onkopedia

onkopedia leitlinien

Mammakarzinom der Frau

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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 ... 5

2 Grundlagen ... 5

2.1 Definition und Basisinformation ... 5

2.2 Epidemiologie ... 5

2.3 Pathogenese ... 6

2.4 Risikofaktoren ... 6

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 7

3.1 Vorbeugung ... 7

3.1.1 Allgemein ... 7

3.1.2 Chemoprävention ... 7

3.2 Früherkennung ... 7

4 Klinisches Bild ... 8

5 Diagnose ... 9

5.1 Diagnostik ... 9

5.2 Klassifikation ... 9

5.2.1 Anatomische Klassifikation ... 9

5.2.2 Histologischer Grad ... 10

5.2.3 Molekulare Subtypen ... 10

5.2.4 Ki67 ... 11

5.2.5 Genexpressionsanalysen ... 11

6 Therapie ... 12

6.1 Therapiestruktur ... 12

6.1.1 Lokal begrenzt (Stadium I, IIA) ... 12

6.1.1.1 Operation (Stadium I, IIA) ... 14

6.1.1.1.1 Brust (Stadium I, IIA) ... 14

6.1.1.1.2 Axilla (Stadium I, IIA) ... 14

6.1.1.2 Bestrahlung (Stadium I, IIA) ... 15

6.1.1.2.1 Gesamte Brust und Brustwand ... 15

6.1.1.2.2 Tumorbett (Dosiseskalation, Boost) ... 15

6.1.1.2.3 Zeitpunkt der adjuvanten Bestrahlung ... 16

6.1.1.2.4 Teilbestrahlung der Brust (Intraoperative Bestrahlung, IORT) ... 16

6.1.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium I, IIA) ... 16

6.1.1.3.1 HR-positives Mammakarzinom (adjuvante endokrine Therapie) ... 16

6.1.1.3.1.1 Prämenopausal (adjuvante endokrine Therapie) ... 17

6.1.1.3.1.2 Perimenopausal (adjuvante endokrine Therapie) ... 18

6.1.1.3.1.3 Postmenopausal (adjuvante endokrine Therapie) ... 18

6.1.1.3.1.4 Dauer der endokrinen Therapie (adjuvante endokrine Therapie) ... 18

6.1.1.3.2 HER-2 positives Mammakarzinom (adjuvante anti - HER2 Therapie) 18
6.1.1.3.3 Triple negatives Mammakarzinom (adjuvante endokrine Therapie) 19
6.1.1.3.4 Adjuvante Chemotherapie 20
6.1.1.3.4.1 Indikation 20
6.1.1.3.4.2 Therapieprotokolle 22
6.1.1.3.5 Adjuvante Therapie durch Beeinflussung des Knochenstoffwechsels ... 23
6.1.1.3.6 Adjuvante andere Therapie 24
6.1.1.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie 24
6.1.2 Lokal fortgeschritten (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) 24
6.1.2.1 Operation (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) 25
6.1.2.1.1 Brust (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) 25
6.1.2.1.2 Axilla (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) 25
6.1.2.2 Bestrahlung (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) 25
6.1.2.2.1 Gesamte Brust und Brustwand 25
6.1.2.2.2 Regionale Lymphabflusswege 25
6.1.2.2.2.1 axillär 26
6.1.2.2.2.2 weitere Regionen 26
6.1.2.3 Adjuvante medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) .. 26
6.1.2.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIIB, inflammatorisch) .. 26
6.1.3 Lokoregionäres Rezidiv 27
6.1.4 Fernmetastasen 27
6.1.4.1 HR positives Mammakarzinom, endokrine Therapie bei Fernmetastasen .. 29
6.1.4.1.1 Prämenopausal 29
6.1.4.1.2 Postmenopausal 30
6.1.4.2 HER2-positives Mammakarzinom, Anti-HER2-Therapie bei Fernmetastasen .. 31
6.1.4.3 Triple negatives Mammakarzinom 32
6.1.4.4 Chemotherapie und andere Substanzen bei Fernmetastasen 32
6.1.4.5 Erhaltungstherapie 33
6.1.4.6 Palliative Therapie - symptomorientiert 34
6.1.4.6.1 Knochenmetastasen 34
6.1.4.6.2 Hirnmetastasen 34
6.1.4.6.3 Maligner Pleuraerguss 35
6.2 Therapiemodalitäten 35
6.2.1 Therapiemodalitäten - Operation 35
6.2.1.1 Therapiemodalitäten - Brust 35
6.2.1.2 Therapiemodalitäten - Axilla 35
6.2.2 Bestrahlung 35

6.2.2.1 Bestrahlung - Brust und Brustwand ... 35
6.2.2.1.1 Bestrahlung - Axilla ... 36
6.2.3 Medikamentöse Therapie ... 36
6.2.3.1 Endokrine Therapie ... 36
6.2.3.1.1 Anastrozol ... 36
6.2.3.1.2 Exemestan ... 36
6.2.3.1.3 Fulvestrant ... 37
6.2.3.1.4 Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin ... 37
6.2.3.1.5 Letrozol ... 37
6.2.3.1.6 Tamoxifen ... 37
6.2.3.2 Anti-HER2-Therapie ... 38
6.2.3.2.1 Lapatinib ... 38
6.2.3.2.2 Pertuzumab ... 38
6.2.3.2.3 Trastuzumab ... 39
6.2.3.2.4 Trastuzumab Emtansin ... 39
6.2.3.3 Chemotherapie, Antiangiogenese und gezielte Substanzen (nicht endokrin, nicht anti-HER2, nicht Knochenstoffwechsel-modulierend) ... 39
6.2.3.3.1 Anthrazykline / Anthracene ... 39
6.2.3.3.2 Bendamustin ... 40
6.2.3.3.3 Bevacizumab ... 40
6.2.3.3.4 Capecitabin ... 40
6.2.3.3.5 Cyclophosphamid ... 40
6.2.3.3.6 Eribulin ... 40
6.2.3.3.7 Everolimus ... 41
6.2.3.3.8 5-Fluorouracil ... 41
6.2.3.3.9 Gemcitabin ... 41
6.2.3.3.10 Palbociclib ... 41
6.2.3.3.11 Platinderivate ... 42
6.2.3.3.12 Ribociclib ... 42
6.2.3.3.13 Taxane ... 42
6.2.3.3.14 Vinorelbin ... 42
6.2.3.4 Modulation des Knochenstoffwechsel ... 43
6.2.3.4.1 Clodronat ... 43
6.2.3.4.2 Denosumab ... 43
6.2.3.4.3 Ibandronat ... 43
6.2.3.4.4 Pamidronat ... 43
6.2.3.4.5 Zoledronat ... 44
6.3 Sonderformen ... 44
6.3.1 BRCAness ... 44
7 Rehabilitation ... 44

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge **45**
8.2 Nachsorge 45
9 Literatur **46**
10 Aktive Studien **49**
11 Therapieprotokolle **49**
12 Studienergebnisse **49**
13 Zulassungsstatus **49**
14 Links **49**
15 Anschriften der Verfasser **49**
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte **51**

Mammakarzinom der Frau

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der COVID-19-Leitlinie, im Kapitel 6.2.41
ICD-10: C50.-
Stand: Januar 2018

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

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

1 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Durch das Mammographie-Screening wird die tumorspezifische Mortalität gesenkt. Die Prognose der Patientinnen wird vor allem vom Stadium und von der Biologie der Erkrankung bestimmt.

Der Therapieanspruch ist kurativ im lokal begrenzten, im lokal fortgeschrittenen und im lokal rezidivierten Stadium. Die Therapie ist in diesen Krankheitsstadien multimodal. Neben der Operation umfasst sie die Bestrahlung sowie die medikamentöse Therapie mit Einsatz von antihormonell, zytostatisch, gezielt und osteoprotektiv wirksamen Arzneimitteln. Im metastasierten Stadium ist der Therapieanspruch palliativ mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit.

Durch die Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie ist die krebsspezifische Mortalität in den letzten Jahren 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

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasiv duktale Karzinom (nach der neuen Klassifikation als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet), gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom. Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktale Hyperplasie (ADH) sind Präkanzerosen. Thema dieses Kapitels ist das invasive Mammakarzinom der Frau. Das Mammakarzinom des Mannes wird in einem eigenen Kapitel abgehandelt, siehe Mammakarzinom des Mannes.

2.2 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200 geschätzt. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren [1]. In Österreich lag die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2014 bei 5.454 Patientinnen und machte 30% der Krebserkrankungen bei Frauen aus [2]. In der Schweiz wird die Zahl der Neuerkrankten auf 5.250/Jahr geschätzt, entsprechend 32% der

krebserkrankten Frauen [3]. Die Inzidenz war in Deutschland von 1980 bis 2000 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. In Österreich war die Inzidenz bis 1997, in der Schweiz bis 2008 stetig gestiegen. Insgesamt liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zur erkranken, für im Jahre 2008 in Deutschland geborene Mädchen bei 9%, 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 krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [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)
  - 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

Bei Patientinnen ≥35 Jahre mit erhöhtem Erkrankungsrisiko reduziert die Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen über mindestens 5 Jahre die Inzidenz von ER positiven Mammakarzinomen. Bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko führt die Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators Raloxifen oder der Aromatasehemmer Exemestan oder Anastrozol, jeweils über mindestens 5 Jahre, ebenfalls zu einer signifikanten Senkung der Rate von ER positiven Mammakarzinomen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Der individuelle Nutzen hängt vom Risikostatus, dem Alter und vom Risiko für Nebenwirkungen ab [6]. Trotz der statistisch signifikanten Reduktion des Mammakarzinomrisikos wird eine Chemoprävention aufgrund der Nebenwirkungen und des bislang für keine der Substanzen gezeigten Gesamtüberlebensvorteils nur wenigen Frauen angeboten [7].

3.2 Früherkennung

Die Mehrzahl der Mammakarzinome wächst relativ langsam. Nutzen und Risiken der Früherkennung sind ausführlicher in der S3-Leitlinie der AWMF [8], den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [9] und in Früherkennung Mammakarzinom dargestellt.

Randomisierte klinische Studien zum Wert des Screenings asymptomatischer Frauen liegen für die Mammographie vor. In der aktuellen Cochrane-Analyse von methodisch hochwertigen Studien wurde eine Senkung der krebsspezifischen Mortalität um 10% berechnet [10]. Metaanalysen mit Einschluss weiterer Studien berechnen eine Senkung zwischen 19-23%. Insgesamt kann etwa ein Drittel der Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität der letzten Jahrzehnte der mammographischen Früherkennung zugeschrieben werden. Die Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität.

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

Risikogruppe	Untersuchung	Alter (Lebensjahr)	Häufigkeit
alle	Tastuntersuchung durch einen Arzt	ab 30	jährlich[3]
	Mammographie	zwischen 50 und 69	zweijährlich[3]
BRCA2, BRCA2- oder RAD51C Mutation[1]	Tastuntersuchung	ab 25[2]	halbjährlich[3]
	Ultraschall	ab 25[2] bis 70 ab 70	halbjährlich[3] jährlich[3]
	Magnetresonanztomographie	ab 25[2] bis Menopause	jährlich[3]
	Mammographie	ab 40	jährlich
Nach Mediastinalbestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- oder Jugendlichenalter	Tastuntersuchung	ab 25	halbjährlich[3]
	Ultraschall	ab 25 bis Menopause ab Menopause	halbjährlich[3] jährlich[3]
	Magnetresonanztomographie	ab 25 bis Menopause	jährlich[3]
	Mammographie	ab 40	ein- bis zweijährlich
	Übergang in die Regelversorgung (d. h. Mammographie-Screening)	ab 50	zweijährlich[3]

Legende:
[1] Kostenübernahme nur, wenn Untersuchungen an den Zentren des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs durchgeführt werden; [2] 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; [3] 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 Teilnahmerate in Deutschland lag im Jahr 2010 bei 53,7%. Innerhalb der Europäischen Union liegen die Teilnahmeraten zwischen 30 und >80%.

