbringen von PMMA)**
- **Wirbelkörperersatz durch Titanspacer**
- **Tumorendoprothesen**
- **Vertebroplastie / Kyphoplastie +/- Thermoablation des Tumors**
- **Kypho-IORT\* (nur in Studien)**
- **Resektion einzelner Knochenmetastasen in der oligometastatischen Situation (Sternum, Rippen, Wirbelkörper)**

**\*Studienteilnahme empfohlen**



# Knochenmetastasen: Strahlentherapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Knochenmetastasen

	<b>Oxford / AGO LoE / GR</b>		
➤ <b>Mit Frakturrisiko</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mit Funktionseinschränkung</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mit Schmerzen</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>einmalige RT = fraktionierte RT</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Mit neuropathischem Schmerz</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Asymptomatische isolierte Metastasen</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Reduktion der Strahlentherapie induzierten</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

## Schmerzzunahme mit Dexamethason

**Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!**

# Knochenmetastasen

## Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

➤ Einmalige RT *	3b	C	++
➤ Fraktionierte RT *	3b	C	+
➤ Radionuklidtherapie	3b	C	+
➤ MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+
➤ Radiofrequenzablation	4	C	+
➤ Kryoablation	4	C	+

\* Dosis und Fraktionierung hängt von der Lokalisation, vom Intervall zur letzten Strahlentherapie sowie von Dosis und Fraktionierung der ersten Strahlentherapie ab.

# Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Db)



Oxford

LoE

---

- **Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonate** **1b**
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3 % / 1,8 %)** **1b**
  - Assoziation mit (parallelem) Einsatz von anti-angiogenetischen Therapien **3b**
- **Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)** **1b**
- **Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Denosumab) 10–30 %** **1b**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %** **1b**
- **Atypische Femurfrakturen** **2b**

(absolutes Risiko: 11/10.0000 Personenjahre mit BP-Einnahme)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

**Oxford LoE: 4**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (LoE 2b)**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**
- **Gute Zahnhygiene, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht**

**Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering**

# Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Clodronate (oral)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1a A +
  - **Prämenopausale Patientinnen** 1a B +/-
  
- **Aminobisphosphonate (iv oder oral)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1a A +
  - **Prämenopausale Patientinnen** 1a B +/-
  
- **Denosumab (60 mg s.c. q6mo)**
  - **Postmenopausale Patientinnen** 1b<sup>a</sup> B +/-

# Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens

- **Nicht-Aminobisphosphonate:**
- **Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonefos / Clodronsäure)**
- **Clodronat p.o. 1040 mg/d (Ostac)**
- **Aminobisphosphonate:**
- **Zoledronat i.v. 4 mg/6 m (Zometa / Zoledronsäure)**
- **Ibandronat p.o. 50 mg/d (Bondronat / Ibandronsäure)**
- **Pamidronat p.o. (in oraler Form in D nicht verfügbar)**
- **Risedronat p.o. 35 mg/w (Actonel / Risedronsäure)**
- **Alendronat p.o. 70 mg/w (Fosamax / Alendronsäure)**
- **Optimale Dauer der adjuvanten BP-Gabe muss noch definiert werden (in den Studien Dauer der BP: 2–5 Jahre)**

**Zu den Aminobisphosphonaten gehören:**

Zoledronsäure (65 %), orales Ibandronat (24 %), orales Pamidronat (8 %),  
orales Risedronat (2 %), orales Alendronat (1 %) (Daten aus der EBCTCG-Metaanalyse)

# Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

		Oxford / AGO LoE / GR			
		<hr/>			
➤	<b>Bisphosphonate</b>	➤ Therapie	1b	B	++
		➤ Prävention	1b	A	+
➤	<b>Denosumab</b>	➤ Therapie	1b	B	++
		➤ Prävention	1b	A	+
➤	<b>HRT</b>	5	D	-	
➤	<b>DXA-Scan vor Therapie mit AI oder bei vorzeitiger Menopause</b>	5	D	+	
➤	<b>Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)</b>	5	D	+	

# Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)\*

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Sportl. / körperl. Aktivität	4	C	++
➤ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
➤ Kalzium (1000–1.500 mg/d)**	4	C	++
➤ Vit. D3 (800–2000 U/d)	4	C	++
➤ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
➤ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m <sup>2</sup>	3b	C	++
➤ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			



# Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ Alendronat 70 mg po/w*	1b	B	++
➤ Denosumab 60 mg sc/6m*	1b	B	++
➤ Ibandronat 150 mg po/m*	1b	B	++
➤ Ibandronat 3 mg iv/3 m	1b	B	++
➤ PTH (1-84) 100 µg sc/d	1b	B	+
➤ Raloxifen 60 mg po/d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
➤ Risedronat 35 mg po/w*	1b	B	++
➤ Strontiumranelat 2 g po/d**	1b	B	+
➤ Teriparatid (1-34) 20 µg sc/d	1b	B	+
➤ Zoledronat 5 mg iv/12 m*	1b	B	++

\* Wurde bei MammaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

\*\* Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

**TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE NACH RISIKOPROFIL** in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.<sup>1</sup>

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann <sup>2</sup>	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1</sup> Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

<sup>2</sup> bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

**Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score<sup>3,4</sup>, wenn:**

- Glukokortikoide oral  $\geq 2,5$  mg und  $< 7,5$  mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- $\geq 3$  niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

◀ START

## Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation

# Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation

➤ Version 2002:

**Dall / Fersis / Friedrich**

➤ Versionen 2003–2016:

**Bauerfeind / Bischoff / Böhme / Brunnert / Diel / Fehm / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Hanf / Janni / Lück / Lux / Maass / Oberhoff / Rezai / Schaller / Schütz / Seegenschmiedt / Solomayer / Souchon**

➤ Version 2017:

