Mammakarzinom der Frau

Leitlinie

ICD-10: C50.0 - 50.9

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen
Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.
Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ............................................................................................................. 3

2 Grundlagen ......................................................................................................................... 3

2.1 Definition und Basisinformation ................................................................................. 3

2.2 Epidemiologie ............................................................................................................... 3

2.3 Pathogenese .................................................................................................................. 4

2.4 Risikofaktoren ............................................................................................................. 4

3 Vorbeugung und Früherkennung ...................................................................................... 5

3.1 Vorbeugung ................................................................................................................... 5

3.1.1 Allgemein .................................................................................................................. 5

3.1.2 Chemoprävention ..................................................................................................... 5

3.2 Früherkennung ............................................................................................................. 5

4 Klinisches Bild ................................................................................................................... 6

5 Diagnose ........................................................................................................................... 7

5.1 Diagnostik ..................................................................................................................... 7

5.2 Klassifikation ................................................................................................................ 8

5.2.1 Anatomische Klassifikation ..................................................................................... 8

5.2.2 Histologischer Grad ................................................................................................. 8

5.2.3 Molekulare Subtypen ............................................................................................... 8

5.2.4 Ki67 .......................................................................................................................... 9

5.2.5 Genexpressionsanalysen ......................................................................................... 9

6 Therapie ............................................................................................................................ 10

6.1 Therapiestruktur .......................................................................................................... 10

6.1.1 Lokal begrenzt (Stadium I, IIA) ................................................................................ 10

6.1.1.1 Operation (Stadium I, IIA) ..................................................................................... 12

6.1.1.2 Bestrahlung (Stadium I, IIA) ................................................................................ 13

6.1.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium I, IIA) .............................................. 15

6.1.1.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie ......................... 22

6.1.2 Lokal fortgeschritten (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch) ................................. 22

6.1.2.1 Operation (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch) .............................................. 23

6.1.2.2 Bestrahlung (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch) ............................................ 23

6.1.2.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch) ...... 24

6.1.2.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch) ................................................................. 24

6.1.3 Lokoregionäres Rezidiv ......................................................................................... 25

6.1.4 Fernmetastasen ....................................................................................................... 26

6.1.4.1 HR positives Mammakarzinom, endokrine Therapie bei Fernmetastasen .......... 27
Mammakarzinom der Frau

ICD-10: C50.0 - 50.9
Stand: Juni 2016

Autoren: Bernhard Wörmann, Stefan Aebi, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Hellmut Samonigg, Frederik Wenz, Diana Lüftner
Autoren früherer Versionen: Kurt Possinger

1 Zusammenfassung


Durch die Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie ist die krebsspezifische Mortalität in den letzten kontinuierlich gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Patientinnen liegt bei 87%, bei Patientinnen mit lokal begrenzten Stadien deutlich höher.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation


2.2 Epidemiologie

lichkeit, an einem Mammakarzinom zur erkranken, für im Jahre 2008 in Deutschland gebo-
rene Mädchen bei 7%, in Österreich wurde sie für im Jahr 2011 geborene Mädchen auf 8%
berechnet [2].

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in
den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate
liegt in Deutschland bei 78% [1], in der Schweiz bei 82% [3] und wurde in Österreich für
zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

2.3 Pathogenese

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung. Biologisch distinkte Subtypen (siehe Tabelle 5)
korrelieren mit genetischer Belastung und dem Risiko für präkanzeröse Veränderungen. Sie
sind zunehmend relevant für die Prognose und prädiktiv für den Einsatz unterschiedlicher
Therapiestrategien [5].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- genetisch (ca. 5 % der Neuerkrankungen) [4]
  - definierte genetische Krankheitsbilder (5% der Neuerkrankungen)
    - hohes Risiko
      - Keimbahnmutationen in den BRCA1-, BRCA2-, PALB2 oder RAD51C-
Genen
    - mittleres Risiko
      - Keimbahnmutationen in den STK11 (Peutz-Jeghers-Syndrom)-, ATM
      (Ataxia teleangiectasia)-, PTEN (Cowden-Syndrom)-, CHEK-2- oder
      anderen Genen
  - anamnestisch familiäre Belastung
    - vermehrtes Auftreten von Mamma- und / oder Ovarialkarzinom auf einer
      Seite der Familie (Kriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären
      Brust- und Eierstockkrebs [4]
- hormonell
  - frühe Menarche
  - späte Menopause
  - späte oder keine Gravidität
  - Adipositas, postmenopausale Gewichtszunahme
  - Hormonersatz-Therapie (HRT) postmenopausal
- toxisch
  - Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter
    [5]
  - Rauchen
  - hoher Alkoholkonsum (RR 1,46 bei ≥45 g Alkohol/Tag)
- kontralaterales Mammakarzinom (Erstkarzinom)
3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

3.1.1 Allgemein

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten, erworbenen Risikofaktoren:

- Übergewicht und postmenopausale Gewichtszunahme vermeiden
- regelmäßige körperliche Bewegung
- nicht rauchen
- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum

3.1.2 Chemoprävention


3.2 Früherkennung


Risiken der mammographischen Früherkennung sind Überdiagnostik, falsch positive Befunde und Übertherapie, siehe Früherkennung Mammakarzinom.

Ein positiver Einfluss anderer Screening-Methoden (Tastuntersuchung, Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT)) auf die krebsspezifische Mortalität ist nicht etabliert. Sie können supplementär eingesetzt werden.
Die Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Brustkrebsfrüherkennung - Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Risikogruppe</th>
<th>Untersuchung</th>
<th>Alter (Lebensjahr)</th>
<th>Häufigkeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>alle</td>
<td>Tastuntersuchung durch einen Arzt</td>
<td>ab 30</td>
<td>jährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Mammographie</td>
<td>zwischen 50 und 69</td>
<td>zweijährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td>BRCA2, BRCA2- oder RAD51C Mutation</td>
<td>Tastuntersuchung</td>
<td>ab 25(^1)</td>
<td>halbjährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ultraschall</td>
<td>ab 25 bis Menopause ab Menopause</td>
<td>halbjährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Magnetresonanztomographie</td>
<td>ab 25 bis Menopause</td>
<td>jährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Mammographie</td>
<td>ab 40</td>
<td>jährlich</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach Mediastinalbestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- oder jugendlichenalter</td>
<td>Tastuntersuchung</td>
<td>ab 25(^1)</td>
<td>halbjährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ultraschall</td>
<td>ab 25 bis Menopause ab Menopause</td>
<td>halbjährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Magnetresonanztomographie</td>
<td>ab 25 bis Menopause</td>
<td>jährlich(^2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Mammographie</td>
<td>ab 40</td>
<td>jährlich</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Übergang in die Regelversorgung (d.h. Mammographie-Screening)</td>
<td>ab 50</td>
<td>zweijährlich(^2)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Legende:**
\(^1\)Wenn in der Familie Brustkrebs bereits im Alter <30 Jahre aufgetreten ist, sollte mit der intensivierten Früherkennung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie begonnen werden;
\(^2\) Fortführung der intensivierten Früherkennung mindestens bis zur Vollendung des 50. Lebensjahrs und längstens bis zur Vollendung des 70. Lebensjahrs oder bis zu einer sehr guten mammographischen Beurteilbarkeit

Die gesetzlichen Voraussetzungen für das Mammographie-Screening-Programm wurden in Deutschland im Jahre 2002 geschaffen. Die Einladungsrate lag im Jahr 2009 bei 81,9%, im Jahr 2010 bei 93,9%. Die Teilnehmerate in Deutschland lag im Jahr 2010 bei 53,7%. Innerhalb der Europäischen Union liegen die Teilnehmeraten zwischen 30 und >80%.