4 Klinisches Bild

Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust wie tastbarer Knoten, Hautveränderung oberhalb des Tumors einschl. der sog. Orangenhaut (peau d‘orange), Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille auf der betroffenen Seite, Rötung und Überwärmung bei inflammatorischem Mammakarzinom. Weitere lokale Symptome sind tastbar vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder Supraklavikularregion. Selten ist das Bild des lokal sehr fortgeschrittenen Karzinoms mit Ausbreitung auf die Brustwand (cancer en cuirasse) und Ulzerationen. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Stadien des Mammakarzinoms. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Symptome aufgrund von Metastasen sind Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung.

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

Untersuchung	Empfehlung	Anmerkung
Röntgen Mammographie bds.	Methode der ersten Wahl[1]	in Abhängigkeit von der Brustdichte ACR
Biopsie (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie)	bei BI-RADS[2] IV oder V	
Sonographie beider Mammae und der Axillae	Methode der ersten Wahl bei Frauen <40 Jahre	bei Frauen ≥40 Jahre komplementär zur Röntgen-Mammographie
Magnetresonanztomographie bds. mit Kontrastmittel	keine Standarduntersuchung	MRT[3] erhöht die Detektionsrate zusätzlicher Läsionen, beeinflusst beim operativen Vorgehen insbesondere die Indikationsstellung zur Mastektomie, verbessert aber die Prognose nicht[4]

Legende:
[1] bei Frauen ≥50 Jahre; [2] BI-RADS - Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology; [3] MRT – Magnetresonanztomographie; [4] siehe Studienergebnisse Mammakarzinom

Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) für Patientinnen mit Tumoren ≥pT2 >pN0 und bei klinischen Symptomen indiziert, siehe Tabelle 3. Fernmetastasen können beim Mammakarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Skelett, Leber und Lunge.

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

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

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms. Der Einsatz der ^{18}FDG-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

Die Klassifikation nach der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM-Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, s. Tabelle 4.

Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

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

5.2.2 Histologischer Grad

Die histopathologische Gradierung ist von prognostischer Bedeutung. Sie erfolgt auf Grund des Systems von Bloom, Richards und Scarff, modifiziert nach Ellis (sogenannter BRE-Score).

5.2.3 Molekulare Subtypen

Auf der Basis von Genexpressionsprofilen können biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden. Die Identifikation dieser Subtypen, in der Regel mittels immunhistochemischer Surrogatparameter, ist prädiktiv für die medikamentöse Therapie in der adjuvanten und in der palliativen Situation, siehe Tabelle 5.

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

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
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	
Basal like		• ER und PgR negativ • HER2 negativ	weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom

Legende:
ER – Östrogenrezeptor, HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Ki67 - PgR – Progesteronrezeptor,

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 Hormonrezeptor (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

Genexpressionsanalysen sind ein relativ neues Instrument in der Diagnostik. Ihr Anwendungsgebiet liegt vor allem in der Risikogruppeneinteilung bei Patientinnen im Status HR positiv, HER2 negativ, pN0-1 und grenzwertiger Indikation für eine adjuvante oder eine neoadjuvante Chemotherapie. Ergebnisse werden in Risiko-Scores zusammengefasst. Zurzeit stehen mehrere kommerzielle Kits zur Verfügung (Breast Cancer Index, EndoPredict, MammaPrint 70, OncotypeDX, Prosigna, u. a.) zur Verfügung. Diese Tests sollten nur eingesetzt werden, wenn die zur Verfügung stehenden klinischen und immunhistochemischen Parameter keine Risikoeinteilung erlauben.

Zahl und Auswahl der untersuchten Gene sind in allen Tests unterschiedlich. Das macht einen direkten Vergleich der Verfahren schwierig. Bei Indikation zur Durchführung einer Genexpressionsanalyse sollte nur ein Test eingesetzt werden, um diskordante Ergebnisse zu vermeiden.

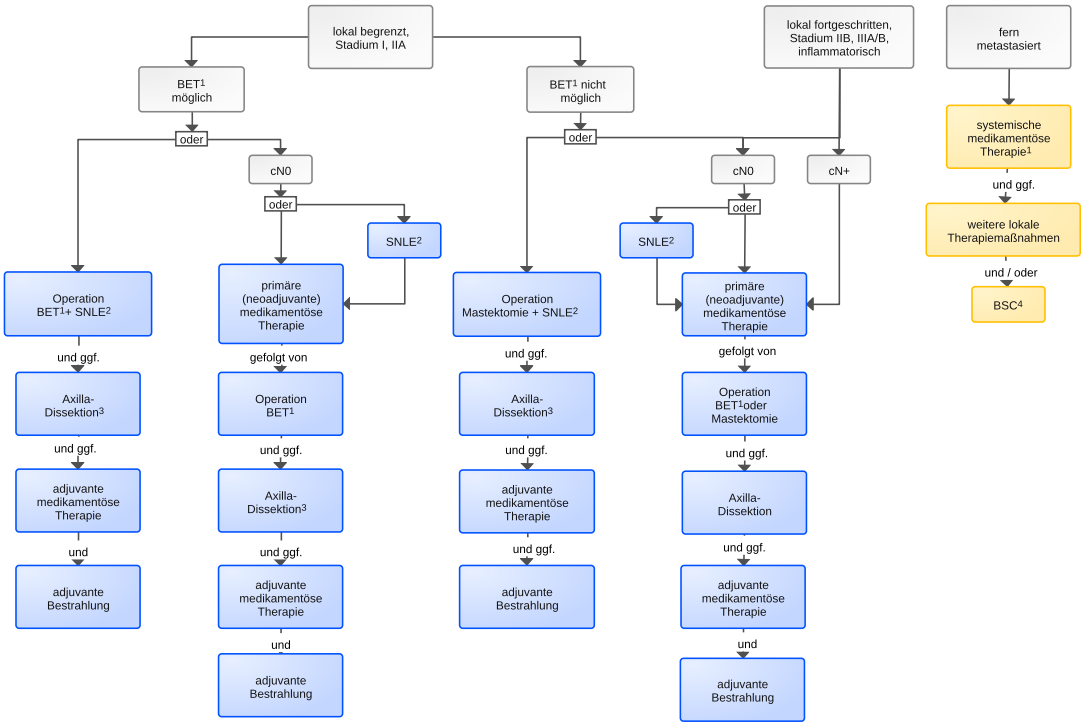
Genexpressionsanalysen sind nicht zu verwechseln mit Genom-Analysen auf der Basis der DNS-Sequenzen in Tumorgewebe oder Keimbahn.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Therapieoptionen beim Mammakarzinom umfassen die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Tumortherapie [8, 9]. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

kurative Therapie; palliative Therapie;

[1]BET - Brusterhaltende Therapie;
[2]SNLE – Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Node Technik);
[3]Eine Axilladissektion ist in dieser Indikation nur selten erforderlich;
[4]BSC - 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. Weiterentwick-

lungen der chirurgischen Technik wie die Skin-Sparing- oder Nipple-Sparing-Mastektomie verbessern das kosmetische Ergebnis und die Akzeptanz seitens der Patientin.

Nach brusterhaltender Operation (BEO) ist eine Bestrahlung zur Reduktion des Rezidivrisikos indiziert. Das Zielvolumen schließt die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand ein, siehe Kapitel 6.1.1.2.1 Die konventionelle Applikation und die hypofraktionierte Bestrahlung sind gleichwertig in Bezug auf die Rezidivrate. Eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbettes (Boost) führt zu einer weiteren Senkung des Lokalrezidivrisikos ohne Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben, siehe Kapitel 6.1.1.2.2 Die alleinige, intraoperative Bestrahlung des Tumorbettes (IORT) ist keine Standardtherapie bei Patientinnen >45 Jahre, sie kann ausgewählten Patientinnen im Alter >70 Jahre mit kleinem Mammakarzinom angeboten werden.

Standard zur Evaluation axillärer Lymphknoten im Stadium cN0 ist die Sentinel-Lymph-Node Technik (SLNE) mit gezielter Entfernung und Untersuchung von präoperativ markierten Lymphknoten [8, 9, 11]. Die SLNE ist in diesem Stadium der Axilladissektion gleichwertig hinsichtlich der lokalen Kontrolle, aber mit einer geringeren Morbidität belastet, Kapitel 6.1.1.1.2 Bei negativem Sentinel-Lymphknoten ist weder eine Axilladissektion noch eine Bestrahlung der Axillaregion indiziert. Auch beim ausschließlichen Nachweis von Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten ist eine Axilladissektion nicht erforderlich.

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. 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.

Die adjuvante medikamentöse Therapie reduziert das Rezidivrisiko und die krebsspezifische Mortalität. Bei Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom wird in allen Stadien eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen, siehe Kapitel 6.1.1.3.1 und Abbildung 2. Der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität, siehe Kapitel 6.1.1.3.2 und Abbildung 3. Bei HER2-positivem Mammakarzinom wird eine ergänzende Therapie mit Trastuzumab empfohlen. Ausnahme können Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einer Tumorgröße <5 mm sein, für die keine ausreichenden Daten zum Wert einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie vorliegen.

Wenn bereits auf der Basis des initialen Stagings eine klare Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht, kann diese medikamentöse Therapie auch primär (neoadjuvant) erfolgen. Der Vorteil dieser Sequenz besteht in der Möglichkeit der „in vivo“-Beobachtung des Tumoransprechens und der Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer brusterhaltenden Therapie. Das Erreichen

einer pathologischen kompletten Remission (pCR) ist ein günstiger prognostischer Parameter, siehe auch Kapitel 6.1.1.4

6.1.1.1 Operation (Stadium I, IIA)

6.1.1.1.1 Brust (Stadium I, IIA)

Ziel der Therapie ist die Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) [8, 13]. Gründe für einen größeren Sicherheitsabstand können Z. n. primärer (neoadjuvanter) Therapie und ein ausgedehntes DCIS sein. Die brusterhaltende Therapie (BET) mit adjuvanter Bestrahlung ist der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) bezüglich des Überlebens gleichwertig [14].

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

- Multizentrizität*
- 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

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

Ob eine Resektion des Primärtumors und ein operatives axilläres Staging bei Patientinnen im Stadium M1 die Prognose verbessert, ist unsicher und kein Standardvorgehen. Die Entscheidung im Einzelfall wird von Art und Ausmaß der Metastasierung, lokalen Faktoren wie z. B. Exulzeration, sowie der Gesamtprognose beeinflusst.