**Thomssen / Bischoff**

# Besondere Metastasenlokalisationen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

- **Leber- und Lungenmetastasen**
- **Maligne Pleura- und Perikardergüsse**
- **Aszites**
- **Knochenmarkinfiltration  
(Verdrängungsmyelopathie)**
- **Weichteilmetastasen**
- **Lokalisationen in anderen Organen (Augen, Haut,  
Nebennieren, Ovarien, Uterus, Magen, Darm, ...)**

www.ago-online.de

**Siehe auch Kapitel „ZNS-Metastasen“ / „Lokoregionäres Rezidiv -  
Behandlungsoptionen bei nicht kurativen Fällen“**

# Allgemeine Aspekte der Metastasen Chirurgie

## Oxford / AGO LoE / GR

➤ <b>Histologischer / zytologischer Nachweis der Metastasierung</b>	<b>3</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Systemische Therapie bevorzugt</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++*</b>
➤ <b>Operative Therapie nur bei gutem Therapieansprechen der systemischen Therapie</b>	<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Option bei Patientinnen in gutem Zustand mit spät aufgetretener Oligometastasierung</b>	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Lokale Behandlung bei Schmerzen, Exulzeration, Ileus, persistierender(n) Metastase(n) nach Abschluss der Systemtherapie, Hydrocephalus occlusus, spinalem Kompressionssyndrom</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Systemische Behandlung nach Chirurgie</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>

\* Siehe auch Kapitel zur Systemtherapie in der metastasierten Situation

# Lokale Therapie

## in der primär metastasierten Situation

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |                       |          |            |
|---|-----------------------|----------|------------|
| ➤ <b>Operation (R0) des Primärtumors</b>  |                       |          |            |
| ➤ <b>Bei alleiniger ossärer Metastasierung</b>  | <b>2b<sup>a</sup></b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Bei viszeralen Metastasen</b>  | <b>2b<sup>a</sup></b> | <b>B</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Axillaoperation bei cN1</b>  | <b>5</b>              | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Sentinel bei cN0</b>   | <b>5</b>              | <b>D</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Radiotherapie des Primärtumors</b>   |                       |          |            |
| ➤ <b>Ohne Operation</b>   | <b>3a</b>             | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Nach brusterhaltender Operation oder nach Mastektomie (entsprechend adj. Indikation)</b> | <b>3a</b>             | <b>C</b> | <b>+</b>   |

# Lebermetastasen

## Lokale Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  | 3a | B | +/- |
|--|----|---|-----|
| <p>➤ <b>Resektion (R0)</b></p> <p>HR positiv: Chemotherapie-sensibel, langes DFS,<br/>keine extrahepatischen Metastasen, ≤ 3 Metastasen</p> <p>HER2 positiv: Alter &lt; 50 Jahre, Metastase &lt; 5 cm,<br/>keine weiteren Metastasen</p> |    |   |     |
| <p>➤ <b>Regionale Chemotherapie</b></p>  | 3b | C | +/- |
| <p>➤ <b>Regionale Radiotherapie</b><br/>(SIRT, stereotaktische Radiotherapie mittels<br/>SRS-VMAT, Radiochemoembolisation, andere<br/>Bestrahlungsverfahren)</p>   | 4  | C | +/- |
| <p>➤ <b>Thermoablation</b><br/>(RFA, LITT, Kryotherapie)</p>   | 3b | C | +/- |



# Lungenmetastasen

## Lokale Therapie

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Vor einer Operation: Staging und Biopsie (CT-gesteuerte FNA / CNB o. transbronchiale FNA)</b> | <b>3a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Resektion mittels VATS* oder konventionell</b>  |           |          |            |
| ➤ <b>multilokulärer Metastasen</b>   | <b>3a</b> | <b>B</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>solitärer/weniger unilateraler Metastasen mit kurativer Intention</b>                         | <b>3a</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Thermoablation (CT-gesteuert RFA, LITT)</b>   | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Regionale Radiotherapie</b>   | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
| <b>(z.B. stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT)</b>                                       |           |          |            |

**\*VATS = video-assistierte Thoraxchirurgie**

# Maligner Pleuraerguss (MPE)

## Inzidenz:

- ~ 10 % aller Mammakarzinompatientinnen
- ~ 50 % der metastasierten Patientinnen
- ~ 30 % aller MPE sind durch MaCa verursacht

## Symptomatik:

- Extensive MPE haben meistens eine maligne Ursache
- Die Mehrheit der MPE sind symptomatisch [Dyspnoe (80%), Thoraxwand Schmerz (30%), nicht produktiver Husten (10%)]
- Das Überleben ist assoziiert mit weiteren Metastasenlokalisationen, ECOG PS, Alter und Ausdehnung der Pleura-Metastasierung.

## Diagnostik:

- Klinische Untersuchung
- Röntgen, Ultraschall, CT
- Histologischer / Zytologischer Nachweis durch Punktion oder Thorakoskopie (→ 50% falsch negativ).