**4 Klinisches Bild**

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. Tabelle 2 [8, 9].

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchung</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Anmerkung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Röntgen Mammographie bds.</td>
<td>Methode der ersten Wahl</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Biopsie (Stanzbiopsie oder Vaku-</td>
<td>bei BI-RADS¹ IV oder V</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>umbiopsie)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sonographie beider Mammae und der Axillae</td>
<td>Methode der ersten Wahl bei Frauen &lt;40 Jahre</td>
<td>bei Frauen ≥40 Jahre komplementär zur Röntgen-</td>
</tr>
<tr>
<td>Magnetresonanztomographie bds.</td>
<td>keine Standarduntersuchung</td>
<td>Mammmographie</td>
</tr>
<tr>
<td>mit Kontrastmittel</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende:
1 BI-RADS - Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology,
2 MRT – Magnetresonanztomographie;
3 siehe Studienergebnisse Mammakarzinom


Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

<table>
<thead>
<tr>
<th>Verdacht</th>
<th>Untersuchung (1. Wahl)</th>
<th>Anmerkungen / Untersuchungen zur Bestätigung oder bei unklarem Befund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Skelettmetastasen</td>
<td>Skelettzintigraphie</td>
<td>CT, MRT ggf. CT-gesteuerte Biopsie bei V. a. solitäre Metastase</td>
</tr>
<tr>
<td>Lebermetastasen</td>
<td>Sonographie, CT Abdomen, ggf. MRT</td>
<td>die beiden Untersuchungen ergänzen sich</td>
</tr>
<tr>
<td>Lungenmetastasen</td>
<td>CT Thorax</td>
<td>höhere Sensitivität als Röntgen Thorax</td>
</tr>
<tr>
<td>ZNS-Metastasen</td>
<td>MRT</td>
<td>nur bei klinischem Verdacht CT bei Kontraindikationen gegen MRT und ggf. bei akutem Blutungsverdacht</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms. Der Einsatz der ¹⁸FDG-PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik führt zu einer Stadienmigration, ein positiver Einfluss auf die Prognose wurde bisher nicht nachgewiesen.
5.2 Klassifikation

5.2.1 Anatomische Klassifikation


Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>Primärtumor</th>
<th>Lymphknotenstatus</th>
<th>Fernmetastasen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Tis</td>
<td>N0 (keine)</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>I</td>
<td>T1mic</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1a (1 – 5 mm)</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1b (6 – 10 mm)</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1c (11 – 20 mm)</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>II A</td>
<td>T0, T1mic, T1</td>
<td>N1 (1-3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T2 (21–50 mm)</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>II B</td>
<td>T2</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3 (≥51 mm)</td>
<td>N0</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIA</td>
<td>T0, T1mic, T1, T2</td>
<td>N2 (4-9 LK in der Axilla)</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3</td>
<td>N1</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIB</td>
<td>T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)</td>
<td>N0 – 2</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIC</td>
<td>alle T</td>
<td>N3 (≥10 LK n der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulärer LK)</td>
<td>M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>alle T</td>
<td>alle N</td>
<td>M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.2.2 Histologischer Grad


5.2.3 Molekulare Subtypen

### Tabelle 5: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern \[11\]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Molekularer Subtyp</th>
<th>Subgruppe</th>
<th>Definition (Approximation mit Surrogatparametern)</th>
<th>Anmerkungen</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Luminal A          |           | • ER und PgR positiv  
|                    |           | • HER2 negativ  
|                    |           | • Ki67 niedrig | „luminal A-like“ |
| Luminal B          | HER2 negativ | • ER positiv und eines der folgenden Kriterien  
|                    |           | • PgR negativ  
|                    |           | • Ki67 hoch | „luminal B-like“ HER2 negativ |
|                    | HER2 positiv | • ER positiv  
|                    |           | • HER2 überexprimiert oder amplifiziert  
|                    |           | • Ki67 niedrig oder hoch | „luminal B-like“ HER2 positiv |
| HER-2 enriched     |           | • HER2 überexprimiert oder amplifiziert  
|                    |           | • ER und PgR negativ | weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom |
| Basal like         |           | • ER und PgR negativ  
|                    |           | • HER2 negativ | |

**Legende:**  

### 5.2.4 Ki67

Ki67 ist ein nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird. Die immunhistochemisch nachgewiesene Expression im Tumorgewebe wird als Rate positiver Zellen angegeben. Hohe Expressionsraten korrelieren mit HR-Negativität, HER2-Expression und ungünstiger Prognose. Die Anwendung von Ki67 ist weit verbreitet trotz einer hohen Ergebnisvariabilität zwischen Untersuchern und einer fehlenden internationalen Standardisierung zur Unterscheidung von hoher vs. niedriger Proliferation \[12\]. In der molekularen Klassifikation zur Differenzierung von Luminal A und B (siehe Kapitel 5.2.3.) wurde ≤13% als niedrig bezeichnet und in einigen Analysen übernommen (BCIRG 001, WSG-AGO, EC-DOC). Andere Studien verwenden einen Grenzwert <19% (ICBSG) oder <20% (PACS01, WSG-AGO). St. Gallen 2015 betrachtet Werte ab 20% als eine hohe Proliferationsrate \[5\].

Die Ki-67 Expression ist eine kontinuierliche Variable. Es gibt bisher keine international validierten Grenzwerte. Ein pragmatisches Vorgehen ist, Ki-67 als Parameter zur Therapieentscheidung nur bei sehr niedrigen Werten (<10%) oder sehr hohen Werten (>30%) zu verwenden.

### 5.2.5 Genexpressionsanalysen

schwierig. Genexpressionsanalysen sind nicht zu verwechseln mit Genom-Analysen auf der Basis der DNS-Sequenzen in Tumorgewebe oder Keimbahn.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Therapieoptionen beim Mammakarzinom umfassen die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Tumortherapie. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie

Legende:
- kurative Therapie;
- palliative Therapie;

1BET - Brusterhaltende Therapie;
2SNLE - Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Node Technik);
3Eine Axilladissektion ist in dieser Indikation nur selten erforderlich;
4BSC - Best Supportive Care

Grundlage der Behandlungsempfehlung an die Patientin ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren, siehe Abbildung 3.