6.1.1.1.2 Axilla (Stadium I, IIA)

Standard zur Evaluation axillärer Lymphknoten bei cN0 ist die Sentinel-Lymph-Node-Technik (SLNE) mit gezielter Entfernung und Untersuchung von präoperativ markierten Lymphknoten [8]. Die SLNE ist in diesem Stadium der Axilladissektion gleichwertig hinsichtlich der lokalen Kontrolle, aber mit einer geringeren Morbidität belastet. Bei negativem Sentinel-Lymphknoten ist eine Axilladissektion nicht indiziert. Sie ist auch bei ein bis zwei positiven Sentinel–Lymphknoten 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

- brusterhaltende Operation mit postoperativer Bestrahlung durch tangentiale Felder geplant
- adäquate adjuvante medikamentöse Tumortherapie

Standard für die Beurteilung der Sentinel-Lymphknoten ist die histologische Untersuchung. 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.

Auch bei primärer (neoadjuvanter) medikamentöser Therapie ist das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie inzwischen etabliert, jedoch der optimale Zeitpunkt (vor oder nach der neoadjuvanten Therapie) unklar. Durch die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach neoadjuvanter Therapie besteht die Chance einer Verringerung positiver Lymphknoten mit der therapeutischen Konsequenz des Stadien-adjustierten Verzichtes auf eine Axilladissektion. Auf der anderen Seite steht das Risiko falsch negativer Befunde. Eine Alternative ist die prätherapeutische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei cN0.

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 krebsspezifische Mortalität von 20,5% auf 17,2% [14]. Für Patientinnen mit N^+-Status wurde eine Senkung der Rezidivrate um 21,2% und der krebsspezifischen Mortalität um 8,5% berechnet, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Auch bei älteren Patientinnen mit niedrigen Risikofaktoren (T1, N0, ER+) senkt die adjuvante Bestrahlung die Rate lokoregionärer 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].

Die Resultate bezüglich der lokalen Rezidivrate, dem krebsspezifischen Überleben und dem kosmetischen Ergebnis sind gleich. Bei der hypofraktionierten Bestrahlung treten die lokalen Nebenwirkungen Ödem, Teleangiektasien und Schrumpfung der Brust seltener auf.

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 krebsspezifi-

sche 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)

Eine Alternative zur postoperativen ist die intraoperative Bestrahlung. Hierbei wird das Tumorbett noch innerhalb der Narkose durch einen speziellen Applikator über 20-45 Minuten mit einer Dosierung von 20 Gy bestrahlt. Vorteil ist eine Reduktion der Strahlenbelastung und eine Verkürzung der Behandlungszeit für die lokale Therapie. Bei Patientinnen >70 Jahre mit unifokalem Karzinom wird durch die alleinige intraoperative Bestrahlung eine niedrigere Rezidivrate erreicht. In randomisierten Studien liegt die lokale Rezidivrate bei Patientinnen >45 Jahren allerdings etwas höher als bei konventioneller, postoperativer Bestrahlung, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. In randomisierten Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben.

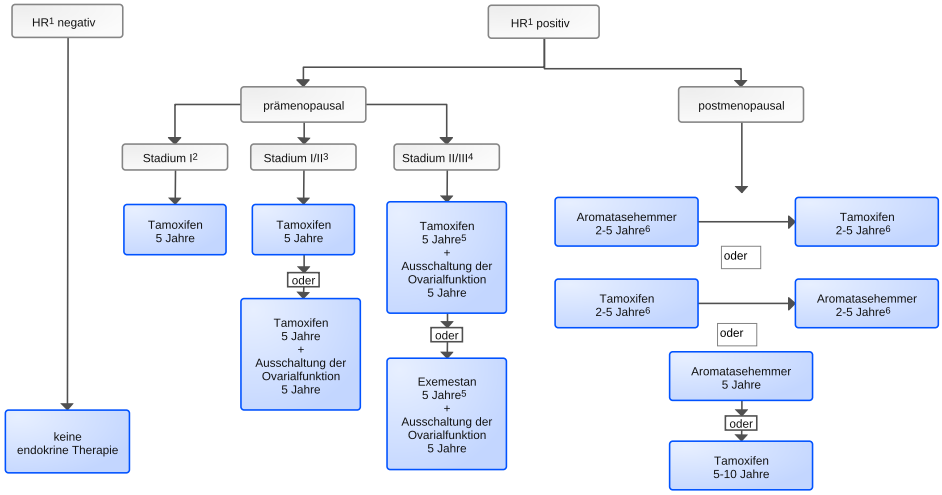
Da Langzeitergebnisse noch ausstehen, ist die Teilbestrahlung der Brust bei jüngeren Patientinnen bisher keine Standardtherapie, sie kann jedoch Patientinnen >70 Jahre mit kleinem Mammakarzinom außerhalb von Studien angeboten werden.

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



Legende:
[1]HR – Hormonrezeptor;
[2]Niedrigrisiko ohne Indikation für (neo)adjuvante Chemotherapie;
[3]erhöhtes Rezidivrisiko, bei dem auch eine (neo)adjuvante Chemotherapie erwogen wird;
[4]Hochrisiko mit Indikation für (neo)adjuvante Chemotherapie;
[5]Tamoxifen über 10 Jahre nach individueller Risikoabschätzung und Verträglichkeit;
[6]sequenzielle Therapie

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, siehe 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

Für die medikamentöse Therapie wird empfohlen

- Tamoxifen über 5 Jahre $\pm$ Ausschaltung der Ovarialfunktion über 5 Jahre

Die Dauer der Tamoxifentherapie kann in Einzelfällen unter Abwägung individueller Risikofaktoren und der Verträglichkeit auf 10 Jahre verlängert werden.

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 Mammakarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war in beiden Armen gleich. Demgegenüber führte die Gabe von Anastrozol+Goserelin über 3 Jahre in der österreichischen ABSCG-12 Studie gegenüber dem Vergleichsarm Tamoxifen+Goserelin zu gleichen Raten beim krankheitsfreien Überleben, aber zu einer niedrigeren Gesamtüberlebensrate [21].

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)

Prämenopausale Patientinnen, die während der Tamoxifen-Therapie in die Postmenopause kommen, können von einer erweiterten adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer profitieren [22]. Das alleinige Ausbleiben der Menstruationsblutung nach Chemotherapie ist nicht als Postmenopause zu werten. Die Absicherung des postmenopausalen Status erfolgt durch wiederholte Hormonbestimmungen.

6.1.1.3.1.3 Postmenopausal (adjuvante endokrine Therapie)

Für die adjuvante endokrine Systemtherapie der postmenopausalen Patientin stehen Tamoxifen und Aromatasehemmer zur Verfügung, siehe Abbildung 2. Tamoxifen über ≥5Jahre führte in der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) bei ER+ Patientinnen zu einer signifikanten Senkung der krebsspezifischen Mortalität um 30% und der Gesamtmortalität um 22%, verglichen mit Patientinnen ohne adjuvante endokrine Systemtherapie [24]. Bei Einsatz als Ersttherapie (upfront) führen Aromatasehemmer in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos und in der Zulassungsstudie zu Letrozol ebenso wie in der Metaanalyse zu einer Senkung der Mortalität.

Bei Hochrisikopatientinnen, z. B. N+, wird die adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer empfohlen, entweder als Monotherapie oder als sequenzielle Therapie mit Wechsel zu Tamoxifen.

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

6.1.1.3.1.4 Dauer der endokrinen Therapie (adjuvante endokrine Therapie)

Der Standard für die Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie orientierte sich bisher an 5 Jahren Tamoxifen. Eine Verlängerung der endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern senkt das Rezidivrisiko. In den Studien ATLAS und aTTOM führte die erweiterte adjuvante Therapie (EAT) mit Tamoxifen über 10 verglichen mit 5 Jahren zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos, der Brustkrebs-spezifischen und der Gesamtmortalität, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

Aktuelle Auswertungen der Studien zum Wert einer Verlängerung der adjuvanten Therapie mit Aromatase-Hemmern auf >5 Jahre gegenüber 5 Jahren zeigen keine durchgehende Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

Eine erweiterte adjuvante, endokrine Tamoxifen-Therapie mit einer Dauer bis zu 10 Jahren sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko, z. B. bei N+ Status, Tumorgröße >2 cm und histologischem Grading G3 [25, 26]. Bei postmenopausalen Patientinnen kann die erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach 5 Jahren Tamoxifen angeboten werden.

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+

- In-situ-Hybridisierung
    - mit 2 Sonden: HER2/Zentromer 17 - Quotient >2
    - mit einer Sonde: >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.

Patientinnen mit HER2-Positivität sollen eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab über ein Jahr erhalten. Ausnahme können Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einer Tumorgröße <5 mm sein, für die keine ausreichenden Daten vorliegen. Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab wurden ausschließlich mit Chemotherapie durchgeführt, entweder kombiniert oder sequenziell. Trastuzumab wird bevorzugt simultan zu Taxanen und sequentiell nach Anthrazyklinen gegeben. Bei älteren Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Anthrazyklin-induzierte Nebenwirkungen oder niedrigem Rezidivrisiko (Tumor <3cm, N0) ist die wöchentliche Behandlung mit Paclitaxel über 12 Gaben eine wirksame Chemotherapie-Alternative. Ob Subgruppen von Patientinnen mit hoher endokriner Sensitivität auch von einer ausschließlichen Kombination endokriner Therapie mit Trastuzumab profitieren, ist nicht geklärt.

Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des Endpunktes „invasives krankheitsfreies Überleben“ (iDFS) (Hazard Ratio 0,81; Differenz iDFS nach 3 Jahren 0,9%; p=0,045). Deutlicher sind die Unterschiede beim Hazard Ratio für nodal-positive Patientinnen (Hazard Ratio 0,77; Differenz iDFS nach 3 Jahren 1,8%; p=0,02) und für Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom (Hazard Ratio 0,76; Differenz iDFS nach 3 Jahren 1,6%; p=0,085), Weitere Informationen finden sich in Zulassung Mammakarzinom.

In der primären (neoadjuvanten) Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.steigert 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]

Histologie		Prognose
invasiv duktal		ungünstig
neuroendokrin		ungünstig
apokrin	**G3**	ungünstig
	G2	intermediär
	G1	günstig
medullär		günstig
adenoidzystisch		günstig

Legende:
G – histologischer Grad (Grade)

Beim invasiv duktalen Karzinom entspricht das triple negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“, siehe Tabelle 5. Diese Patientinnen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Hier ist eine adjuvante oder primäre Chemotherapie indiziert. Für Karzinome mit einem Durchmesser <1cm liegen keine ausreichenden Daten vor.

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. Die AGO empfiehlt eine platinhaltige Chemotherapie beim triple negativen Mammakarzinom in der neoadjuvanten Indikation [9].