# Maligner Pleuraerguss

## Lokale Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |    |   |     |
|--|----|---|-----|
| ➤ Wenn die erwartete Lebenszeit kurz ist, sollten weniger invasive Prozeduren in Betracht gezogen werden | 4  | C | ++  |
| ➤ VATS und Talkum-Pleurodese*  | 1b | B | ++  |
| ➤ Medikamentöse Pleurodese*  |    |   |     |
| ➤ Talkumpulver   | 1a | B | +   |
| ➤ Bleomycin, Doxycyclin, Mitoxantron   | 2b | C | +/- |
| ➤ Povidon-Jodid (20 ml 10% Lösung)   | 1b | B | +   |
| ➤ Kontinuierliche Pleuradrainage   | 2a | B | ++  |
| ➤ Systemtherapie nach Pleurodese   | 3b | C | +/- |
| ➤ Lokale Antikörpertherapie (z.B. Catumaxomab)   | 3b | C | -   |
| ➤ Wiederholte Pleurapunktionen   | 4  | C | +/- |

\* Adäquate Schmerztherapie

VATS = video-assisted thoracic surgery

# Maligner Aszites

## Lokale Therapie

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

### Aszites:

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Punktion, Drainage bei Symptomen</b>             | <b>4</b>  | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Lokale Chemotherapie</b>                         | <b>3b</b> | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Systemische Therapie</b>                         | <b>3b</b> | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Lokale Antikörpertherapie (z.B. Catumaxomab)</b> | <b>3b</b> | <b>D</b> | <b>+/-</b> |

# Maligner Perikarderguss

## Lokale Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

### Symptomatischer Perikarderguss:

- |   |    |   |     |
|---|----|---|-----|
| ➤ Drainage, chirurgische Fensterung des Perikards                             | 3b | B | ++  |
| ➤ Kombination mit optimierter systemischer Therapie                           | 4  | C | ++  |
| ➤ Video-assistierte Thoraxchirurgie (VATS)                                    | 4  | C | +   |
| ➤ Ultraschall geführte Punktion und Instillation von zytotoxischen Substanzen |    |   |     |
| ➤ Bleomycin, Cisplatin, Mitomycin C, Mitoxantron etc.                         | 4  | C | +/- |
| ➤ Bevacizumab   | 4  | C | +/- |

# Verdrängungsmyelopathie / Knochenmarksinfiltration (mit Panzytopenie)

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## ➤ Wöchentliche Chemotherapie\*:

➤ Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel

4 D ++

➤ Capecitabine

4 D ++

## ➤ HER2 pos.:

zusätzlich anti-HER2 Therapie

5 D ++

\* Beachte Vorbehandlung

# Weichteilmetastasen

## Lokale Therapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Chirurgische R0-Resektion*</b>                | <b>4</b>  | <b>C</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Bestrahlung bei folgenden Indikationen**:</b> |           |          |           |
| ➤ <b>Weichteilmetastasen</b>                       | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Parese, Rückenmarkskompression</b>            | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Plexusinfiltration</b>                        | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |

\* bei lokoregionär limitierten Metastasen (Haut, Muskel, Lymphknoten) nach Ausschluss weiterer Fernmetastasen

\*\* als postoperative Bestrahlung oder primär, falls keine unmittelbare Operations-Indikation besteht

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom





# ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Versionen 2003–2016:**  
**Bischoff / Diel / Friedrich / Gerber /  
Huober / Loibl / Lück / Maass / Müller /  
Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann /  
Rody / Schütz**
  
- **Version 2017:**  
**Fehm / Witzel**  
**Unter Mitarbeit von:**  
**Petra Feyer und Dirk Rades (DEGRO)**

# ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Inzidenz

- **Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen**
- **In Autopsie-Kollektiven:**
  - **Parenchymale ZNS-Metastasen: ~30 - 40 %**
  - **Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5 - 16 %**
- **Stetig steigende Inzidenz (10 % ➔ 40 % )**
- **Anstieg der Inzidenz verursacht durch:**
  - **Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen**
  - **Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik**
- **Datenlage für Behandlung von ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms ist unbefriedigend, da Studien meist nicht Mammakarzinom-spezifisch. Teilnahme an der deutschen Registerstudie zu ZNS-Metastasen Mammakarzinom empfohlen ([www.gbg.de](http://www.gbg.de)).**

# ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Risikofaktoren

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ➤ Primärtumor:

- **Negativer Östrogenrezeptor-Status (Basalzell-Typ / triple-negativ)**
- **Hohes Grading, hohes Ki-67**
- **HER2 und / oder EGFR (HER1) Überexpression**
- **Molekularer Subtyp (Luminal B, HER2 positiv, triple-negativ)**

**ZNS-Metastasen sind häufiger Östrogenrezeptor-neg. und überexprimieren häufiger HER2 und / oder EGFR**

**Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen**

# Graded Prognostic Assessment (GPA)

## Arbeitsblatt zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Hirnmetastasen (BM)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	0	0.5	1	1.5	2	Score
<b>Prognostic Factor</b>						
KPS	< 50	60	70-80	90-100	n/a	_____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
Age, years	> 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
Sum total						_____

### Median survival by GPA:

**GPA 0-1.0 = 3.4 months**

**GPA 1.5-2.0 = 7.7 months**

**GPA 2.5-3.0 = 15.1 months**

**GPA 3.5-4.0 = 25.3 months**

Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER/PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER/PR negative, HER2 positive. ECM, extracranial metastases; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; LumA, luminal A; LumB, luminal B; PR, progesterone receptor.

# Rades Score\* - zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Hirnmetastasen (BM)

	Überleben nach 6 Monaten (%)	Score
<b>Prognostic Factor</b>		
<b>Alter</b>		
≤ 60 Jahre	43	4
≥ 61 Jahre	25	3
<b>Karnofsky-Index</b>		
< 70	8	1
≥ 70	53	5
<b>Extrakranielle Metastasen</b>		
Nein	51	5
Ja	24	2
<b>Intervall von Erstdiagnose bis WBRT</b>		
≤ 8 Monate	32	3
> 8 Monate	36	4

**Median survival by Rades-Score:**

**Rades-Score 9-10 = 2 months**

**Rades-Score 11-13 = 3 months**

**Rades-Score 14-16 = 5 months**

**Rades-Score 17-18 = 12 months**

\*Based on a multivariate analysis of 1,085 patients treated with WBRT alone for brain metastases, a scoring system was developed, validated in 350 new patients