6.1.1 Lokal begrenzt (Stadium I, IIA)

Lokal begrenzte Karzinome umfassen die Stadien ≤IIA. Der Therapieanspruch ist kurativ. Das Rezidivrisiko ist vor allem abhängig von der Tumorgröße und von der Biologie der Erkrankung. Die krebsspezifischen 5-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 90 und 100%.

Im Zentrum der kurativen Therapie steht die Operation mit dem Ziel der Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0), siehe Kapitel 6.1.1.1.1. Angestrebt wird eine brusterhaltende Therapie (BET). Falls nicht möglich oder von der Patientin nicht
gewünscht, ist die modifizierte radikale Mastektomie prognostisch gleichwertig. Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik wie die Skin-Sparing- oder Nipple-Sparing-Mastektomie verbessern das kosmetische Ergebnis und die Akzeptanz seitens der Patientin.


Beim Nachweis von Makrometastasen in 1-3 Sentinel Lymphknoten (Synonym: 1-3 positive Lymphknoten) ohne klinischen oder bildgebenden Anhalt für einen weiteren Lymphknotenbefall bestehen drei Behandlungsoptionen:

- keine Axilladissektion, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (siehe auch Kapitel 6.1.1.1.2)
  - nicht mehr als 2 Makrometastasen
  - Tumorstadium T1 oder T2
  - brusterhaltende Operation mit postoperativer Bestrahlung durch tangentiale Felder geplant
  - adäquate adjuvante medikamentöse Tumortherapie
- Axilladissektion, siehe Kapitel 6.1.1.2
- Bestrahlung der Axillaregion, siehe auch Kapitel 6.1.2.1.2

Der Verzicht auf die Axilladissektion ist der Axilladissektion gleichwertig in Bezug auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Ebenfalls ist die Bestrahlung der Operation gleichwertig, aber mit einer geringeren Morbidität belastet, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.


Wenn bereits auf der Basis des initialen Stagings eine klare Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht, kann diese medikamentöse Therapie auch primär (neoadjuvant)

6.1.1.1 Operation (Stadium I, IIA)

6.1.1.1.1 Brust (Stadium I, IIA)


Indikationen für eine brusterhaltende Therapie (BET) sind

- invasives Karzinom mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasives Karzinom mit intraduktaler Begleitkomponente, wenn eine R0-Situation erreicht wird

Indikationen für eine Mastektomie sind

- Multizentrität*
- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ*
- inkomplette Entfernung des Tumors bei BET (inkl. intraduktaler Komponente), auch nach Nachresektion
- inflammatorisches Mammakarzinom nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie
- voraussichtlich nicht zufrieden stellendes kosmetisches Ergebnis bei BET
- klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET
- Wunsch der Patientin

*abhängig von Lokalisation und Ausdehnung kann auch eine brusterhaltende Therapie möglich sein

Plastisch rekonstruktive Eingriffe können im Rahmen des Primäreingriffs oder zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden.

6.1.1.1.2 Axilla (Stadium I, IIA)

nicht erforderlich, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [15], siehe Studienergebnisse Mammakarzinom:


- nicht mehr als 2 befallene Sentinel-Lymphknoten
- Tumorstadium T1 oder T2
- präoperativ cN0, d. h. kein klinischer Anhalt für einen Befall der Axilla
- intraoperativ kein Hinweis auf Adhärenz der Lymphknoten
- brusterhaltende Operation mit postoperativer Bestrahlung durch tangentielle Felder geplant
- adäquate adjuvante medikamentöse Tumorthерапie

Standard für die Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten ist die Histologie. Der Nachweis isolierter Tumorzellen oder das Vorliegen von Mikro-Metastasen bis zu 2mm in einem einzigen Lymphknoten haben keine prognostische Relevanz. Sie beeinflussen das therapeutische Vorgehen nicht und stellen keine Indikation für eine Axilladissektion dar.


6.1.1.2 Bestrahlung (Stadium I, IIA)

6.1.1.2.1 Gesamte Brust und Brustwand

Nach brusterhaltender Therapie (BET) ist eine Bestrahlung indiziert. Das Zielvolumen schließt die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand ein. In der Metaanalyse der EBCTCG auf der Basis von 17 randomisierten Studien senkte die Bestrahlung der gesamten Brust bei Patientinnen mit N0-Status das Risiko für eine lokoregionale oder eine Fernmetastasierung nach 10 Jahren von 31,0% auf 19,6% und die krebspezifische Mortalität von 20,5% auf 17,2% [14]. Für Patientinnen mit N+ -Status wurde eine Senkung der Rezidivrate um 21,2% und der krebspezifischen Mortalität um 8,5% berechnet, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Auch bei älteren Patientinnen mit niedrigen Risikofaktoren (T1, N0,
ER+) senkt die adjuvante Bestrahlung die Rate lokoregionaler Rezidive, aber ohne signifikanten Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität [16]. Die Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie sollte sich an der Komorbidität und nicht an einer fixen Altersgrenze orientieren. Viele Studien hatten eine obere Altersbegrenzung bei 70 Jahren.

Für die adjuvante Bestrahlung der Brust nach BET stehen zwei Modalitäten zur Verfügung:

- konventionell mit 50 Gy in 25 Sitzungen über 5 Wochen
- hypofraktioniert mit 40-42,5 Gy in 15-16 Sitzungen über 3 Wochen [17, 18].


Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Brustwand in den Tumorstadien I/IIA selten erforderlich. Kriterien sind in Kapitel 6.1.2.2.2. dargestellt.

**6.1.1.2.2 Tumorbett (Dosiseskalation, Boost)**

Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbettes mit 10-16 Gy führt zu einer weiteren, signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate (HR 0,59). Sie hat keinen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben [16]. Der Wert der Dosiseskalation ist nicht gesichert für Patientinnen >60 Jahre mit niedrigem Rezidivrisiko (T1, N0, ER positiv).

**6.1.1.2.3 Zeitpunkt der adjuvanten Bestrahlung**

Bei Patientinnen ohne Indikation für eine adjuvante Chemotherapie wird empfohlen, die Bestrahlung 4-6 Wochen nach Operation zu beginnen. Bei kombinierter Radiochemotherapie wird die Bestrahlung im Anschluss an die Chemotherapie durchgeführt, soll aber nicht später als 7 Monate nach der Operation beginnen [19].