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

	gegen Chemotherapie	unklar	für Chemotherapie
prognostisch			
Primärtumor	≤2 cm		
Nodalstatus	N0	1-3 befallene LK	≥ 4 befallene LK
histologischer Grad[1]	G1	G2	G3
Gefäßinfiltration	fehlt		ausgedehnt
prädiktiv und prognostisch			
HR Status[2]	positiv ≥50 %	positiv <50 %	negativ
HER2 Status[3]	negativ	negativ	positiv
molekularer Subtyp[4]	Luminal A		Luminal B
			HER2 enriched
			Basal like (triple negativ)
weitere			
Gen-Signatur[5]	niedriges Rezidivrisiko	intermediäres Rezidivrisiko	hohes Rezidivrisiko
Proliferation (Ki67)[6]	niedrig		hoch
uPA / PAI[7]	niedrig		hoch

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] molekular Subtypen – zur Definition siehe Kapitel 5.2.3;
[5] Genexpressionstest – Auswertung der Transkription Prognose-relevanter Gene, siehe Text Kapitel 5.2.5;
[6] Proliferation - konventionelle Methoden sind der Ki67-Labelling Index und die Auszählung der Mitoserate, siehe Text Kapitel 5.2.4;
[7] uPA / PAI-1 – Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1

Neu ist die Aufnahme von Genexpressionsanalysen in den Algorithmus. Das Ergebnis dieser molekularbiologischen Analyse am Tumormaterial wird in Risiko-Scores ausgedrückt. Retro- und inzwischen auch prospektive Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und einem niedrigen Risikoscore auch ohne Chemotherapie eine sehr gute Prognose haben und deshalb nicht oder nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. Allerdings ist die Datenlage zu den kommerziell erhältlichen Tests unterschiedlich gut. In Deutschland gehört die Kostenübernahme nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen. In der Schweiz werden die Tests nach Rücksprache mit der Krankenversicherung von dieser übernommen. Eine Genexpressionsanalyse kann zur Entscheidungsfindung in diesen Situationen beitragen:

- 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 Chemotherapie ist indiziert bei Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom. Eine Sonderstellung haben seltene Formen wie das typische medulläre Mammakarzinom bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation, das apokrine und das adenoidzystische Mammakarzinom. Diese sind zwar triple negativ, haben aber ein niedriges Metastasierungsrisiko und erfordern Einzellfallentscheidungen.

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

Adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko [28]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. In der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms werden mindestens zwei, häufiger drei Zytostatika kombiniert. Diese können simultan oder sequenziell appliziert werden. Evaluiert ist eine Vielzahl von Kombinationen und Applikationsschemata. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie-Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es z. Zt. nicht [8, 9, 11]. Die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in Mammakarzinom Studienergebnisse zusammengestellt und zeigen:

Anthrazykline

- Anthrazylin-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 / m^2 / Woche und von Epirubicin ≥30 mg / m^2 / 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 Alternative bei Patientinnen mit niedrigerem Rezidivrisiko, z. B. N-, kann die Kombination Docetaxel/Cyclophosphamid sein. Allerdings sind die Studienergebnisse bisher nicht voll publiziert. Dies ist auch eine Option bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen Anthrazykline.
- 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

- Kombinationen von Taxanen und Anthrazyklinen – gleichzeitig oder sequenziell appliziert - sind effektiver als nur Anthrazyklin-haltige Schemata bei Patientinnen mit erhöhtem Rezi-

divrisiko. Der Effekt ist unabhängig von Alter, Menopausenstatus, Zahl der betroffenen Lymphknoten und Hormonrezeptorstatus.

- 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.
- Docetaxel und Paclitaxel haben sich grundsätzlich als gleichwertig erwiesen. In der sequenziellen Therapie nach Anthrazyklin waren die wöchentliche Gabe von Paclitaxel oder die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel wirksamer als die dreiwöchentliche Gabe von Paclitaxel, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Die wöchentliche Gabe von Paclitaxel mit insgesamt 12 Infusionen ist wirksam und gut verträglich, siehe Therapieprotokolle Mammakarzinom.

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 Chemotherapie 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 kalendarische 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

Bisphosphonate und Anti-RANKL-Antikörper reduzieren das Osteoporose–Risiko und haben potenziell auch klinisch relevante, antineoplastische Eigenschaften. Die Ergebnisse randomisierter Studien sind uneinheitlich. In einer aktuellen Metaanalyse war die Gesamtüberlebenszeit durch die adjuvante Bisphosphonattherapie bei postmenopausalen Patientinnen gegenüber den

Placebo-Kontrollen signifikant verbessert, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Aus diesem Grunde sollte die Gabe von Bisphosphonaten zur Prävention von Knochenmetastasen bzw. zur Erlangung eines Überlebensvorteils mit postmenopausalen Patientinnen diskutiert werden [30]. Für Denosumab liegen derzeit keine Daten randomisierter Studien zum Einfluss auf die Prognose im Rahmen einer adjuvanten Therapie vor.

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

Statine werden bei vielen Patienten zur Senkung des Cholesterinspiegels mit dem Ziel der Verminderung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. In retrospektiven Studien und in retrospektiven Analysen prospektiver Studien mit anderen Endpunkten wurden Anhaltspunkte für einen positiven Einfluss von Statinen gefunden. Die Inzidenz primärer Mammakarzinomen war erniedrigt, vor allem aber war bei Erkrankten die Rezidivrate reduziert bzw. die Zeit bis zum Rezidiv verlängert [31]. Ergebnisse prospektiver Studien in der adjuvanten Therapie von Mammakarzinompatienten fehlen.

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%.

Die Therapie ist multimodal. Bei Patientinnen mit HER2-positivem oder triple negativem Mammakarzinom, aber auch bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom und weiteren Risikofaktoren besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Chemotherapie. Diese kann primär (neoadjuvant) oder adjuvant erfolgen und wird bei den prognostisch ungünstigeren, biologischen Formen des triple negativen und des HER2 positiven Mammakarzinoms bevorzugt primär (neoadjuvant) verabreicht. Ein möglicher Vorteil der primären Systemtherapie besteht in der Möglichkeit der „in vivo“-Beobachtung des Tumoransprechens und der Erhöhung der Raten brusterhaltender Therapie. Die Wahl der Arzneimittel und die Intensität der Therapie sind vom Rezidivrisiko und von der Komorbidität abhängig. Das Erreichen einer pathologischen kompletten Remission (pCR) ist ein günstiger prognostischer Parameter, siehe auch Kapitel 6.1.2.4 Bei HR-positiven und bei HER2-positiven Karzinomen wird die Chemotherapie mit gezielter Anti-HER2-Therapie kombiniert und anschließend mit endokriner Therapie vervollständigt. Die Anti-HER2 Therapie beginnt in der Regel gemeinsam mit der taxanhaltigen Chemotherapie, die endokrine Therapie wird im Anschluss an die Chemotherapie gegeben. Nachteil der primären Chemotherapie bei cN+ ist die eingeschränkte Bewertung des Befalls axillärer Lymphknoten in der SLNE-Technik bei posttherapeutischem Einsatz.

Bei der Operation wird eine brusterhaltende Therapie (BET) mit adjuvanter Bestrahlung angestrebt, siehe Kapitel 6.1.1.1 Falls nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht, wird die Operation als modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt. Standard zur Evaluation axillärer Lymphknoten bei cN0 ist die Sentinel-Lymph-Node-Technik (SLNE) mit gezielter Entfernung und Untersuchung von präoperativ markierten Lymphknoten [8, 9]. Bei makroskopischem Lymphknotenbefall oder bei Versagen der Sentinel-Lymph-Node-Technik ist eine Axilladissektion indiziert. Ausnahme ist der Befall von 2 bei drei entnommenen Sentinel-Lymphknoten und brusterhaltender Therapie mit geplanter Tangentialfeldbestrahlung. Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege wird empfohlen bei positiven axillären Lymphknoten, bei Resttumor in der Axilla und bei eindeutigem, klinischem Befall, wenn keine Axilladissektion durchgeführt wurde. Abhängig vom Sitz des Primärtumors kann auch die Bestrahlung anderer, benachbarter Lymphknotenregionen sinnvoll sein.

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)

Für die operativen Maßnahmen gelten dieselben Empfehlungen wie in Kapitel 6.1.1.1.1 mit Ausnahme der Empfehlung zum Verzicht auf eine Axilladissektion bei wenigen positiven Sentinellymphknoten und bei Zustand nach adjuvanter Therapie. Zu einem an die ACOSOG Z0011-Studie angelehnten Verfahren gibt es im Zusammenhang mit neoadjuvanter Therapie keine Daten. Die Rate von Axilladissektionen ist allerdings niedriger.

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 6.1.1.1.2 – 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 Hämangiosis, pT2 >3 cm, Infiltration der Pektoralisfaszie, R1/R2-Situation) ist der Nutzen einer Bestrahlung nachweisbar [32, 33].

6.1.2.2.2 Regionale Lymphabflusswege

Die Bestrahlung regionaler Lymphabflusswege kann die Rezidivrate senken und das krankheitsfreie Überleben verbessern, ist aber mit einem erhöhten Risiko für belastende Langzeittoxizität 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].

6.1.2.2.2.1 axillär

Eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten wird empfohlen bei

- positiven axillären Lymphknoten, nach Axilladissektion
- Resttumor der Axilla
- eindeutigem klinischen Befall, wenn keine Axilladissektion 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

6.1.2.2.2.2 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, IIIB, inflammatorisch)

Für die adjuvante medikamentöse Therapie gelten dieselben Empfehlungen wie in Kapitel 6.1.1.3.1 (endokrine Therapie), Kapitel 6.1.1.3.2 (Anti-HER2-Therapie), Kapitel 6.1.1.3.3 (triple negatives Mammakarzinom), Kapitel 6.1.1.3.4 (Chemotherapie) und Kapitel 6.1.1.3.5 (Beeinflussung des Knochenstoffwechsels).

6.1.2.4 Primäre (neoadjuvante, präoperative) medikamentöse Therapie (Stadium IIB, IIIA, IIIB, 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, wenn dieselbe Therapie auch postoperativ indiziert wäre
- Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, die aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert wäre.

Bei Vorliegen einer triple negativen oder HER2-positiven Tumorbiologie ist das Erreichen einer pathohistologisch kompletten Remission (pCR) mit verbesserten Überlebenchancen verbunden. In randomisierten Studien sind krankheitsfreie und Gesamtüberlebenszeit nach primärer oder adjuvanter medikamentöser Therapie gleich, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Bei Patientinnen mit fehlender Hormonsensitivität können pathohistologische Komplettremissionen (pCR) des Primärtumors von >50% erzielt werden. Die eingesetzten Schemata entsprechen

denen der adjuvanten Therapie mit Applikation von Anthrazyklinen und Taxanen über eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Wochen.

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. Die doppelte Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab erhöht die Rate pathohistologisch kompletter Remissionen, verbessert aber nicht die krankheitsfreie Überlebensrate, Studienergebnisse Mammakarzinom und sollte beim Vorliegen von Risikofaktoren überlegt werden.

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.

Unter einer primären (neoadjuvanten) Therapie sind engmaschige Kontrollen einschl. bildgebender Untersuchung des Tumors erforderlich. Ggfs. muss bei kleinen Tumoren eine Clipmarkierung erfolgen, um auch bei pCR das Tumorbett sicher operativ entfernen zu können. Primäre Option bei einer Progression ist die frühzeitige Operation.

6.1.3 Lokoregionäres Rezidiv

Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive liegt bei 5-10% innerhalb von 10 Jahren nach brusterhaltender Operation (BET) und Bestrahlung, etwas niedriger nach Mastektomie. Bei etwa 90% entstehen sie in der Brust (In-Brust-Rezidiv), seltener an der Thoraxwand oder in der Axilla. Der Therapieanspruch beim lokoregionären Rezidiv ist kurativ, sofern keine simultanen Fernmetastasen entdeckt werden, s. Abbildung 4. Die prognostischen Faktoren entsprechen denen bei Primärtumoren. Ein zusätzlicher negativer Faktor ist ein kurzes Intervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Primäres Ziel ist die lokale Kontrolle durch Operation und / oder Bestrahlung. Es gibt nur wenige Studien zum Wert einer medikamentösen Tumortherapie in der Sekundärprophylaxe. Die adjuvante Therapie mit Tamoxifen bei Patientinnen mit HR positivem Karzinom und einem Intervall >12 Monate nach Ersttherapie verhindert vor allem das Auftreten weiterer Lokalrezidive, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Eine adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens.