**Rades et al., STO 2008**  
**Dziggel et al., STO 2013**

# Singuläre / solitäre Hirnmetastase

Oxford/AGO

LoE / GR

<b>Alleinige Lokalthherapie: SRS (<math>\leq 4\text{cm}</math>) o. FSRT o. Resektion</b>	<b>2b</b>	<b>B ++</b>
<b>WBRT + Boost (SRS, FSRT) o. Resektion + WBRT</b>	<b>2a</b>	<b>B ++</b>
<b>Resektion + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT)</b>	<b>2b</b>	<b>B +</b>
<b>Alleinige WBRT*</b>	<b>2b</b>	<b>B +</b>
<b>Hippocampusschonung</b>	<b>2b</b>	<b>C +/-</b>

- SRS/FSRT o. Resektion + WBRT verbessert lokale Kontrolle und Symptomkontrolle, nicht das Überleben. WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung.
- Bei neurochirurgischer Resektion Nachbestrahlung des Tumorbetts (alleinige lokale RT oder Boost bei WBRT) empfohlen. Resektion ohne Vorteil gegenüber einer Strahlentherapie. Entscheidungsfindung s. Dia 11

\* Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

**SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig)**

**FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy**

**WBRT = whole brain radiotherapy**

## 2-3 (2-4) Hirnmetastasen (Oligo-)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford/AGO  
LoE / GR**

**Alleinige Lokaltherapie: SRS ( $\leq 4$  cm) oder FSRT  
WBRT + Boost (SRS, FSRT)**

**2b B ++**

**2a B ++**

**Alleinige WBRT\***

**2b B +**

**Hippocampusschonung**

**2b C +/-**

- **WBRT zusätzlich zu SRS/FSRT verbessert die lokale Kontrolle und Symptomkontrolle, nicht aber das Überleben. Gleichzeitig scheint bei zusätzlicher WBRT eine größere neurokognitive Beeinträchtigung aufzutreten.**

**\* Bei Patientinnen mit ungünstiger Prognose und / oder schlechtem Allgemeinzustand**

**SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig)**

**FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy**

**WBRT = whole brain radiotherapy**

# NCCTG N0574 (Alliance): A Phase III Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) in Addition to Radiosurgery (SRS) in Patients with 1 to 3 Brain Metastases

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Study design:

Patients with 1-3 brain metastases, each < 3 cm by contrast MRI, were randomized to SRS alone or SRS + WBRT and underwent cognitive testing before and after treatment. The primary endpoint was cognitive progression (CP) defined as decline > 1 SD from baseline in any of the 6 cognitive tests at 3 months. Time to CP was estimated using cumulative incidence adjusting for survival as a competing risk.

## Conclusion:

Decline in cognitive function, specifically immediate recall, memory and verbal fluency, was more frequent with the addition of WBRT to SRS. Adjuvant WBRT did not improve OS despite better brain control. Initial treatment with SRS and close monitoring is recommended to better preserve cognitive function in patients with newly diagnosed brain metastases that are amenable to SRS.



# Adjuvant Whole-brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952- 26001 Study

## 2-year relapse rate after whole-brain radiotherapy (WBRT) versus observation after surgical resection or radiosurgery

	after surgical resection (n=160)		after radiosurgery (n=199)	
	WBRT	observation	WBRT	observation
Local recurrence	27%	59% (p<0.001)	19%	31% (p=0.040)
New lesions	23%	42% (p=0.008)	33%	48% (p=0.023)

- Only 12% of the patients had brain metastases from breast cancer.
- Overall survival was similar in the WBRT and observation arms (median, 10.9 vs. 10.7 months, respectively; P = .89).
- Intracranial progression caused death in 44% patients in the OBS arm and in 28% patients in the WBRT arm.

# Mögliche Entscheidungsfaktoren Neurochirurgie vs. stereotaktische Strahlentherapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Pro Neurochirurgie:

- Histologische Sicherung nach z.B. langem rezidivfreiem Intervall
- Sofortige Dekompression notwendig, lebensbedrohliche Symptome
- Stereotaktische RT aufgrund der Tumorgröße nicht möglich

## Pro primäre Radiotherapie:

- Tumorlokalisierung nicht geeignet für chirurgische Resektion
- Mehr als 4 Läsionen

# Multiple Hirnmetastasen > 3 (4) Läsionen

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ WBRT (supportiv Steroide*)	1a	A	++
➤ SRS/FSRT	4	C	+/-
➤ Hippocampusschonung	2b	C	+/-
➤ Radiochemotherapie zur Kontrolle intrazerebral	3b	C	-
➤ Chemotherapie allein	3a	D	+/-
➤ Corticosteroide allein*	3a	B	+/-
➤ Re-Bestrahlung bei Rezidiv**	4	C	+/-

**SRS = stereotactic radiosurgery**

**FSRT = fractionated stereotactic RT**

**WBRT = whole brain radiotherapy**

\* Symptomadaptiert

\*\* Möglich abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation

# Systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen\*

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ <b>Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation</b>	<b>2c</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Lapatinib + Capecitabin als initiale Behandlung (HER2 pos. Fälle)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung</b>	<b>3</b>	<b>D</b>	<b>-</b>
➤ <b>Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>++</b>

\* zusätzlich zu lokalen Maßnahmen

# Leptomeningeosis carcinomatosa

## Lokale Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

### Intrathekale oder intraventriculäre Therapie

- **MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)**
- **Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w**
- **Thiothepa**
- **Steroide**
- **Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)**

Oxford / AGO  
LoE / GR

2b B ++

3b C ++

3b C +

4 D +/-

4 C +/-

### Radiotherapie

- **Fokal (bei größerem Tumolvolumen)**
- **WBRT**
- **Neuroaxe (disseminierte spinale Herde )**