**6.1.1.2.4 Teilbestrahlung der Brust (Intraoperative Bestrahlung, IORT)**


Da Langzeitergebnisse noch ausstehen, ist die Teilbestrahlung der Brust bei jüngeren Patientinnen bisher keine Standardtherapie, sie kann jedoch Patientinnen >70 Jahre mit kleinem Mammakarzinom außerhalb von Studien angeboten werden.
6.1.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium I, IIA)

6.1.1.3.1 HR-positives Mammakarzinom (adjuvante endokrine Therapie)

Kriterium für ein endokrin sensitives Karzinom ist der immunhistochemische Nachweis von ≥1% ER-positiver bzw. PR-positiver Tumorzellen. 75-80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom gehören in diese Gruppe. Der Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die adjuvante endokrine Systemtherapie

Bei Indikation zur adjuvanten Chemotherapie soll die endokrine Behandlung erst nach Abschluss der zytostatischen Behandlung begonnen werden.

6.1.1.3.1.1 Prämenopausal (adjuvante endokrine Therapie)

Der Menopausenstatus wird durch die Menstruationsanamnese, Anamnese bezüglich gynäkologischer Operationen (z. B. Hysterektomie, Adnexektomie ein- oder beidseitig) sowie die Laboruntersuchung von FSH und Östradiol (E2) bestimmt. Basis der endokrinen Therapie ist Tamoxifen, s. Abbildung 2. Die Frage, ob zusätzlich die Ovarialfunktion ausgeschaltet werden soll, ist nicht eindeutig geklärt. Je höher das Rezidivrisiko und je jünger die Patientin ist, umso wirksamer scheint die Ausschaltung der Ovarialfunktion zu sein [20]. Für die Ausschaltung der Ovarialfunktion sind drei Methoden gleichwertig:

- GnRH-Analoga (GnRHa)
- Ovarektomie
- Radiomenolyse

Aromatasehemmer galten bisher als nicht indiziert bei prämenopausalen Patientinnen. Die aktuelle, gemeinsame Analyse der Studien SOFT und TEXT zeigte eine signifikante Senkung des Rezidivrisikos (Hazard Ratio 0,66) in der Kombination Exemestan+Ausschaltung der Ovarialfunktion vs Tamoxifen + Ausschaltung der Ovarialfunktion, siehe Studienergebnisse.

Eine abschließende Bewertung von Aromatasehemmern (+ GnRH) in der Prämenopause ist derzeit noch nicht möglich, ihr Einsatz bedarf einer sorgfältigen Aufklärung.

6.1.1.3.1.2 Perimenopausal (adjuvante endokrine Therapie)


6.1.1.3.1.3 Postmenopausal (adjuvante endokrine Therapie)


In den Switch-Studien nach Tamoxifen senken Aromatasehemmer die Mammakarzinomspezifische Mortalität [23], siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

6.1.1.3.1.4 Dauer der endokrinen Therapie (adjuvante endokrine Therapie)

6.1.1.3.2 HER-2 positives Mammakarzinom (adjuvante anti - HER2 Therapie)

Etwa 20% der invasiven duktalen Mammakarzinome exprimieren den Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2). Die Analyse des HER2-Status soll mittels eines genauen und validierten Verfahrens durchgeführt werden. HER2-Positivität ist definiert durch:

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

Bei grenzwertigen Befunden (2+ IHC, ≥ 4 - < 6 HER2 Signale ISH) sollte eine erneute Bestimmung mit einer anderen Methode bzw. an einem anderen Tumorblock erfolgen.

Als Medikament steht für die adjuvante Therapie der monoklonale Antikörper Trastuzumab zur Verfügung. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zu ausschließlicher Chemotherapie und verlängert die Überlebenszeit, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.


In der primären (neoadjuvanten) Therapie von Patientinnen lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, steigt die duale HER2-Blockade mit Trastuzumab + Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel die Rate pathohistologischer, kompletter Remission gegenüber Trastuzumab + Docetaxel, allerdings ohne Steigerung der krankheitsfreien Überlebensrate, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

6.1.1.3.3 Triple negatives Mammakarzinom (adjuvante endokrine Therapie)

Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von ER (<1% positive Zellen), PR (<1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤2 und FISH negativ, siehe Kapitel 6.1.1.3.2) klassifiziert. Das triple negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Subtypen des triple negativen Mammakarzinoms [27]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Histologie</th>
<th>Prognose</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>invasiv duktal</td>
<td>ungünstig</td>
</tr>
<tr>
<td>neuroendokrin</td>
<td>ungünstig</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Histologie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Histologie</th>
<th>Prognose</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Apokrin G3</td>
<td>ungünstig</td>
</tr>
<tr>
<td>Apokrin G2</td>
<td>intermediär</td>
</tr>
<tr>
<td>Apokrin G1</td>
<td>günstig</td>
</tr>
<tr>
<td>medullär</td>
<td>Günstig</td>
</tr>
<tr>
<td>adenoidzystisch</td>
<td>günstig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Legende:*

*G - histologischer Grad (Grade)*


Triple negativ sind auch seltene Formen wie das typische medulläre Mammakarzinom bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation, das adenoidzystische und das apokrine Mammakarzinom. Ob diese Patientinnen von einer adjuvanten oder primären Chemotherapie profitieren, ist nicht geklärt.

Anthrazykline und Taxane sind wirksam beim triple negativen Mammakarzinom. Sie sind die Basis der adjuvanten oder primären Chemotherapie. Ebenfalls wirksam in der primären Chemotherapie sind platinhaltige Arzneimittel, vor allem bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen, positiver Familienanamnese oder Hinweisen auf gestörte homologe DNS-Rekombination.