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.

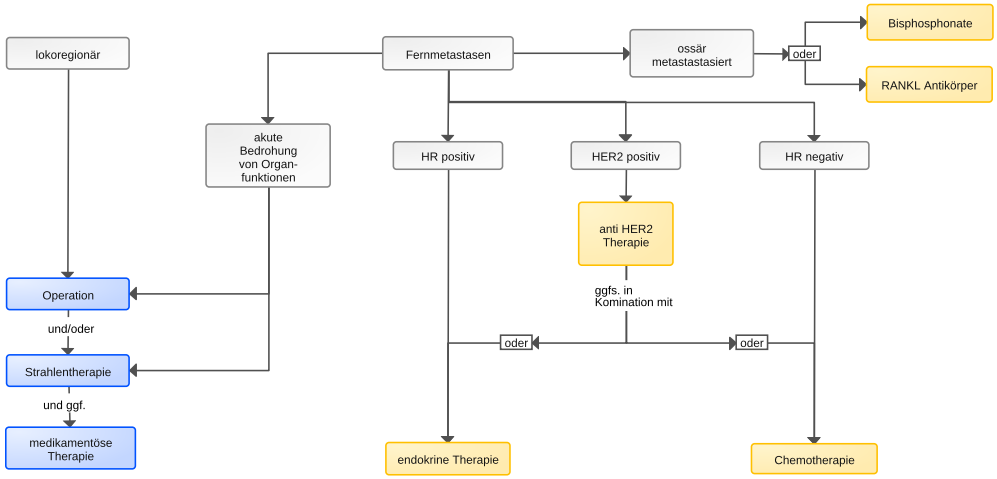
Mit einer überdurchschnittlichen Lebenserwartung sind assoziiert:

- guter AZ
- ausschließlicher Befall von Skelett, Lymphknoten, Haut
- HR-Positivität
- 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.

Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung bestimmt. Ein Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv und bei Fernmetastasierung



Legende:
[1] HR – Hormonrezeptor;
[2] HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2-positiv - HER2-Überexpression / HER2-Genamplifikation

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

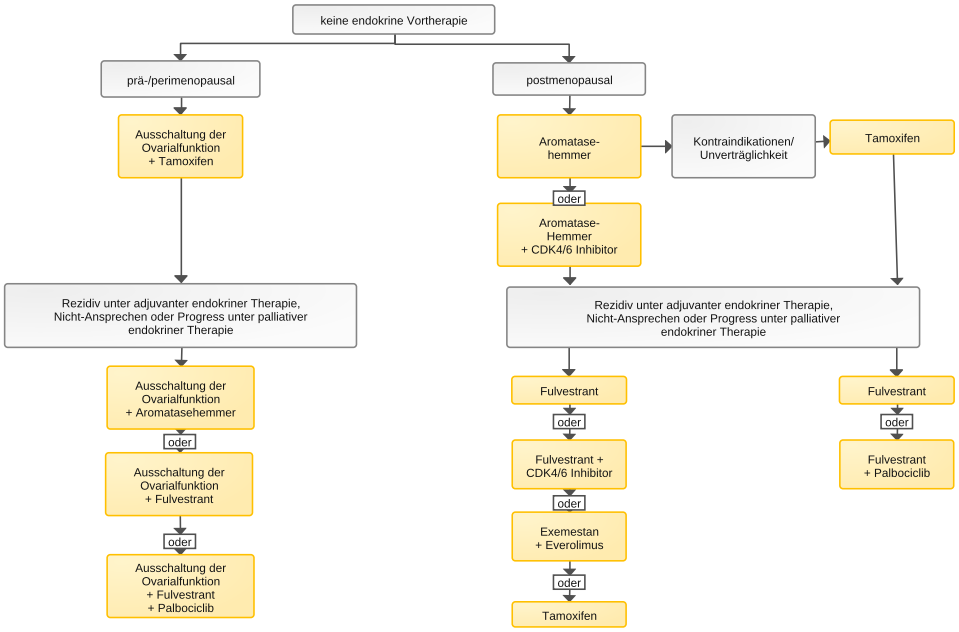
Bei Patientinnen mit Befall eines einzigen Organs (z. B. Leber, Lunge, Gehirn, Sternum) können durch Lokaltherapie (Operation, Bestrahlung o.ä.) und medikamentöse Therapie überdurchschnittlich gute 5-Jahresüberlebensraten erreicht werden. Randomisierte Studien zum langfristigen, onkologischen Wert der Lokaltherapie stehen aus. Es wird empfohlen, die Behandlung bei diesen Patientinnen zunächst medikamentös zu beginnen, bevor zusätzlich lokale Maßnahmen eingesetzt werden.

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 endokrin-basierte Therapie an erster Stelle [40], siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom



Eine Ausnahme ist vitale Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung. In dieser Situation bleibt die Rolle der endokrinen Therapie in der Kombination mit CDK 4/6 Inhibitoren im Vergleich zur Chemotherapie unklar. 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

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.

Alternative zu Tamoxifen bei endokrin vorbehandelten Patientinnen oder beim Auftreten belastender Nebenwirkungen ist eine antihormonelle Therapie mit dem Östrogenrezeptorantagonist Fulvestrant.

Die endokrine Therapie kann zusätzlich mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden. Die aktuellen Daten zeigen:

- Palbociclib führt in einer Subgruppe der Zulassungsstudie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,42; Median 6,4 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit und nicht zur Steigerung der Remissionsrate.
- Ribociclib führt in einer randomisierten Studie bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit GnRH-Analoga und entweder Tamoxifen oder einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,553; Median 10,8 Monate), und hat positiven Einfluss auf Schmerzsymptomatik und Lebensqualität, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert.

6.1.4.1.2 Postmenopausal

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 abhängig vom Einsatz dieser Substanzen in der adjuvanten Therapie, vom Zeitpunkt des Rezidivs und von der Verträglichkeit bei vorherigem Einsatz.

Eine Erweiterung der Therapieoptionen ist die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen. Nach Therapieversagen unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer führt die Kombination von Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit gegenüber einer Exemestan-Monotherapie.

Eine neue Substanzklasse sind die CDK4/6-Inhibitoren. Sie hemmen die Zellteilung, wirken synergistisch mit anderen Inhibitoren und können die Entstehung von Resistenzen gegenüber antihormoneller Therapie verzögern. Die aktuellen Daten aus diesem sehr aktiven Forschungsfeld können so zusammengefasst werden:

- Palbociclib führt bei der postmenopausalen Patientin in der Erstlinientherapie in Kombination mit Letrozol zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,58; Median 10,3 Monate) und in der Zweitlinientherapie in Kombination mit Fulvestrant (Hazard Ratio 0,42; Median 6,4 Monate), bei der prämenopausalen Patientin ergänzt mit GnRH-Analogon. Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Palbociclib nicht verlängert, die Daten sind noch unreif. Hauptnebenwirkung ist eine Neutropenie Grad 3/4 bei etwa 65% der Patientinnen.
- Ribociclib führt bei der postmenopausalen Patientin in der Erstlinientherapie in Kombination mit Letrozol zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,56; Median 9 Monate). Hauptnebenwirkung ist eine Neutropenie Grad 3/4 bei etwa 60% der Patientinnen. Die Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie wird durch Palbociclib nicht verlängert, die Daten sind noch unreif.
- Ribociclib führt in Kombination mit einem GnRH-Analogon und Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei der prämenopausalen Patientin zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,54, Median 10,8 Monate). Hauptnebenwirkungen sind eine Neutropenie Grad 3/4 bei etwa 60% der Patientinnen. Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Ribociclib nicht verlängert, die Daten sind noch unreif.
- Abemaciclib führt in Kombination mit Letrozol bei der postmenopausalen Patientin zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,54) und in Kombination mit Fulvestrant (Hazard Ratio 0,55; Median 7,1 Monate), bei der prämeno-

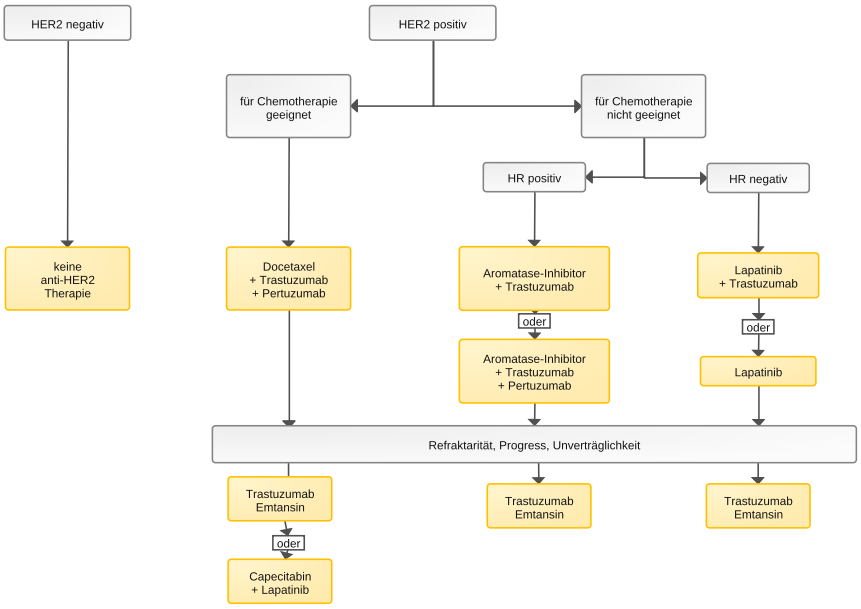
pausalen Patientin ergänzt mit GnRH-Analogon. Hauptnebenwirkungen sind eine Neutropenie Grad 3/4 bei etwa 20% und eine Diarrhoe Grad 3/4 bei etwa 10% der Patientinnen. Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Abemaciclib nicht verlängert, die Daten sind noch unreif.

Weitere Informationen finden sich in Studienergebnisse Mammakarzinom und Zulassung Mammakarzinom.

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



Der monoklonale Antikörper Trastuzumab ist eine wirksame Substanz bei HER2-positiven Patientinnen mit Remissionsraten von 20%. In Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin und Platinderivaten werden Remissionsraten von >50% mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie-Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden.

Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper, der an ein anderes Epitop als Trastuzumab bindet. Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Trastuzumab/Docetaxel führte zu Remissionsraten von 80% sowie einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

Eine Erweiterung des Trastuzumab-Konzeptes ist die chemische Verlinkung des Antikörpers mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz. In einer randomisierten Phase III-Studie war Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei vorbehandelten Patientinnen dem Vergleichsarm Lapatinib/Capecitabin überlegen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

Lapatinib wird oral appliziert. Es ist wirksam bei Trastuzumab-vorbehandelten Patientinnen in Kombination mit Capecitabin. Trastuzumab und Lapatinib sind auch wirksam in Kombination mit Aromatasehemmern bei Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom. Bei Patientinnen

mit HR-negativem Mammakarzinom und Progress unter Trastuzumab ist die Kombination von Lapatinib plus Trastuzumab wirksamer als eine Lapatinib-Monotherapie.