4 D +

4 D +

4 D +/-

**Aufgrund der schlechten Prognose einer Leptomeningeosis carcinomatosa sollte auch eine rein symptomatische Therapie erwogen werden, insbesondere bei Patientinnen mit schlechtem Allgemeinzustand**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Komplementäre Therapie

### „Survivorship“

◀ START

# Komplementäre Therapien

## Hormontherapie

### „Survivorship“ (Rezidiv-Prävention)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

➤ **Versionen 2002–2016:**

**Albert / Bauerfeind / Blohmer / Fersis /  
Friedrich / Gerber / Göhring / Hanf / Janni /  
Kümmel / von Minckwitz / Oberhoff / Scharl /  
Schmidt / Schütz / Thomssen**

➤ **Version 2017:**  
**Gerber / Lück**

# „Alternative“ Therapien

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## „Integrative Onkologie“

## „Unkonventionelle Methoden“

**CAM**  
Komplementäre + Alternative Medizin

**UCT**  
Unkonventionelle  
Therapien

**Komplementär**

---

*in Ergänzung zur  
wissenschaftlich  
begründeten  
Medizin*

**Alternativ**

---

*anstelle der  
wissenschaftlich  
begründeten  
Medizin*

**Unkonventionell**

---

*unbewiesene  
Außenseiter-  
Methoden*

**Probleme der Studien: kleine Fallzahlen, kurzes follow-up, viele Bias,  
widersprüchliche Studienergebnisse etc.**



# Allgemein

## Oxford AGO LoE / GR

---

- **Komplementär-alternative Methoden (CAM)  
anstelle chirurgischer Interventionen**
- **Komplementär-alternative Methoden (CAM)  
anstelle systemischer Therapie**
- **Unter Systemtherapie:  
Besondere Beachtung gilt möglichen  
Medikamenteninteraktionen**

5 D --

2b B --

# Komplementäre Therapien prä- und postoperativ

Oxford  
LoE / GR

AGO

1b B +

## Präoperativ:

- **Hypnose** (reduziert Ängste, Schmerz, Übelkeit)

## Postoperativ:

### ➤ **Akupunktur**

- bei Schmerzen, Ängstlichkeit
- bei Übelkeit, Erbrechen

2b B +/-

2b B +

### ➤ **Massage Therapie** (bei Schmerzen)

2b C +/-

### ➤ **Frühzeitige postoperative Bewegungstherapie**

beugt Dysfunktion der oberen Extremität vor  
CAVE: vermehrt Wundsekret

1a A +

### ➤ **Prophylaktische Lymphdrainage**

1b B -

# Komplementäre Therapien

## Behandlungsphase - Einfluss auf Toxizität I

Bei laufender onkologischer Standardtherapie:  
**Cave: Medikamenten-Interaktionen!**

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ <b>Mistellektine (Viscum album)</b> zur Reduktion von therapieassoziierten Nebenwirkungen;	1a	B	+/-
➤ <b>Thymuspeptide</b> verringern Risiko schwerer Infektionen	2a	B	+/-
➤ <b>Ginseng</b> verringert Krebs-assoziierte Fatigue; inhibiert u.a. Cytochrom P Enzyme, z.B. CYP3A4)	2b	C	-
➤ <b>Ganoderma Lucidum</b> Besserung der Fatigue; Cave: inhibiert P Enzyme, z.B. CYP3A4)	2b	C	-
➤ <b>L-Carnitin</b> Prävention der Toxizität, Verbesserung periphere Neuropathie	1b	B	--
➤ <b>Curcumin</b> Verbesserung der Fatigue	1b	B	-
➤ <b>Curcumin</b> um Radiodermatitis zu vermindern	1b	B	+/-
➤ <b>Ingwer</b> gegen Chemotherapie induzierte Übelkeit/Erbrechen; Cave: Wechselwirkungen	1b	C	+/-

# Komplementäre Therapien

## Behandlungsphase - Einfluss auf Toxizität II

Oxford LoE / GR AGO

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ <b>Antioxidanzien (Suppl.)</b>	1b B	-
➤ <b>Hochdosiert Vitamin C</b>	1b C	-
➤ <b>Vitamin E</b>	2b D	-
➤ <b>Selen</b> zur Linderung von Nebenwirkungen	1b B	-
➤ <b>Co-Enzym Q 10 (Fatigue, Lebensqualität)</b>	1b B	-
➤ <b>Proteolytische Enzyme</b> (gegen Chemotherapie-induzierte Toxizität)	3b B	-
➤ <b>Verbesserung der Wundheilung durch Chinesische Kräutermedizin</b>	1b B	-*inf
➤ <b>Sauerstoff- und Ozon-Therapie</b>	5 D	- -

\* Infusion in Dtl. nicht geprüfter Substanzen

# Komplementäre Therapien unter Chemotherapie Behandlung von Nebenwirkungen

Oxford LoE / GR AGO

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ <b>Chinesische Kräutermedizin zur Behandlung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen</b>	<b>1b B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Homöopathische Medizin gegen therapiebedingte Nebenwirkungen</b>	<b>1b B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Topische Calendula (&gt;=20% Calendulaanteil) zur Prophylaxe einer akuten Dermatitis unter Strahlentherapie</b>		
➤ <b>Traumeel S® Mundspülung bei chemotherapieinduzierter Stomatitis</b>		
➤ <b>Topische Anwendung Silymarin (Silybin) (Mariendistelextrakt)</b>	<b>3a B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Akupunktur zur Verbesserung von:</b>		
➤ <b>Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Erbrechen</b>	<b>1a B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Kognitiver Dysfunktion</b>	<b>5 D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Fatigue</b>	<b>1a B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Schmerzen</b>	<b>1a B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Leukopenie (Moxibustion)</b>	<b>2b B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Hitzewallungen</b>	<b>2b B</b>	<b>+</b>
➤ <b>Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie</b>	<b>2b<sup>a</sup> B</b>	<b>-</b>