### 6.1.1.3.4 Adjuvante Chemotherapie

#### 6.1.1.3.4.1 Indikation

In Abbildung 3 sind die Risikofaktoren in drei Kategorien geordnet, je nach ihrer Wertigkeit für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie, gegen den Nutzen einer Chemotherapie oder als Faktoren unklarer Signifikanz. Die zusammenfassende Bewertung ist Grundlage der Behandlungsempfehlung.
Abbildung 3: Kriterien für die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>gegen Chemotherapie</th>
<th>unklar</th>
<th>für Chemotherapie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>prognostisch</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Primärtumor ≥2 cm</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nodalstatus N0</td>
<td>1-3 befallene LK</td>
<td>≥ 4 befallene LK</td>
</tr>
<tr>
<td>histologischer Grad</td>
<td>G1</td>
<td>G2</td>
</tr>
<tr>
<td>Gefäßfiltration</td>
<td>lehnt</td>
<td>ausgelehnt</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>prädiktiv und prognostisch</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR Status² positiv ≥50 %</td>
<td>positiv &lt;50 %</td>
<td>negativ</td>
</tr>
<tr>
<td>HER2 Status³ negativ</td>
<td>negativ</td>
<td>positiv</td>
</tr>
<tr>
<td>molekularer Subtyp⁴ Luminal A</td>
<td>Luminal B</td>
<td>HER2 enriched</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Basal like (triple negativ)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>weitere</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gen-Signatur⁵ niedrig Rezidivrisiko</td>
<td>intermediäres Rezidivrisiko</td>
<td>hohes Rezidivrisiko</td>
</tr>
<tr>
<td>Proliferation (Ki67)⁶ niedrig</td>
<td></td>
<td>hoch</td>
</tr>
<tr>
<td>uPA / PAI¹ niedrig</td>
<td></td>
<td>hoch</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende:
1 G – Grading;
2 ER - Östrogenrezeptor;
3 HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2 negativ - keine HER2-Überexpression / keine HER2 Genamplifikation; HER2 positiv - HER2 Überexpression und / oder HER2 Genamplifikation;
4 molekularer Subtypen – zur Definition siehe Kapitel 5.2.3;
5 Genexpressionstest – Auswertung der Transkription Prognose-relevanter Gene, siehe Kapitel 5.2.5 und Kapitel 6.1.1.3.4.1;
6 Proliferation - konventionelle Methoden sind der Ki67-Labelling Index und die Auszählung der Mitoserate, siehe Kapitel 5.2.4 und Kapitel 6.1.1.3.4.1;
7 uPA / PAI-1 – Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1, siehe Text Kapitel 6.1.1.3.4.1


- ER positiv und
- HER2 negativ und
- mindestens 1 Risikofaktor, der für eine Chemotherapie spricht.

In die Studien zur Entwicklung der Genexpressionstests wurden nur wenige junge Patientinnen aufgenommen, der prädiktive Wert der Analysen unklar.

Die Proliferationsrate ist ein potenziell wichtiger Risikofaktor. Bei seiner Bewertung sind die Defizite der fehlenden Standardisierung und Validierung zu berücksichtigen, siehe Kapitel 5.2.4.
Die Bedeutung der Aktivität von Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (uPA/PAI-1) wurde prospektiv validiert. Sie wird in Deutschland angewandt, international ist sie auch aufgrund der oft fehlenden Verfügbarkeit von frischem Tumorgewebe nicht als Standard anerkannt.


Die adjuvante Chemotherapie ist auch indiziert beim HER2-positiven Karzinom, da die Studien zum Nachweis der Effektivität von Trastuzumab nur in dieser Kombination durchgeführt wurden.

Bei Kinderwunsch soll die Patientin vor Beginn einer eventuellen Chemotherapie ausführlich über fertilitätserhaltende Maßnahmen informiert werden, siehe Onkopedia Leitlinie Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA).

6.1.1.3.4.2 Therapieprotokolle


**Anthrazykline**

- Anthrazykin-haltige Kombinationen sind effektiver als CMF. Ausnahme ist die Äquieffektivität von 4 x AC und 6 x CMF im dreiwöchentlichen Rhythmus bei Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom.
- Die berechnete Dosierung von Doxorubicin sollte ≥20 mg / m² / Woche und von Epirubicin ≥30 mg / m² / Woche betragen. Anthrazykline werden in zwei- oder dreiwöchentlichen Intervallen gegeben; zur Vergleichbarkeit wird die berechnete Dosis pro Woche angegeben.
- Bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline ist CMF effektiver als keine Chemotherapie. Bei Patienten >65 Jahre ist CMF wirksamer als eine Monotherapie mit Capecitabin.
- Eine weitere Alternative, besonders bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline, kann die Kombination von Docetaxel und Cyclophosphamid über 4 Zyklen sein.
- Die zusätzliche Gabe von 5FU führt in einem EC-Paclitaxel-haltigen Schema bei Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom nicht zur Verbesserung der Prognose, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.
Taxane


• Die sequenzielle Applikation von 4 x Docetaxel nach 4 x Doxorubicin / Cyclophosphamid ist der gleichzeitigen Gabe der drei Substanzen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gleichwertig, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Die gleichzeitige Gabe ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert, erfordert höhere kumulative Dosen von Anthrazyklinen und Taxanen, und wird nicht mehr empfohlen.


Dosisdichte Therapie / Dosiseskalation / Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

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

• Die Intensivierung der Chemotherapie mit supportiver autologer Stammzelltransplantation führt nicht zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate und wird nicht empfohlen [29].

Prämenopausal

• Bei Kinderwunsch sollte die Patientin vor Beginn einer eventuellen Chemotherapy ausführlich über fertilitätserhaltende Maßnahmen informiert werden, siehe Onkopedia Leitlinie Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA).

• Patientinnen mit Mammakarzinomen vom Typ Luminal A profitieren wahrscheinlich nur in geringem Ausmaß von einer adjuvanten Chemotherapie.

• Die alleinige antihormonelle Therapie ist eine Option bei Kontraindikationen gegen Chemotherapie.

Postmenopausal

• Parameter für die Therapieentscheidung sind Allgemeinzustand, Komorbidität und Rezidivrisiko, nicht das kalendrische Alter.

• Der Überlebenszeit-Vorteil einer chemoendokrinen Sequenztherapie zeigt sich nur bei Patientinnen, die unabhängig vom Mammakarzinom eine mutmaßliche Lebenserwartung ≥10 Jahren haben.

• Patientinnen mit Mammakarzinomen vom Typ Luminal A profitieren wahrscheinlich nur in geringem Ausmaß von einer adjuvanten Chemotherapie.
6.1.1.3.5 Adjuvante Therapie durch Beeinflussung des Knochenstoffwechsels


Eine Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten oder von Denosumab ist die Prävention von Osteoporose-assoziierten, ossären Komplikationen unter adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern.

6.1.1.3.6 Adjuvante andere Therapie


6.1.1.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie

Die primäre (neoadjuvante, präoperative) Therapie ist eine Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, wenn diese aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert ist, siehe auch Kapitel 6.1.2.4.

6.1.2 Lokal fortgeschritten (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch)

Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen die Stadien IIB und III. Der Therapieanspruch ist kurativ, das Rezidivrisiko aber deutlich erhöht. Es ist vor allem abhängig von der lokalen Ausbreitung, dem Befall regionaler Lymphknoten und von der Biologie der Erkrankung. Die krebsspezifischen 5-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 70 und 90%.

wird die Chemotherapie mit endokriner bzw. gezielter Anti-HER2-Therapie kombiniert.

Bei der Chemotherapie beginnt in der Regel gemeinsam mit der Chemotherapie, die endokrine Therapie wird im Anschluss an die Chemotherapie gegeben. Nachteil der primären Chemotherapie ist die eingeschränkte Bewertung des Befalls axillärer Lymphknoten in der SLNE-Technik bei posttherapeutischem Einsatz.


Die adjuvante medikamentöse Therapie wird bei HR-Positivität als endokrine Therapie über bis zu 10 Jahre, bei HER2-Positivität über insgesamt 1 Jahr durchgeführt, siehe Kapitel 6.1.1.3.