6.1.4.3 Triple negatives Mammakarzinom

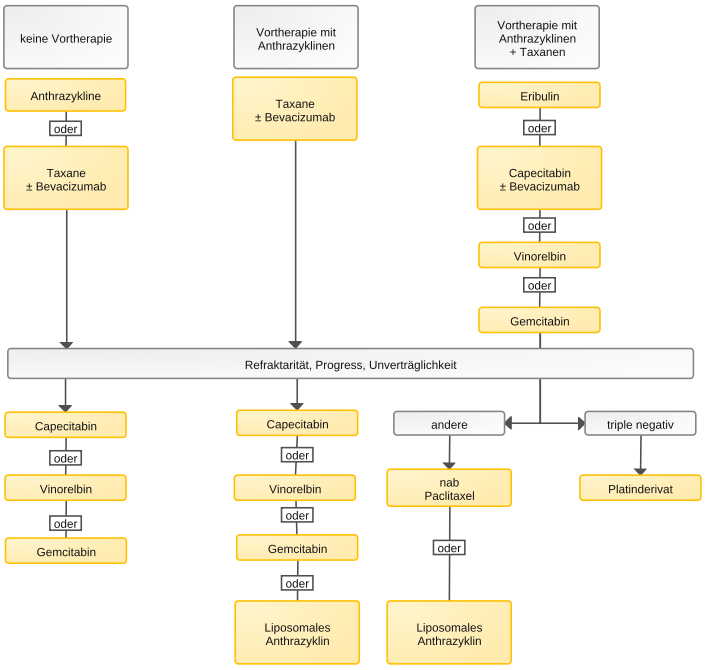
Die Heterogenität des triple negativen Mammakarzinoms zeigt sich auch bei Fernmetastasen. Neben der Biologie der Erkrankung sind die Art der Metastasierung und der Krankheitsprogress relevant für die Differenzialtherapie. Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene, siehe auch Kapitel 6.3.1 Bei diesen Patientinnen wird auch der Nutzen von PARP-Inhibitoren im Rahmen von Phase III-Studien getestet.

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.

Chemotherapie ist effektiv beim metastasierten Mammakarzinom. Der Einsatz ist abhängig von der Erkrankungssituation, der Biologie des Mammakarzinoms, vom Therapieziel und von der Komorbidität. siehe Abbildung 4 und Abbildung 7.

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].

Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Einzelsubstanzen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Sie können die Überlebenszeit sowohl in der Mono- als auch in Kombinationstherapien verlängern, und sollten frühzeitig eingesetzt werden. Die Zahl sinnvoller Therapien ist neben der Chemosensitivität vom biologischen Subtyp des Tumors, der Verträglichkeit, der kumulativen Toxizität und von der Zahl der verfügbaren Substanzen abhängig.

Der Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen bei Fernmetastasen ist auch sinnvoll, wenn nach Anthrazyklin- und/oder Taxan-enthaltender adjuvanter Chemotherapie ein Rezidiv auftritt. Ein Zeitrahmen zur Definition eines Anthrazyklin- oder Taxan-refraktären Rezidivs nach adjuvanter Therapie ist nicht festgelegt.

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 oder der zirkulierenden, freien tumorspezifischen DNS kein Standardverfahren dar.

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.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wird durch Anamnese, klinische Untersuchung, Laboranalysen und ggfs. bildgebende Diagnostik bei jedem Therapiezyklus überwacht. Das Ansprechen auf die Systemtherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung geeigneter Laborparameter und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert. Bei Patientinnen mit ausgedehnter und/oder rasch progredienter Metastasierung und bei Patientinnen mit ausgeprägter lokaler Symptomatik können engmaschigere Kontrollen indiziert sein.

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

Die Kombinationstherapie von Zytostatika führt zu höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben. In einigen Studien konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden, vor allem in Studien ohne Crossover-Design. Die Kombinationstherapie ist mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum ist eine Monotherapie sinnvoll [8, 9, 40]. Bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden. Eine Alternative zur Kombinationschemotherapie ist die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika. Regime für die Kombinationstherapie sind in Therapieprotokolle Mammakarziom zusammengestellt.

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

Realistisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist eine Remission mit Symptomlinderung und eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Dagegen müssen die Nebenwirkungen und die Belastung durch die Behandlung abgewogen werden. Die endokrine Therapie bei Fernmetastasen wird bis zum Progress fortgeführt. Auch die Chemotherapie kann bis zum Progress durchgeführt werden. Für eine Erhaltungschemotherapie wurde in Einzelstudien kein konsistenter Gewinn nachgewiesen, in einer Meta-Analyse von 2011 allerdings eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,91.

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

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden einschl. der Betreuung des sozialen Umfelds. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf.

6.1.4.6.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patientinnen mit Knochenmetastasen stehen lokale und medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression. Myelon- und Nervenkompression sind Notfälle, die einer sofortigen interdisziplinären Therapie bedürfen.

Medikamentöse Maßnahmen sind die kausale Therapie sowie die supportive Therapie mit Bisphosphonaten (Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat) oder dem Anti-RANKL-Antikörper Denosumab. Bisphosphonate oder Denosumab reduzieren das Risiko von skelettbezogenen Komplikationen. In einer randomisierten Studie führte Denosumab im Vergleich mit Zoledronat zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Komplikationen (Hazard Ratio 0,82), siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit wurden dadurch nicht beeinflusst.

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

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Glukokortikosteroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei einer isolierten Hirnmetastase ist eine lokale Therapie mit Operation oder stereotaktischer Bestrahlung sinnvoll. Eine anschließende Ganzhirnbestrahlung verbessert die lokale Tumorkontrolle, verschlechtert kognitive Funktionen und hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Sie sollte begrenzt werden auf Patientinnen, bei denen die zerebrale Metastasierung die wahrscheinlich lebenszeitbegrenzende Manifestation des Mammakarzinoms ist.

Bei multiplen Metastasen wird eine Ganzhirnbestrahlung empfohlen.

6.1.4.6.3 Maligner Pleuraerguss

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien und insgesamt 1499 Patienten mit malignem Pleuraerguss hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert. Eine ausführlichere Darstellung der verschiedenen Substanzen und Zugangswege findet sich in der Leitlinie Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom nichtkleinzellig (NSCLC).

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

Die brusterhaltende Therapie kann bei der Mehrzahl der Patientinnen durchgeführt werden, insbesondere bei lokal begrenzten Stadien. Als Standard wird bei der Zertifizierung von Brustzentren eine Quote von 70% Brust-erhaltender Therapien bei erstdiagnostizierten Patientinnen gefordert. In der Regel führt die BET im Vergleich mit der Mastektomie zu besseren kosmetischen Ergebnissen und führt einer geringeren Beeinträchtigung des eigenen Körperbildes, der Selbstwahrnehmung und der Sexualität. Rekonstruktive Maßnahmen sind oft nicht erforderlich oder weniger eingreifend.

Die Möglichkeiten der plastischen Rekonstruktion nach Mastektomie sind vielfältig [8, 9]. Sie kann unmittelbar bei der Tumoroperation oder später durchgeführt werden. Der Zeitpunkt ist auch abhängig von der Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie. Zur Rekonstruktion werden körpereigenes Gewebe oder Implantate verwendet. Aus kosmetischen Gründen kann auch eine plastische Operation der kontralateralen Brust indiziert sein.

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 Raten von Wundinfektionen, axillärem Serom, Parästhesien und Lymphödem [41].

6.2.2 Bestrahlung

6.2.2.1 Bestrahlung - Brust und Brustwand

Standard ist die Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger unter Verwendung adäquater Programme zur weitestgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. Häufige, akute Nebenwirkungen der Bestrahlung der Brust nach BET sind Schwellung, Rötung, Missempfindungen, Schmerzen in Arm und Schulter, Schwellung von Arm und Hand der betroffenen Seite und Bewegungseinschränkungen. Strahlenpneumonitis tritt bei 1-1,5% der Patientinnen auf. Belastende Langzeittoxizität sind Hautveränderungen, chronische Schmerzen, ein erhöhtes Risiko für

kardiovaskuläre Komplikationen bei Bestrahlung der linken Thoraxseite, und ein etwas erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien [32, 42].

6.2.2.1.1 Bestrahlung - Axilla

Hauptrisiko ist ein chronisches Lymphödem von Arm und Hand der betroffenen Seite. Das Risiko steigt bei Kombination von Axilladissektion und axillärer Bestrahlung. Chronische Lymphödeme sind in den letzten Jahren deutlich seltener geworden. Weitere Langzeitnebenwirkungen sind eingeschränkte Beweglichkeit der Schulter, Kraftminderung des betroffenen Arms und Par- oder Hypästhesien.

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

Anastrozol ist ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer (AI). Anastrozol ist wirksam in der primären, adjuvanten und palliativen Therapie sowie in der Prävention. In der adjuvanten Therapie sind Anastrozol und Exemestan im direkten Vergleich gleichwertig, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Remissionsraten in der palliativen Therapie liegen bei 30% in der Erstlinien-, bei 10-15% in der Zweitlinientherapie. Bei Progress unter der Therapie mit einem nicht-steroidalem Aromatasehemmer sind Fulvestrant oder Exemestan gleichwertig, die Kombination von Anastrozol mit Fulvestrant verbessert die Prognose nicht. Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatase-Hemmern sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau und Frakturen verhindern [30, 43].

6.2.3.1.2 Exemestan

Exemestan ist ein steroidaler Aromatasehemmer (AI). Exemestan ist wirksam in der primären, adjuvanten und palliativen Therapie sowie in der Prävention. In der adjuvanten Therapie sind Anastrozol und Exemestan im direkten Vergleich gleichwertig, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatasehemmern sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

6.2.3.1.3 Fulvestrant

Fulvestrant ist ein Antiöstrogen, das mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor (ER) bindet und sowohl diesen Rezeptor als auch den Progesteronrezeptor herunterreguliert. Bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, metastasiertem Mammakarzinom führt es in der Erstlinientherapie gegenüber Anastrozol zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 2,8 Monate; Hazard Ratio 0,8), siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. In der Zweitlinientherapie nach Antiöstrogenen werden objektive Remissionsraten von 10% erzielt. Die Wirkung ist Dosis-abhängig. Die Dosierung von 500 mg führt im Vergleich mit 250 mg zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patientinnen auftraten, waren allgemeine Schwäche, Übelkeit, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und Schmerzen. Fulvestrant wird monatlich intramuskulär injiziert.

6.2.3.1.4 Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin

Diese Substanzen gehören zu den GnRH-Analoga. Sie sind wirksam in der primären (neoadjuvanten), der adjuvanten und der palliativen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen. Goserelin blockt die Produktion von Sexualhormonen auf der Regulationsebene und ist eine der Methoden zur Ausschaltung der hormonellen Ovarialfunktion. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen sind Schwitzen, trockene Vaginalschleimhaut, Veränderung der Libido und Stimmungsschwankungen. GnRH-Analoga werden subkutan oder intramuskulär als Implantat oder flüssiges Depot appliziert.

6.2.3.1.5 Letrozol

Letrozol ist ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer. Letrozol ist wirksam in der primären, adjuvanten und palliativen Therapie. Indirekte Vergleiche deuten auf gleiche Wirksamkeit wie Anastrozol und Exemestan hin. In der palliativen Erstlinientherapie werden Remissionsraten von 30%, in der Zweitlinientherapie von über 20% erzielt. Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatasehemmern sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

6.2.3.1.6 Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Es wird im Körper über den Cytochrom P450-Weg zum wirksamen Metaboliten umgewandelt. Genetische Polymorphismen u. a. des Enzyms CYP2D6 können zu niedrigeren Endoxifenspiegeln führen. Die Bedeutung dieser Beobachtungen ist unklar. Während einige Metaanalysen einen Zusammenhang von bestimmten Genvarianten mit einem höheren Rezidivrisiko zeigen, können Analysen großer Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen [44, 45]. Ebenso fehlen Studien zur therapeutischen Implikation des Nachweises von *CYP2D6*-Varianten Relevanz, z. B. bezüglich einer Erhöhung der Tamoxifendosis oder des alternativen Einsatzes von Aromatasehemmern bei postmenopausalen Patientinnen.