# Komplementäre Therapien

## Behandlungsphase - Mind-Body Medizin I

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

**MBSR** (Mindfulness-Based Stress Reduction –  
dt. Achtsamkeits-basierte Stressbewältigung)  
Programm verbessert Lebensqualität, Bewältigungs-  
strategien, Achtsamkeit, vermindert Stress und  
Depression

1a A +

### **Körperliches Training / Sport**

mind. 150 Min. moderates Ausdauertraining pro Woche  
in Kombination mit kräftigendem Gerätetraining (2x /Wo.)  
verbessern Lebensqualität, kardiorespiratorische Fitness ,  
körperliche Leitungsfähigkeit und Fatigue, kein höheres  
Risiko für die Entstehung von Lymphödemen

1a A ++

# Komplementäre Therapien

## Behandlungsphase - Mind-Body Medizin II

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### Yoga

Verbesserung von Lebensqualität, Stress, Angst und Depression, Fatigue

1b A +

### Qigong

Verbesserung von Lebensqualität, Fatigue, Stimmung

2a B +/-

### Tai-Chi

Verbesserung von Lebensqualität, Muskelstärke,

2a B +/-

### Hypnose (in Kombination mit kognitiver Therapie)

Verbesserung von Fatigue und Muskelanspannung unter Radiotherapie, Reduktion von Distress

1b A +

# Komplementäre Therapien

## Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben I

### Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Sport - Genussmittel

Oxford / AGO

LoE / GR

---

➤ **Körperliches Training / Sport**

(das Äquivalent zu 3-5 Std.  
mäßigergradigem „Walking“ verbessert  
DFS und OS und kardiopulmonale Funktion)

1a A ++

➤ **Nikotinabusus**

2b A +/-

➤ **Alkohol (>6 g/die)**

2b A +/-



# Komplementäre Therapien

## Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben II Beeinflussbare Lebensstilfaktoren - Ernährung

Oxford AGO  
LoE / GR

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Anstreben eines normalen BMI/<br/>Abnehmen bei Übergewicht, unabhängig<br/>vom HR Status</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Ernährung mit geringem Fettanteil<br/>(Ernährungsberatung empfohlen)</b>                     | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Vermeidung stark fetthaltiger Nahrung</b>  | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Lignan-/Ballaststoffhaltige Lebensmittel<br/>(u.a. Saaten z.B. Leinsamen)</b>                | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Beachten genereller Ernährungsempfehlungen<br/>(z.B. von DGE, WCRF)</b>                      | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Diät-Extreme</b>   | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>--</b> |

# Komplementäre Therapien

## Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben III

### Pflanzliche Therapieansätze - Nahrungsergänzung

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford	AGO
	LoE / GR	
➤ Nach Systemtherapie – Vitamine/Antioxidanzien scheinen nicht mit einem erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert	2b	B
➤ Raucher haben ein höheres Bronchial-Ca-Risiko unter Antioxidanzien	1b	A

#### Prävention eines brustkrebsassoz. Rezidivs

➤ Antioxidanzien	2a	B	+/-
➤ Orthomolekulare Substanzen (Selen, Zink...)	5	D	-
➤ Vitamine (zusätzlich zu ausgewogener Ernährung; Vit C, E, D)	2a	B	+/-
➤ Karotenoide erscheinen mit schlechterem Ergebnis assoziiert	2b	B	-
➤ Proteolytische Enzyme (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)	3b	B	-
➤ Sojaprodukte (Phytoöstrogene)	2a	B	+/-
➤ Konzentration $\geq 100$ mg Isoflavone	2a	B	-
➤ Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa)	2a	B	+/-
➤ Mistellektine (Viscum album)	1b	C	-
➤ Thymuspeptide (Einfluss auf Überleben)	2a	B	-
➤ Sauerstoff- und Ozon-Therapie	5	D	--
➤ Antioxidative Supplemente nach Beendigung der Radiotherapie	2b	B	+/-
➤ Laetrile (Aprikosenkernextrakt)	1c	D	--
➤ Methadon	5	D	--
➤ Cancer bush (Sutherlandia frutescens), Devil's claw (Harpagophytum procumbens), Rooibos Tee (Aspalathus linearis), Bambara-Erdnuss (Vigna subterranean)	5	D	-

# Komplementäre Therapien

## Verminderung von Karzinomschmerzen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |  |    |   |     |
|--|----|---|-----|
| ➤ Akupunktur bei Karzinomschmerzen                                       | 1a | B | +/- |
| ➤ Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bei Karzinomschmerzen | 2b | D | +/- |

**CAVE: Keine Verzögerung der Diagnostik!**

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

◀ START

# Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

- **Version 2015:**  
**Loibl / Gerber**  
(unter Mitarbeit von Hanf / Kümmel und Stickeler / Scharl)
- **Version 2016:**  
**Albert / Bauerfeind / Fersis / Thill**
- **Version 2017:**  
**Hanf / Scharl**

# Hormon-(Ersatz-)Therapie (HT) für Östrogenmangelsymptome nach Mammakarzinom-Diagnose und -Therapie

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ <b>Hormonsensitive Erkrankung (Rezeptor pos.)</b> (Prognoseverschlechterung durch HT mögl.)	<b>1b B</b>	<b>-</b>
➤ <b>Nicht-hormonsensitive Erkrankung (Rez. neg.)</b> (wahrsch. keine Prognoseverschlechterung)	<b>2a B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Hormonsensitive Erkrankung (Rez. pos.):</b> <b>Kombinationstherapie: TAM plus niedrig dos. HT</b>	<b>2b B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Tibolon</b>	<b>1b A</b>	<b>--</b>
➤ <b>Topisch vaginale Applikation</b>		
➤ <b>Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)</b>	<b>4 D</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Östradiol (E2) während einer AI-Therapie</b>	<b>4 C</b>	<b>-</b>