6.1.2.1 Operation (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch)

6.1.2.1.1 Brust (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch)


6.1.2.1.2 Axilla (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch)

Für die operativen Maßnahmen gelten dieselben Empfehlungen wie in Kapitel 6.1.1.1.2. Die Rate von Axilladissektionen ist höher.

6.1.2.2 Bestrahlung (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch)

6.1.2.2.1 Gesamte Brust und Brustwand

Für die Bestrahlung von Brust und Brustwand gelten dieselben Empfehlungen wie in Kapitel 6.1.1.2 bis Kapitel 6.1.1.2.4. Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Brustwand zur Senkung der Lokalrezidivrate und zur Verbesserung der brustkrebsspezifischen Mortalität bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten, insbesondere >3 positiven Lymphknoten, indiziert. Auch bei dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Alter <40 Jahre, Lymph- oder Hämagiosisis,
pT2 >3 cm, Infiltration der Pektoralisfaszie, R1/R2-Situation) ist der Nutzen einer Bestrahlung nachweisbar [32, 33].

**6.1.2.2 Regionale Lymphabflusswege**

Die Bestrahlung regionaler Lymphabflusswege kann die Rezidivrate senken und das krankheitsfreie Überleben verbessern, ist aber mit einem erhöhten Risiko für belastende Langzeit-toxizität wie kardiale Morbidität, pulmonale Morbidität und Lymphabschlussstörungen assoziiert. Die Indikation wird in Abhängigkeit von der primären Ausdehnung der Erkrankung, dem Sitz des Primärtumors und weiteren Risikofaktoren gestellt [34].

**6.1.2.2.1 axillär**

Eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten wird empfohlen bei

- positiven axillären Lymphknoten, nach Axillardissektion
- Resttumor der Axilla
- eindeutigem klinischen Befall, wenn keine Axillardissektion durchgeführt wurde.

Bei positivem Sentinel-Lymphknoten nach brusterhaltender Resektion kann zusätzlich zur tangentialen Ganzbrustbestrahlung eine Bestrahlung der Lymphabflusswege angeschlossen werden, siehe Kapitel 6.1.1.2.1.

**6.1.2.2.2 weitere Regionen**

Durch Bestrahlung von Lymphknoten der Klavikular- und der Mammaria-interna-Region bei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall oder zentralem bzw. medialem Sitz des Primärtumors kann das krankheitsfreie Überleben verbessert werden, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

**6.1.2.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch)**

Für die adjuvante medikamentöse Therapie gelten dieselben Empfehlungen wie in Kapitel 6.1.1.3.1 (endokrine Therapie) und Kapitel 6.1.1.3.2 (Chemotherapie) bis Kapitel 6.1.1.3.5.

**6.1.2.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIB, inflammatorisch)**

Die primäre (neoadjuvante, präoperative) Therapie ist eine Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, wenn diese aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert ist.

Eine primäre (neoadjuvante) medikamentöse Therapie ist in folgenden Situationen indiziert:

- lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- primär inoperables Mammakarzinom
- inflammatorisches Mammakarzinom
• Reduktion der Größe des Primärtumors mit der Chance zur Vermeidung einer Mastektomie

• Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, die aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert wärc


Patientinnen, die nicht auf eine primäre medikamentöse Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstigere Prognose [35, 36]. Bei Nicht-Ansprechen auf 2 Zyklen einer primären Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie kann auf ein weniger toxisches Regime mit Vinorelbin und Capecitabin gewechselt werden [37].

Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ist zusätzlich die Gabe von Trastuzumab indiziert. Pertuzumab erhöht die Rate pathohistologisch kompletter Remissionen, verbessert aber nicht die krankheitsfreie Überlebensrate, Studienergebnisse Mammakarzinom.

Die primäre endokrine Therapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem Tumor dar, bei denen eine Brust erhaltende Operation nicht möglich und eine Chemotherapie kontraindiziert ist bzw. abgelehnt wird.


6.1.3 Lokoregionäres Rezidiv


Mögliche Ansätze für eine medikamentöse Tumortherapie sind

• endokrine Therapie: Wechsel von Tamoxifen auf Aromatasehemmer bzw. vice versa
• Chemotherapie: empfohlen; die Wahl der Medikamente ist davon abhängig, ob bei Erstmanifestation eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde und ob Anthrazykline und/oder Taxane eingesetzt wurden

• Anti-HER2-Therapie: sollte bei HER2-positiver Erkrankung erwogen werden.

6.1.4 Fernmetastasen

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ.

Mit einer überdurchschnittlichen Lebenserwartung sind assoziiert:

• guter AZ
• ausschließlicher Befall von Skelett, Lymphknoten, Haut
• HR-Positivität
• keine HER2-Positivität
• rezidivfreies Intervall >2 Jahre
• keine adjuvante Therapie
• keine Vortherapie im metastasierten Stadium.

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapie-orientiert, s. Tabelle 2. Wenn möglich, sollte eine Biopsie zur histologischen Bestätigung des Rezidivs, zur aktuellen Analyse von HR- und HER2-Status, und zum Ausschluss eines Zweitmalignoms gewonnen werden.

Neben der kausalen, medikamentösen Therapie haben auch Symptom-orientierte Verfahren einen hohen Stellenwert.


Eine kleine Gruppe von Patientinnen präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild. Im Vordergrund steht bei diesen Patientinnen die medikamentöse Therapie. Die zusätzliche Resektion des Primärtumors hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [38, 39].

**6.1.4.1 HR positives Mammakarzinom, endokrine Therapie bei Fernmetastasen**

Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht die endokrine Therapie an erster Stelle [], siehe Abbildung 5.
Eine Ausnahme ist vitale Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung. Die Remissionsraten der endokrinen Therapie liegen bei 20-30%, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen geringer, die Remissionsdauer ist länger. Bei HER2-positivem Karzinom wird die endokrine Therapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie durchgeführt. Die endokrine Therapie bei Fernmetastasen wird bis zum Progress fortgeführt.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wird durch Anamnese, klinische Untersuchung, Laboranalysen und ggfs. bildgebende Diagnostik etwa alle 4 Wochen überwacht. Das Ansprechen auf die Systemtherapie wird alle 2 bis 3 Monate, d. h. nach jeweils 2-3 Zyklen, mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung geeigneter Laborparameter und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

6.1.4.1.1 Prämenopausal (endokrine Therapie bei Fernmetastasen)

Therapie der Wahl bei der prämenopausalen Patientin ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie oder - selten - die Radiomenolyse), in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progress unter laufender endokriner Therapie ist eine Änderung der eingesetzten Medikation erforderlich. Der Algorithmus für die endokrine Therapie bei Fernmetastasen ist in Abbildung 5 dargestellt.