Beim Mammakarzinom ist Tamoxifen wirksam in der Prävention, in der adjuvanten Situation zur Rezidivpropylaxe und palliativ. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen sind leichte Übelkeit, Flüssigkeitsretention und Hitzewallungen. Kritische, schwere Nebenwirkungen sind venöse Thrombembolien, Veränderung der Endometriumschleimhaut bis zur Entstehung eines Endometriumkarzinoms und Reduktion der Knochendichte bei prämenopausalen Patientinnen. Bei postmenopausalen Patientinnen steigert Tamoxifen die Knochendichte.

6.2.3.2 Anti-HER2-Therapie

6.2.3.2.1 Lapatinib

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR. Seine Wirksamkeit wurde bisher in der palliativen und in der primären Therapiesituation nachgewiesen. In der primären Therapiesituation sind die Remissionsraten nicht höher als bei Therapie mit Trastuzumab, auch die Kombination mit Trastuzumab führt nicht zu einer Verlängerung des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Für die adjuvante Therapie ist Lapatinib nicht zugelassen. Die Remissionsraten der Monotherapie im metastasierten Stadium liegen bei 15–20 %, deutlicher höher in Kombination mit Chemotherapie, Aromatasehemmer oder Trastuzumab. In der Zweit- und Drittlinientherapie ist die Kombination von Lapatinib/Capecitabin weniger wirksam als die Therapie mit Trastuzumab Emtansin. Die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin ist auch wirksam bei zerebralen Metastasen. Charakteristische Nebenwirkung von Lapatinib ist ein Hautexanthem (Rash). Schwere Nebenwirkungen sind selten, in verschiedenen Kombinationstherapien sind Diarrhoen Grad 3/4 aufgetreten. Kritisch ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion bis zur manifesten Herzinsuffizienz.

6.2.3.2.2 Pertuzumab

Pertuzumab ist ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper. Er bindet an die Subdomäne II des extrazellulären Anteils von HER2 und verhindert die Dimerisierung mit anderen HER-Rezeptoren. In der adjuvanten Situation führt die duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des Endpunktes „invasives krankheitsfreies Überleben“ (iDFS) (Hazard Ratio 0,81; Differenz iDFS nach 3 Jahren 0,9%; p=0,045). Die klinische Relevanz für die Gesamtpopulation ist jedoch nicht eindeutig, der Einsatz von Pertuzumab sollte sorgfältig im Zusammenhang mit tumorbedingten Risikofaktoren abgewogen werden. Der Zusatz von Pertuzumab zur neoadjuvanten Therapie mit einem Taxan und Trastuzumab erhöht die Wahrscheinlichkeit der pathohistologischen, kompletten Remission in Brust und Lymphknoten. Die krankheitsfreie Überlebensrate wurde durch Pertuzumab nicht erhöht, allerdings war der Stichprobenumfang der Zulassungsstudie niedrig, siehe Arzneimittel Bewertung Pertuzumab. Bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom führte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel zu höheren Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu weniger Todesfällen als die Zweifachkombination Trastuzumab/Docetaxel im Kontrollarm, siehe Arzneimittel Bewertung Pertuzumab. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die im Pertuzumab-Arm um mindestens 5% häufiger auftraten, waren febrile Neutropenie und Diarrhoe. Weitere Informationen finden sich in Zulassung Mammakarzinom.

6.2.3.2.3 Trastuzumab

Trastuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-Überexpression oder –Genamplifikation zugelassen wurde. Er ist wirksam in der primären (neoadjuvanten), der adjuvanten und in der palliativen Situation. Die Remissionsraten der Monotherapie im metastasierten Stadium liegen bei 19 – 26%, in Kombination mit Chemotherapie und in der Dreifachkombination mit Docetaxel und Pertuzumab deutlich höher. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind selten. Kritisch ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion bis zur manifesten Herzinsuffizienz. Diese tritt gehäuft bei Patientinnen mit vorbestehender kardialer Erkrankung und bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Anthrazyklinen auf. Trastuzumab 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

Trastuzumab Emtansin gehört zu den Antikörper-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird durch den monoklonalen Antikörper Trastuzumab bestimmt. In der Zweit- und Drittlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom führte Trastuzumab Emtansin zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 5,8 Monate gegenüber Lapatinib/Capecitabin, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 3,2 Monate und zu einer Remissionsrate von 43,6%, siehe Arzneimittel Bewertung Trastuzumab Emtansin. Einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten auftrat, war eine Thrombozytopenie (12,9%).

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

6.2.3.3.1 Anthrazykline / Anthracene

Zu dieser Gruppe gehören Doxorubicin, Epirubicin, liposomales Doxorubicin und Mitoxantron. Sie gehören zu den wirksamsten Zytostatika beim metastasierten Mammakarzinom. Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht-vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 35 und 40%. Anthrazykline sind indiziert bei Patientinnen ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung oder nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten. Liposomales Doxorubicin ist eine Alternative bei Patientinnen mit Indikation für Anthrazykline und kardialer Komorbidität oder bei Erreichen der kumulativen Anthrazyklinhöchstdosis. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Alopezie, Mukositis, hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), sowie Hand-Fuß-Syndrom bei liposomalem Doxorubicin. Seltenere kritische Komplikation ist die linksventrikuläre Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen. Das Risiko kardialer Komplikation ist geringer bei Epirubicin oder liposomalem Doxorucibin. Die prophylaktische Gabe eines Angiotensinrezeptor-Blockers kann das Risiko einer Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion möglicherweise reduzieren, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Übelkeit und Erbrechen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe Onkopedia Antiemese.

6.2.3.3.2 Bendamustin

Die Wirkung dieser alkylierenden Substanz wurde in einer randomisierten Phase III Studie im Vergleich von B(endamustin)MF zu CMF nachgewiesen. Das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert, Remissionsrate und Gesamüberlebenszeit nicht unterschiedlich, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Häufigere schwere Nebenwirkungen waren Mukositis und Leukozytopenie.

6.2.3.3.3 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit Taxanen oder anderen Zytostatika (Anthrazykline, Capecitabin) führt er zu einer Steigerung der Remissionsraten sowie zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jeweils verglichen mit der Mono-Chemotherapie. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Prädiktive Faktoren für die Wirkung von Bevacizumab sind nicht bekannt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltenere kritische Komplikationen sind thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

6.2.3.3.4 Capecitabin

Diese orale Substanz wird in der Leber zu Fluorouracil metabolisiert. Capecitabin ist in der Monotherapie wirksam mit Remissionsraten von 20-30%. Capecitabin ist effektiv in der Behandlung des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms nach Taxanen und Anthrazyklinen, auch in Kombination mit Lapatinib. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Stomatitis, Diarrhoe und Hand–Fuß–Syndrom.

6.2.3.3.5 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz, gehört aber zum Standard in der aduvanten und auch primären (neoadjuvanten) Therapie als Kombinationspartner von Anthrazyklinen. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. 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 Eribulin . Klinisch rele-

vant 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 Neutropenie (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

5-Fluorouracil (5FU) ist wirksam als Einzelsubstanz und in Kombinationen. Es war über viele Jahre ein fester Bestandteil von Kombinationstherapie wie CMF oder FEC. Seit den Daten der GIM-Studie, in der ein Verzicht auf 5FU bei nodal positiven Patientinnen in einer adjuvanten EC-P-Chemotherapie nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führte, verschwindet 5FU zunehmend aus den adjuvanten Therapieprotokollen [9]. 5FU kann entweder als Kurzinfusion oder als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben werden. Eine verstärkende Wirkung von Leukovorin wurde beim Mammakarzinom nicht nachgewiesen. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenisches Fieber.

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 Palbociclib

Palbociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin-Dependent-Kinase) CDK4 und CDK6. Es führt zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, sowohl in der Erstlinientherapie in Kombination mit Letrozol (Hazard Ratio 0,58; Median 10,3 Monate) als auch in zweiter Therapielinie mit Fulvestrant (Hazard Ratio 0,42; Median 6,4 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Palbociclib nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien in Kombination mit Letrozol und Fulvestrant auftraten, waren Neutropenie (62,0 – 66,4%) und Leukozytopenie (24,8 - 25,2%).

6.2.3.3.11 Platinderivate

Platinderivate gehören zu den wirksamen Substanzen. Aktuelle Phase II- und eine Phase III-Studie zeigen Remissionsraten von über 50% in Kombinationstherapien von Carboplatin mit Paclitaxel bei Patientinnen mit HER2-positivem bzw. beim triple negativen Karzinom. Beim Vorliegen von BRCA-Mutationen werden durch Carboplatin signifikante höhere Remissionsraten gegenüber Docetaxel und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) von Carboplatin, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind vor allem hämatologisch (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie).

6.2.3.3.12 Ribociclib

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin-Dependent-Kinase) CDK4 und CDK6. Es führt zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, in der Erstlinientherapie bei der postmenopausalen Patientin in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor (Hazard Ratio 0,56; Median 9 Monate), bei der prämenopausalen Patientin in Kombination mit einem GnRH-Analogon und Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer (Hazard Ratio 0,54, Median 10,8 Monate). Hauptnebenwirkungen sind eine Neutropenie Grad 3/4 bei etwa 60% der Patientinnen. Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Ribociclib nicht verlängert, die Daten sind noch unreif. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien in Kombination mit Letrozol auftraten, waren Neutropenie (59,3%), Leukozytopenie (20%) sowie Erhöhungen von SGOT (5,7%) und SGPT (9,3%). Da QT-Zeit-Verlängerungen auftreten können, sind insbesondere bei Veränderungen der Komedikation regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig.

6.2.3.3.13 Taxane

Hierzu gehören Paclitaxel, Docetaxel und Albumin-gebundenes Paclitaxel (nab Paclitaxel). Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht-vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 30 und 35%. In Kombination mit Anthrazyklinen werden höhere Remissionsraten von 55-60% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. Die Studienergebnisse zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Taxan-haltige Kombinationen sind nicht einheitlich. Nach adjuvanter Vortherapie mit einem Intervall von >12 Monaten ist eine Retherapie möglich. Beim Paclitaxel ist die wöchentliche Applikation effektiver als die dreiwöchentliche Applikation. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Alopezie, Infektionen, Nagelveränderungen, Stomatitis und Diarrhoe. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen und allergische Reaktionen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden.

6.2.3.3.14 Vinorelbin

Dieses Vinca-Alkaloid kann intravenös oder oral appliziert werden. Bei der Monotherapie wurden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt. Es ist sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie geeignet, auch mit Trastuzumab bei HER-2 Positivität. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind vor allem Neutropenie und Anämie.

6.2.3.4 Modulation des Knochenstoffwechsel

6.2.3.4.1 Clodronat

Clodronat ist ein Bisphosphonat der ersten Generation. Es wird vor allem in der oralen Form appliziert. Clodronat ist wirksam in der Therapie der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie und bei symptomatischen Knochenmetastasen. In einer Dosierung von 1.600 mg täglich kann es in der adjuvanten Therapie zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und in der palliativen Therapie zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen führen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom, die Ergebnisse randomisierter Studien sind aber uneinheitlich. Als Nebenwirkungen der oralen Therapie können Beschwerden in Ösophagus und Magen auftreten. Unter der Therapie mit Clodronat kann es zu Osteonekrosen des Kiefers kommen.