**\*Kur: 4 Wochen tägl. 1x1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche**

# Weitere Methoden zur Erleichterung postmenopausaler Symptome nach Mamma-Ca I

Oxford AGO  
LoE / GR

## Medikamentöse Ansätze:

- |   |    |   |     |
|---|----|---|-----|
| ➤ <b>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI): zur Reduktion von Hitzewallungen</b> |    |   |     |
| ➤ 1 <sup>ste</sup> Wahl: Venlafaxin   | 1a | A | +   |
| ➤ 2 <sup>te</sup> Wahl: Desvenlafaxin   | 1b | A | +/- |
| ➤ 3 <sup>te</sup> Wahl: Sertralin, Escitalopram   | 1b | A | +/- |
| ➤ <b>Gabapentin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)</b>  | 1a | A | +   |
| ➤ <b>Pregabalin</b>   | 1b | A | +/- |
| ➤ <b>Clonidin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)</b>  | 1a | A | +   |
| ➤ <b>MPA (i.m. 500 mg als Einzeldosis)</b><br>(sehr wirksam, aber endokrin wirkende Substanz!)  | 1b | A | +/- |
| ➤ <b>Vitamin E</b>  | 1b | A | -   |
| ➤ <b>Melatonin (verbesserte Schlafqualität)</b>   | 2b | C | +   |

# CAM\*-Therapie

## Postmenopausale Symptome II

### \* Complementary and Alternative Medicine

Bei laufender onkologischer Standardtherapie: CAVE Medikamenten-Interaktionen!

Oxford LoE / GR AGO

	Oxford LoE	GR	AGO
➤ <b>Soja – Isoflavonoide</b>			
<b>Hitzewallungen</b>	1b	B	-
<b>Schlafstörungen</b>	1b	B	+/-
<b>topische vaginale Applikation</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Rotklee – Isoflavonoide</b>			
<b>Hitzewallungen und Schlafstörungen</b>	1b	B	+/-
(Aktivierung von MaCa-Zellen insbes. bei hormon-rezeptorpositiver Erkrankung nicht ausgeschlossen)			
➤ <b>Leinsamen (40 g/d) (bei HR+ ≤ 10 g/d (1 Essl.)) (mögl. Reduktion des Rezidivrisikos, keine Reduktion v. Hitzewallungen)</b>	2b	B	+/-
➤ <b>Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen</b>	1b	B	-
<b>Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Johanniskraut-Produkte (zusätzlich zur MaCa-Therapie) (pharmakokinetische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)</b>	1b	B	--
➤ <b>Ginseng Wurzel (Panax ginseng or P. quinquefolius)</b>	1b	B	-
➤ <b>Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierte Gelenkbeschwerden)</b>	3b	B	+



# Postmenopausale Symptome III integrativ-onkologische Therapien

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Allgemeine Ansätze:

➤ <b>Körperliches Training / Sport</b>	<b>1b B ++</b>
➤ <b>Mind Body-Medizin</b> (Yoga, Hypnose, Schulung, Beratung)	<b>1b B +</b>
➤ <b>Kognitive Verhaltenstherapie</b>	<b>1b B ++</b>
➤ <b>Akupunktur</b>	
<b>Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie</b>	<b>2b B +</b>
<b>Hitzewallungen</b>	<b>1b B +</b>
<b>Depression</b>	<b>2b B +/-</b>
<b>Angst, Schlafstörungen</b>	<b>3b C +/-</b>

(Keine Akupunktur in Tumorregion: mögliche Zellstreuung)

# Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls und Fertilitätserhaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



Neu bearbeitet von M. Lux

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ **CHT + GnRHa**

**(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)**

**(GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)**

**1a B +**

➤ **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung**

**4 C ++**

➤ **Fertilitätserhalt mit assist. reprod. Therapie  
(Information: [www.fertiprotect.de](http://www.fertiprotect.de))**

**4 C +**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Ovarieller Funktionserhalt – Synopsis der randomisierten Studien

	ZORO	PROMISE	Munster et al. - US	POEMS
<b>Patient number</b>	60 (60 HR-)	281 (50 HR-)	49 (13 HR-) of 124	218 (218 HR-)
<b>Age median</b>	38 years	39 years	39 years	Premenop. < 50 years
<b>Treatment</b>	goserelin	triptorelin	triptorelin	goserelin
<b>Start of treatment</b>	>2 weeks prior to cht	>1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht
<b>Primary Endpoint</b>	menstruation at month 6 after chemotherapy	rate of early menopause at month 12 after chemotherapy	menstruation rate within 2 years after cht	Ovarian failure at 2 yrs after cht
<b>Primary objective</b>	to detect 30% absolute increase of menstruation rate	to detect at least 20% absolute reduction in early menopause	to detect 20% difference in amenorrhea rate - from 10% to 30%	
<b>Multivar. analysis</b>	age as only independent predictive factor	treatment as only independent predictive factor	n.d.	Treatment as only Independent predictive factor
<b>Resumption of menses at month 12 in HR- cohort</b>	83% with LHRH vs. 80% w/o	93% with LHRHa vs. 74% w/o	74% with LHRH vs. 68% w/o	78% with LHRH vs. 75% w/o; at 2 years; 22% with LHRH vs. 8%
<b>Median time to restoration of menses (months)</b>	6.1 with LHRHa vs. 6.8 w/o; p=0.30	not reached with LHRH vs. 6.7 w/o; p=0.07	5.8 with LHRH vs. 5.0 w/o; p=0.58	n.d.
<b>Cyclophosph. dose</b>	4600 vs. 4700mg	4080 vs. 4008 mg	n.r.	n.a.