6.1.4.1.2 Postmenopausal (endokrine Therapie bei Fernmetastasen)

Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin sind steroidale oder nicht-steroidale Aromatasehemmer, siehe Abbildung 5. Tamoxifen oder Fulvestrant sind die Alternativen. Die Differenzialtherapie ist auch abhängig vom Einsatz dieser Substanzen in der adjuvanten Therapie und vom Zeitpunkt des Rezidivs.

6.1.4.2 HER2-positives Mammakarzinom, Anti-HER2-Therapie bei Fernmetastasen

Die gezielte Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem HER2 positivem Mammakarzinom ist in den letzten Jahren durch neue, wirksame Arzneimittel erweitert worden. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Anti-HER2-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom


6.1.4.3 Triple negatives Mammakarzinom


6.1.4.4 Chemotherapie und andere Substanzen bei Fernmetastasen

In der früheren, schematischen Unterteilung der antineoplastisch wirksamen Arzneimittel beim Mammakarzinom wurde Chemotherapie mit zytostatischer Therapie und oft auch mit stärkeren Nebenwirkungen als eine antihormonelle oder eine Anti-HER2-Therapie gleichgesetzt. Diese schematische Abgrenzung ist im Zeitalter neuer Substanzklassen wie Kinaseinhibitoren oder konjugierten Antikörpern, und dem Einsatz von Kombinationstherapie nur noch eingeschränkt verwendbar.

Abbildung 7: Chemotherapie und andere Substanzen bei Fernmetastasen

Symptomlinderung und Remissionen können mit einer Vielzahl von Substanzen und Kombinationen erreicht werden. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie-Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es nicht [40].


Biologische Tests für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignatur oder In-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert und stellen ebenso wie das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen kein Standardverfahren dar.


Bei HER2-positivem Karzinom wird die Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie durchgeführt. siehe Abbildung 6.

Ein Ansatz zur Steigerung der Wirksamkeit und/oder zur Reduktion der Toxizität ist der Einsatz der metronomen Therapie. Daten großer randomisierter Studien zur Definition von Standarddosierungen und Applikationsschemata stehen aus.

6.1.4.5 Erhaltungstherapie


Die Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin (T-DM1), Lapatinib oder Bevacizumab sollte bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen fortgeführt werden.

Die Ganzhirnbestrahlung verbessert die lokale Tumorkontrolle, verschlechtert kognitive Funktionen und hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

6.1.4.6 Palliative Therapie - symptomorientiert


6.1.4.6.1 Knochenmetastasen


Bisphosphonate und Denosumab sind wirksam in der Therapie der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie, Bisphosphonate sind in dieser Indikation zugelassen, siehe Zulassung Mammakarzinom.

6.1.4.6.2 Hirnmetastasen


Bei multiplen Metastasen wird eine Ganzhirnbestrahlung empfohlen.

6.1.4.6.3 Maligner Pleuraerguss


6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Therapiemodalitäten - Operation

Die frühzeitige Operationsplanung, gemeinsam mit der informierten Patientin, hat das gesamte onkologische Therapiekonzept in den letzten Jahrzehnten verändert.

6.2.1.1 Therapiemodalitäten - Brust


Unmittelbare Operationsfolgen sind vor allem Schmerzen, Ödem, Hämatom, Bewegungseinschränkung und Sensibilitätsstörungen. Letztere können über längere Zeit persistieren.

### 6.2.1.2 Therapiemodalitäten - Axilla

Die Änderungen der Indikation zur konventionellen axillären Lymphonodektomie auf Stadien mit klinischem bzw. bildgebend gesichertem Lymphknotenbefall hat zu einer Reduktion der Operationsradikalität bei 70-80% der Patientinnen geführt. Die Axilladissektion führt im Vergleich zur SNLE zu höheren Rate von Wundinfektionen, axillärem Serom, Parästhesien und Lymphödem [41].

### 6.2.2 Bestrahlung

#### 6.2.2.1 Bestrahlung - Brust und Brustwand


#### 6.2.2.1.1 Bestrahlung - Axilla


### 6.2.3 Medikamentöse Therapie

Im Folgenden werden Wirkung und Nebenwirkungen von Arzneimitteln zur medikamentösen Therapie in unterschiedlichen Erkrankungsstadien zusammengefasst. Details des Zulassungsstatus finden sich unter Zulassung Mammakarzinom.
6.2.3.1 Endokrine Therapie

6.2.3.1.1 Anastrozol


6.2.3.1.2 Exemestan


6.2.3.1.3 Fulvestrant

6.2.3.1.4 Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin


6.2.3.1.5 Letrozol


6.2.3.1.6 Tamoxifen


6.2.3.2 Anti-HER2-Therapie

6.2.3.2.1 Lapatinib


6.2.3.2.2 Pertuzumab


6.2.3.2.3 Trastuzumab

mab kann intravenös (Startdosis 8mg/kg KG, Erhaltung 6mg/kg KG) oder subkutan (600mg absolut) appliziert werden, die Wirksamkeit ist etwa gleich.

6.2.3.2.4 Trastuzumab-Emtansin


6.2.3.3 Chemotherapie, Antiangiogenese und gezielte Substanzen (nicht endokrin, nicht anti-HER2, nicht Knochenstoffwechsel-modulierend)

6.2.3.3.1 Anthrazykline / Anthracene


6.2.3.3.2 Bendamustin

6.2.3.3.3 Bevacizumab


6.2.3.3.4 Capecitabin


6.2.3.3.5 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz, gehört aber zum Standard in der adjuvanten und auch primären (neoadjuvanten) Therapie als Kombinationspartner von Anthrazyklinen. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in den gängigen Protokollen der adjuvanten Therapie intravenös appliziert.

6.2.3.3.6 Eribulin

Eribulin ist ein synthetisches Analogon von Halichondrin B, einer ursprünglich aus Meeresschwämmen isolierten, antineoplastisch wirkenden Substanz. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom führte es in der Drittlinientherapie in zwei randomisierten Studien nach Anthrazyklin- und Taxanbehandlung zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber den Vergleichsarmen mit einem Hazard Ratio von 0,80 bzw. 0,81. Die Remissionsraten lagen bei 12%. Das progressionsfreie Überleben war in einer der beiden Zulassungsstudien im Median um 2,4 Monate, in der zweiten Studie nicht signifikant verlängert, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom und Arzneimittel Bewertung. Klinisch relevant ist die Wirksamkeit von Eribulin in der Gruppe der HER2-negativen und insbesondere des triple negativen Mammakarzinoms. Schwere Nebenwirkungen von Eribulin im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der publizierten Zulassungsstudie 305 auftraten, waren Neutopenie (45%), allgemeine Schwäche/Fatigue (9%) und Neuropathie (8%).
6.2.3.3.7 Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor. Es ist zugelassen in Kombination mit Exemestan zur Therapie des metastasierten, ER positiven Mammakarzinoms. In der Zulassungsstudie verlängert Everolimus das progressionsfreie Überleben um 4,6 Monate (Hazard Ratio 0,45). Die Gesamüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie in Kombination mit Exemestan auftraten, waren Stomatitis (8%), Anstieg der gammaGT (7%), Anämie (7%) und Hyperglykämie (5%).