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-assoziierten Hyperkalzämie, siehe Zulassung Mammakarzinom. Häufiger auftretende Nebenwirkungen von Denosumab bei Patienten mit metastasiertem Karzinom sind Diarrhoe sowie Muskel- und Knochenschmerzen. Es können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Osteonekrosen des Kiefers auftreten. Bei der zweimal jährlichen, supportiven Gabe im Rahmen adjuvanter, endokriner Therapien traten keine unerwünschten Nebenwirkungen signifikant häufiger als im Placebo-Arm auf.

6.2.3.4.3 Ibandronat

Ibandronat gehört zu den Bisphosphonaten der zweiten Generation. Es ist sowohl in oraler als auch in intravenöser Form erhältlich. Ibandronat ist zugelassen für die Therapie der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie und für die Prävention ossärer Komplikationen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erhöhung der Körpertemperatur, Hypokalzämie, allgemeine Schwäche und Kopfschmerzen. Selten können Osteonekrosen des Kiefers auftreten. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst oder darf Ibandronat nicht gegeben werden.

6.2.3.4.4 Pamidronat

Pamidronat gehört zu den Bisphosphonaten der zweiten Generation. Bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom führt es zu einer Reduktion der Skelett-bezogenen Komplikationen. In einer randomisierten Studie war es äquieffektiv mit Zoledronat. Pamidronat ist auch wirksam in der Therapie der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie. Pamidronat wird intravenös als Infusion alle 4 Wochen appliziert. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Hypokalzämie und Hypophosphatämie, Muskelschmerzen und gastrointestinale Beschwerden. Selten kann es

zu einer Hämatoxizität oder zu Osteonekrosen des Kiefers kommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion darf Pamidronat nicht gegeben werden.

6.2.3.4.5 Zoledronat

Zoledronat ist ein Bisphosphonat der dritten Generation. Es wird intravenös appliziert. Die vierwöchentliche Gabe von Zoledronat reduziert die Rate neu auftretender, ossärer Komplikationen bei metastasierten Karzinomen im Vergleich zu Placebo und ist genauso effektiv wie Pamidronat. Zoledronat wird intravenös als Infusion appliziert. Häufigste Nebenwirkung ist eine Hypophosphatämie. Unter der Therapie mit Zoledronat kann es zu bei der ersten Infusion zu Grippeähnlichen Symptomen, bei der ersten und späteren Infusionen zu Knochenschmerzen, Erhöhung der Körpertemperatur, einer Verschlechterung der Nierenfunktion und Osteonekrosen des Kiefers kommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Zoledronat nicht indiziert.

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, siehe Kapitel 3.2 , und ein Register über das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockskrebs etabliert. Für die Einleitung der genetischen Diagnostik von BRCA-Mutationen in der Keimbahn bzw. im Tumorgewebe gelten besondere Aufklärungspflichten.

Inzwischen wurde auch deutlich, dass das Mammakarzinom bei BRCA-Mutationsträgerinnen eine biologisch distinkte Entität ist [46]. Histologisch werden über 80% der Mammakarzinome bei diesen Patienten als invasiv duktal klassifiziert, mit einem relativ höheren Anteil von G2- und G3 Tumoren [46]. 75-80% der Karzinome bei BRCA-1- und 25-30% der Karzinome bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen sind HR-negativ. HER-2-Überexpression wird nur bei etwa 10% der invasiven Karzinome diagnostiziert. Damit ergibt sich bei den BRCA-1-Mutationsträgerinnen eine Rate von etwa 70% triple negativer Karzinome, bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen von 15-20%.

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

Der Rehabilitationsbedarf von Brustkrebspatientinnen ist hoch, sowohl aus somatischen, psychischen als auch aus sozialen Gründen einschl. ggf. Hilfen bei der beruflichen Reintegration. Die Notwendigkeit für eine Rehabilitation orientiert sich weniger an dem Tumorstadium oder der Therapie als vielmehr an den physischen und psychischen Funktionsstörungen und den sich daraus ergebenden Beeinträchtigungen. Im Bereich der Deutschen Rentenversicherung (DRV) entfiel auch im Jahr 2014 ein Drittel der stationären onkologischen Rehabilitationsmaßnahmen auf Patientinnen mit Mammakarzinom.

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.

Rehabilitationsziele werden individuell definiert. Die dabei eingesetzten Methoden waren zunächst empirisch begründet und wurden zunehmend in den letzten Jahren mit Methoden der Evidenz-basierten Medizin überprüft, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.

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

Auch die Änderung von Ernährungsgewohnheiten in Richtung einer höheren Aufnahme von Obst und Gemüse, von ballaststoffreicherer und fettärmerer Kost kann zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit führen. Die distinkte Bewertung einzelner Nahrungskomponenten und die Definitionen besonderer Zielgruppen steht aus. Das Ziel dieser Maßnahmen ist präventiv, 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

Ein Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Diagnose von lokoregionären Rezidiven oder eines Zweitkarzinoms mit der Chance einer erneuten Behandlung in kurativer Intention. Weitere Ziele sind die Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie, und die Fortsetzung der psychosozialen Unterstützung und Beratung. Zeitpunkte und Maßnahmen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren. Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen indiziert. Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Option der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines Lymphödems des Arms postoperativ aufgeklärt werden (SLN = Prophylaxe). Die Einleitung einer prophylaktischen Lymphdrainage ist nicht indiziert.

Tabelle 7: Nachsorge nach kurativer Therapie

	Zeitpunkt (Monate)																				
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebende Diagnostik der Brust[1]				X				X				X		X		X	X	X	X	X	X

Legende:
[1]Standard der apparativen Diagnostik sind Mammographie und Sonographie der betroffenen sowie Mammographie der kontralateralen Brust. Die Magnetresonanztomographie wird empfohlen bei Patientinnen mit BRCA1 oder BRCA2 Mutationen, bei Zustand nach Aufbauplastiken und in der bildgebenden Differenzierung von Narbengewebe versus Zweitneoplasie.

9 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 9. Auflage 2015;
2. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
3. http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/
4. Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockskrebs; http://www.mammamia-online.de/mmspezialbuch
5. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL et al.: Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. J Clin Oncol 32:2217-2223, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.4601
6. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E et al.: Use of Pharmacologic Interventions for Breast Cancer Risk Reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice GuidelineJ Clin Oncol 31:2942-2962, 2013. DOI:10.1200/JCO.2013.49.3122
7. Crew KD: Addressing barriers to uptake of breast cancer chemoprevention for patients and providers. ASCO Educational 2015. http://meetinglibrary.asco.org/content/11500050-156
8. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014d_20_chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_substanzen_beim_metastasierten_mammakarzinom
10. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No.: CD001877, 2013. DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5
11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St GallenInternational Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv221
12. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C et al.: How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. PloS one. 2012; 7: e37379. DOI:10.1371/journal.pone.0037379
13. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al.: Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 32:1507-1517, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.53.3935
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 333:1444-1455, 1995. PMID:7477144

15. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 305:569-575, 2011. DOI:10.1001/jama.2011.90

16. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al.: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. Strahlenther Onkol 189:825-833, 2013. DOI:10.1007/s00066-013-0437-8

17. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 362 513-520, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa0906260

18. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013 14 1086-1094, 2013. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70386-3

19. Hickey BE, Francis DP, Lehman M: Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev Apr30, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub3

20. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al.: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 372:436-446, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1412379

21. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al.: Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12.Ann Oncol 26:313-320, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdu544

22. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al.: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. J Clin Oncol 26: 1948-1955, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.11.6798

23. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 386:1341-1352, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(15)61074-1

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

25. Davies C, Pan H, Godwin J et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 381:805-816, 2013. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61963-1

26. Gray RG, Rea D, Handley K et al.: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 31, Suppl. Abstract 5, 2013. http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132

27. Turner NC, Reis-Filho JS: Tackling the diversity of triple negative breast cancer. Clin Cancer Res 19:6380-6388, 2013. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0915

28. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 379:432-444, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5

29. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. J Clin Oncol 29:3214-3223, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.32.5910

30. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 386:1353-1361, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60908-4

31. Ahern TP, Lash TL, Damkier P et al.: Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. Lancet Oncol 15:e461-468, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70119-6

32. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality. Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 383:2127–35, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60488-8

33. Wenz F, Sperk E, Budach W et al.: DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV. Radiotherapy following mastectomy for invasive breast cancer. Strahlenther Onkol 190:705–714, 2014. DOI:10.1007/s00066-014-0687-0

34. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al.: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III - radiotherapy of the lymphatic pathways. Strahlenther Onkol 190:342–351, 2014. DOI:10.1007/s00066-013-0543-7

35. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 384(9938):164–72, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62422-8

36. Cortazar P, Geyer CE: Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. Ann Surg Oncol 22:1441-1446, 2015. DOI:10.1245/s10434-015-4404-8

37. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P et al.: Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. J Natl Cancer Inst 100:542-551, 2008. DOI:10.1093/jnci/djn085

38. Badwe R, Hawaldar R, Nair N et al.: Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 16:1380-1388, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00135-7

39. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF et al.: Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. Breast J 15:399-403, 2009. DOI:10.1111/j.1524-4741.2009.00744.x

40. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 25:1871-1888, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu385

41. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C: Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA 310:1385-1394, 2013. DOI:10.1001/jama.2013.277804

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 breast cancer. Strahlenther Onkol 189:825–833, 2013. DOI:10.1007/s00066-013-0437-8

43. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC et al.: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 386:433-443, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60995-3

44. Rae JM, Drury S, Hayes DF et al.: CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 104:452-460, 2012. DOI:10.1093/jnci/djs126

45. Jung JA, Lim HS: Association between *CYP2D6* genotypes and the clinical outcomes of adjuvant tamoxifen for breast cancer: a meta-analysis. Pharmacogenomics 15:49-60, 2015. DOI:10.2217/PGS.13.221

46. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 31:134-147, 2012. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775

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
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Medizinische Onkologie
CH-6000 Luzern 16
stefan.aebi@onkologie.ch

Assoc. Prof. PD Dr.med.univ. Marija Balic
Landeskrankenhaus-Universitätskl. Graz
Innere Medizin
Klinische Abt. f. Onkologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
marija.balic@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Thomas Decker
Onkologie Ravensburg
Elisabethenstr. 19
88212 Ravensburg
decker@onkonet.eu

Prof. Dr. Tanja Fehm
Universitätsklinikum Düsseldorf
Frauenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
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
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Universität München Campus Innenstadt
Frauenkliniken Maistr.
Brustzentrum + Onkologische Tagesklinik
Marchionistr. 15
81377 München
nadia.harbeck@med.uni-muenchen.de

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

Dr. med. Friedrich Overkamp
An der Engelsburg 3
45657 Recklinghausen
overkamp@oncoconsult.onmicrosoft.com

Prof. Dr. med. Oliver Rick
Klinik Reinhardshöhe
Hämatologie/Onkologie
Quellenstr. 8-12
34537 Bad Wildungen
oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de

Prof. Dr. Frederik Wenz
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
leitende.aerztliche.direktion@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Charité Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik m.S. Hämatologie,
Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
diana.lueftner@charite.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.