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Metaanalyse: GnRHa zur Prävention des praematuren Ovarialausfalls

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Author (year of publication)	Odds Ratio	95%CI	Treated Events	Controls Events
Li M (2008)	0.31	0.11-0.89	8/31	17/32
Badaway (2009)	0.06	0.02-0.20	4/39	26/39
Sverrisdottir 1 (2009)	0.19	0.04-1.06	14/22	18/20
Sverrisdottir 2 (2009)	2.03	0.31-13.27	27/29	20/23
Del Mastro (2011)	0.27	0.14-0.54	13/148	35/133
Gerber (2011)	0.56	0.19-1.62	9/30	13/30
Sun (2011)	0.38	0.06-2.30	3/11	5/10
Munster (2012)	1.09	0.22-5.52	4/26	3/21
Elgindy 1 (2013)	0.76	0.18-3.25	4/25	5/25
Elgindy 2 (2013)	1.0	0.25-4.00	5/25	5/25
Song (2013)	0.50	0.25-1.03	15/89	27/94
Karimi-zarchi (2014)	0.05	0.01-0.29	2/21	14/21
Li JW (2014)	0.44	0.04-4.35	1/54	3/73
Moore (2015)	0.30	0.10-0.87	5/66	15/69
Summary: Fixed effect	0.34	0.25-0.46	114/616	206/615
Summary: Random effect	0.36	0.23-0.57		

www.ago-online.de

# Metaanalyse: GnRHa zur Prävention des praematuren Ovarialausfalls

Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev. 2014 Jun;40(5):675-83

**The use of LHRHa was associated with a significant reduced risk of primature ovarian failure (OR 0.36, 95% CI 0.23–0.57;  $P < 0.001$ ), yet with significant heterogeneity ( $I^2 = 47.1\%$ ,  $P_{\text{heterogeneity}} = 0.026$ ).**

# Phase III Studien, die die Rolle von LH-RHa zum Ovarfunktions-Erhalt untersuchen

Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun;40(5):675-83

## Phase III studies evaluated

- Li M et al.
- Badawy et al.
- Sverrisdottir et al.
- Del Mastro et al.
- Gerber et al.
- Sun et al.
- Munster et al.
- Elgindy et al.
- Song et al.
- Karimi-Zarchi et al.
- Li JW et al.
- Moore et al.

# Testung der ovariellen Reserve

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

## Einschätzung der ovariellen Reserve

(>6-12 Monate ohne Konzeption)\*

**5 C +**

## Tests zur Fertilitäts-Beurteilung

➤ **Anti-Müller Hormon**

**3b B +**

➤ **Antrale Follikelzählung**

**3b B +**

\* Tests werden vorgeschlagen für Frauen > 35 J und Kinderwunsch für 6-12 Monate; die Tests präzisieren nicht den Misserfolg einer Konzeption, aber helfen über das potenziell verkürzte Zeitfenster für eine erfolgreiche Konzeption aufzuklären und über die Möglichkeiten einer Infertilitätsbehandlungen aufzuklären.

# Abschätzung der ovariellen Reserve

Tests recommended to assess ovarian reserved (according to ACOG Committee Opinion No. 618: Ovarian Reserve Testing. Obstetrics & Gynecology 2015;125: 268-273

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Test	Details
<b>FSH (follicle stimulating hormone) plus estradiol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Serum level on cycle day 2–3</b></li> <li>• <b>Variation between cycles possible</b></li> <li>• <b>High FSH value is associated with poor response to ovarian stimulation</b></li> </ul>
<b>Anti Müllerian Hormone (AMH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No specific timing for the test</b></li> <li>• <b>Stable value within and between menstrual cycles</b></li> <li>• <b>Low AMH value is associated with poor response to ovarian stimulation</b></li> </ul>
<b>Antral follicle count (AFC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Number of visible follicles (2–10 mm) during transvaginal ultrasound</b></li> <li>• <b>Performed on cycle days 2–5</b></li> <li>• <b>Number of antral follicles correlates with ovarian response to stimulation</b></li> </ul>

All the tests do not predict failure to conceive, but they allow to counsel that the window of opportunity to conceive may be shorter than anticipated.



# Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

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

# Optionen für Notfall-Kontrazeption bei Frauen nach Brustkrebs



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|
| ➤ <b>Kupfer armierte Intrauterin-Devices (Cu-IUD)</b> | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>Levonorgestrel, Ulipristalacetat oral</b>        | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b> |

# Sexuelle Gesundheit

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Tests zur Beurteilung sexueller Dysfunktion** 5 C +
- **Nutzung von Patientinnenfragebögen** 4 C +
- **Vaginale Trockenheit**  
**Nicht-hormonelle Gleitmittel / Feuchtgele** 1b B +
- **Psychoedukative Unterstützung,**  
**Gruppentherapie, Sexualberatung,**  
**Eheberatung, Psychotherapie** 1b B +

# Tests zur sexuellen Gesundheit

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ➤ **Sexual Complaints Screener (SCS) for women\*** German Translation

### **Screening-Check-Fragebogen: Sexuelle Gesundheit**

- 1 Sind Sie zufrieden mit Ihrem Sexualleben? Ja, nein, wenn nein
- 2 Seit wann/wie lange sind Sie mit Ihrem Sexualleben unzufrieden?
- 3 Ihr Problem im Sexualleben ist:
  - ① Kein Interesse bzw. keine Lust
  - ② Reduzierte Empfindlichkeit/Sensibilität im Genitalbereich
  - ③ Trockenheit der Scheide
  - ④ Problem, den Orgasmus zu erreichen
  - ⑤ Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
  - ⑥ Andere
- 4 Welche Probleme stören Sie am meisten? 1, 2, 3, 4, 5, 6.
- 5 Wollen Sie über diese Probleme mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin reden?

www.ago-online.de