6.2.3.3.8 5-Fluorouracil


6.2.3.3.9 Gemcitabin

In der Monotherapie werden Remissionsraten zwischen <10 und 20%, in der Kombinationstherapie mit Taxanen bis zu 60% erzielt. Nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazykli­nen erreicht die Kombination mit Vinorelbin über 30% Remissionen. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den großen randomisierten Studien auftra­ten, war Neutropenie.

6.2.3.3.10 Platinderivate

6.2.3.3.11 Taxane


6.2.3.3.12 Vinorelbin


6.2.3.4 Modulation des Knochenstoffwechsel

6.2.3.4.1 Clodronat


6.2.3.4.2 Denosumab

Denosumab ist ein spezifisch an den RANK-Liganden bindender, monoklonaler Antikörper. In randomisierten Studien reduziert die vierwöchentliche Gabe von Denosumab in einer Dosierung von 120mg das Risiko für das Auftreten ossärer Komplikationen bei metastasierten Tumoren um 16-18% gegenüber Zoledronat, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Bei postmenopausalen Patientinnen unter adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern führt die zweimal jährliche Gabe von 60mg zu einer signifikanten Reduktion des Risikos klinisch diagnostizierter Frakturen. Denosumab ist auch wirksam in der Therapie der Tumor-assozii-

6.2.3.4.3 Ibandronat


6.2.3.4.4 Pamidronat


6.2.3.4.5 Zoledronat


6.3 Sonderformen

6.3.1 BRCAness

Bei 25-30% der Frauen mit hereditärer Brustkrebsbelastung werden Keimbahnmutationen in den BRCA1- oder 2-Genen nachgewiesen, siehe Kapitel 2.3 Für diese Risikopersonen wurde in Deutschland ein eigenes Früherkennungsprogramm über die gesetzlichen Krankenkassen,


Der Anteil der als medulläre Karzinome klassifizierten Tumore ist bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen mit etwa 9% deutlich erhöht, während invasive lobuläre und tubuläre Karzinome häufiger bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen auftreten.

In der Therapie häufen sich Hinweise auf eine relativ höhere Sensitivität für Platinderivate und für PARP-Inhibitoren. Die Etablierung von therapeutischen Standards ist Gegenstand laufender Studien.

7 Rehabilitation


Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, informiert werden. Die Information sollte frühzeitig, d.h. vor Abschluss einer Strahlen- oder Chemo­therapie, vermittelt werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patientin berücksichtigt werden (Deutschland: §9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.


Sport- und bewegungstherapeutische Elemente haben langfristig einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, das krankheitsspezifische Überleben und die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom.

ebenso wie Informationen und Unterstützung zu Änderungen des Lebensstils (Rauchen, hoher Alkoholkonsum).

Psychoonkologische Begleittherapie erleichtert die Verarbeitung der Krankheitserfahrung. Ein positiver Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben ist nicht gesichert.

In der Schweiz und in Österreich ist die onkologische Rehabilitation im Aufbau.

**8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

**8.2 Nachsorge**


**Tabelle 7: Nachsorge nach kurativer Therapie**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitpunkt (Monate)</th>
<th>3</th>
<th>6</th>
<th>9</th>
<th>12</th>
<th>15</th>
<th>18</th>
<th>21</th>
<th>24</th>
<th>27</th>
<th>30</th>
<th>33</th>
<th>36</th>
<th>42</th>
<th>48</th>
<th>54</th>
<th>60</th>
<th>72</th>
<th>84</th>
<th>96</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ana­­mmese, körperli­­che Untersuchung, Beratung</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>(X)</td>
<td>X</td>
<td>(X)</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Bildge­­bende Diagnostik der Brust¹</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende:
9 Literatur


42. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al.: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I - radiotherapy following breast conserving therapy for invasive


10 Aktive Studien

- www.germanbreastgroup.de
- www.wsg-online.com
- www.aio-portal.de

11 Therapieprotokolle

- Mammakarzinom - medikamentöse Tumortherapie

12 Studienergebnisse

- Mammakarzinom der Frau - Studienergebnisse (Phase III Studien, Metaanalysen)

13 Zulassungsstatus

- Mammakarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten

14 Links

www.frauenselbsthilfe.de

www.dgho.de/gesellschaft/verein/arbeitskreise/onkologische-rehabilitation

www.mamazone.de
15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Stefan Aebi  
Luzerner Kantonsspital  
Departement Medizin  
Medizinische Onkologie  
CH-6000 Luzern 16  
Tel: 0041 41 205-5860  
stefan.aebi@onkologie.ch

Prof. Dr. med. Thomas Decker  
Onkologie Ravensburg  
Elisabethen Str. 19  
88212 Ravensburg  
Tel: 0751 3661970  
Fax: 0751 366197  
decker@onkonet.eu

Prof. Dr. Tanja Fehm  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Frauenklinik  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Tel: 0211 811-7501  
Tanja.Fehm@med.uni-duesseldorf.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil  
Landeskrankenhaus Salzburg  
Universitätsklinik f. Innere Medizin III  
Onkologisches Zentrum  
Müllner Hauptstr. 48  
A-5020 Salzburg  
Tel: 0043 662 4482-2879  
Fax: 0043 662 4482-2898  
r.greil@salk.at
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Universität München Campus Innenstadt
Frauenkliniken Maistr.
Brustzentrum + Onkologische Tagesklinik
Marchionistr. 15
81377 München
Tel: 089 7095-7581
nadia.harbeck@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Barbara Krug
Universitätsklinik Köln
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
Kerpener Str. 62
50931 Köln
Tel: 0221 478 96062
barbara.krug@uk-koeln.de

Dr. med. Friedrich Overkamp
OncoConsult.Hamburg GmbH
Am Kaiserkai 1
20457 Hamburg
Tel: 0172 6117603
overkamp@oncoconsult.hamburg

Prof. Dr. med. Oliver Rick
Klinik Reinhardshöhe
Hämatologie/Onkologie
Quellenstr. 8-12
34537 Bad Wildungen
Tel: 05621 705-154
Fax: 05621 705-450
oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de

Prof. Dr. med. Hellmut Samonigg
Landeskrankenhaus-Universitätskl.Graz
Innere Medizin
Klinische Abt. f. Onkologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
Tel: 0043 316 38513115
hellmut.samonigg@klinikum-graz.at

Prof. Dr. Frederik Wenz
Universitätsmedizin Mannheim
Klinikdirektor - Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4960
frederik.wenz@umm.de
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte