



Mammakarzinom

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol

Vorwort

Zahlreiche Innovationen haben zu neuen Strategien in Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms geführt, und diese sind bereits weitgehend in die klinische Praxis integriert worden. Hierzu zählen Fortschritte in der molekularen Diagnostik, in der Bildgebung, neue Operationsmethoden in der Brustchirurgie, veränderte strahlentherapeutische Konzepte und die Entwicklung neuer medikamentöser Therapiestrategien. Diese extrem rasch verlaufende Entwicklungen erschweren es dem Kliniker oft up-to-date in der Gesamtheit der Behandlungsabläufe des Mammakarzinoms zu sein und zu bleiben. Um dies langfristig und nachhaltig zu gewährleisten, spielt die Erstellung von Empfehlungen für die Therapie maligner Erkrankungen eine zentrale Rolle. Denn nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patienten mit bösartigen Neubildungen erhöhen. Aus diesem Grund hat sich der TAKO Vorstand entschlossen die Tiroler Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchung des Mammakarzinoms zu initiieren. Die Besonderheit an dieser Empfehlung ist der Umstand, daß es österreichweit die erste wirklich interdisziplinär entwickelte Empfehlung zur Behandlung von Brustkrebs ist. Basierend auf der deutschen S3-Empfehlung haben es sich die Mitwirkenden dieser – auf die Tiroler Gegebenheiten ausgerichtete – Empfehlung zur Aufgabe gemacht, ein Evidenz-basiertes, umfassendes und trotzdem einfach zu verstehendes Hilfswerk für die tägliche Praxis und Qualitätssicherung zu entwickeln.

Im Update des Jahres 2016 ist es wiederum gelungen eine wissenschaftlich fundierte und dem aktuellen Standard entsprechende Empfehlung zu entwerfen. Die Kapitel sind knapp und übersichtlich gestaltet. Durch die zahlreich vertretenen Fachdisziplinen konnte von der genetischen Abklärung, der Diagnostik, über die operative Therapie und die adjuvante Behandlung bis hin zur palliativen Therapie des Mammakarzinoms das gesamte Spektrum dieser Tumorentität entsprechend abgebildet werden.

Ich möchte mich bei allen Autoren für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken und hoffe, daß wir diesen interdisziplinären Behandlungsweg im Sinne der Brustkrebspatientinnen konsequent weiterführen.

Diese Empfehlungen sind unserer geschätzten Kollegin Fr. Prof. Dr. Elisabeth Mueller Holzner, welche uns 2014 viel zu früh verlassen hat, gewidmet.

Michael Hubalek
Leitung und Koordination

Obmann
1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.
Schriftführer
1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.
Kassier
Ärzttekammervertreter

kooptiert

TAKO Vorstand

Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
N.N.

Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl Hämatologie & Onkologie, Innsbruck

Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll Innere Medizin, Zams

ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer Hämatologie & Onkologie, Klagenfurt

ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder Hämatologie & Onkologie, Innsbruck

Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius Hämatologie & Onkologie, Innsbruck

Dr. Stefan Kastner Ärztekammer bzw. Chirurgie, Zams

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer

Satz, Gestaltung und Versionen

Dr. Eugen Preuß

pdl, Innsbruck

Version 1.0

2010

Version 1.1

2014

Version 2.0

2016

Copyright: pdl 2016

Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Mammakarzinom

OA Dr. Thomas Bauer	Plastische Chirurgie, Innsbruck
OÄ Dr. Katrin Bermoser	Chirurgie, Hall
Prof. Dr. Andrea Brunner-Vebér	Pathologie, Innsbruck
OA Dr. Theresa Czech	Gynäkologie, Innsbruck
OA Dr. Martin Daniaux	Radiodiagnostik, Innsbruck
OÄ Dr. Martina Dünser	Chirurgie, Innsbruck
OA Dr. Daniel Egle	Gynäkologie, Innsbruck
Priv. Doz. OA Dr. Michael Hubalek	Gynäkologie, Senologie, Schwaz
Dr. Johanna Kantner	Internistische Onkologie, Innsbruck
Priv. Doz. Dr. Alexander Kroiss	Nuklearmedizin, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Christoph Ludescher	Internistische Onkologie, Innsbruck
o. Univ.-Prof. Dr. Christian Marth	Gynäkologie, Innsbruck
Dr. Karin Matthä	Gynäkologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Müller-Holzner [†]	Gyn-Pathologie, Innsbruck
Priv. Doz. Mag. Dr. Hannes Müller	Chirurgie, Schwaz
Dr. Peter Obrist	Pathologie, Zams
Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pierer	Plastische Chirurgie, Innsbruck
Dr. Laura Pölsler	Humangenetik, Innsbruck
OÄ Dr. Andrea Posch	Strahlentherapie, Innsbruck
Univ. Doz. Dr. Peter Sandbichler	Chirurgie, Zams
OA Dr. Michael Schnallinger	Internistische Onkologie, St. Johann
ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Sperner-Unterweger	Psychoonkologie, Innsbruck
OA Dr. Dieter Steimaßl	Chirurgie, Kufstein
OA Dr. Christian Uprimny	Nuklearmedizin, Innsbruck
OA Dr. Birgit Volgger	Gynäkologie, Lienz
o. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt	Endokrinologie, Gynäkologie Innsbruck
Univ. Prof. Dr. Katharina Wimmer	Humangenetik, Innsbruck
Prim. Univ. Doz. Dr. Ewald Wöll	Internistische Onkologie, Zams
Prim. Priv. Doz. Dr. August Zabernigg	Internistische Onkologie, Kufstein
ao. Univ.-Prof. Dr. Bettina Zelger	Pathologie, Innsbruck
Univ.-Prof. DDr. Johannes Zschocke	Humangenetik, Innsbruck

Koordinator

Inhaltsverzeichnis

1	Klinische Untersuchung	11
2	Genetische Risikofaktoren für Brustkrebs	13
2.1	Indikationen für eine weiterführende Beratung und genetische Testung bei erkrankten Frauen	14
2.2	Prädiktive Testung von gesunden Familienangehörigen	16
2.3	Maßnahmen zur Früherkennung bzw. Prophylaxe bei familiärer Brustkrebsdisposition	
3	Einsatz bildgebender Untersuchungsverfahren beim Mammakarzinom	19
3.1	Basisdiagnostik	
3.2	Invasive Diagnostik	22
4	Staging beim Mammakarzinom	25
4.1	Empfohlene Staging-Untersuchungen	
4.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionären Rezidivs	
4.3	Restaging bei histologisch verifiziertem systemischen Rezidiv	26
4.4	Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen in Remission	
4.5	TNM- und pTNM-Klassifikation	27
4.6	UICC-Stadienverteilung	29
5	Pathomorphologische Untersuchung	31
5.1	Präanalytik	
5.2	Makroskopie	
5.3	Schnellschnittuntersuchung	32
5.4	Zytologie	33
5.5	Histologische Beurteilung	
5.6	Immunphänotypisierung	38
5.7	Molekulare Analysen	
5.8	Zirkulierende Tumorzellen	40

41	6 Operative Therapie des Mammakarzinoms
	6.1 Diagnostische Sicherung radiodiagnostisch unklarer Läsionen durch offene Exzisionsbiopsie
	6.2 Mammakarzinom: Brusterhaltende OP
	6.2.1 Begriffsbestimmung
42	6.2.2 Ausschlusskriterien für BET
	6.2.3 Resektionsrand
	6.2.4 Tumorgröße
	6.2.5 Operatives Vorgehen beim peripheren Tumor
43	6.3 Mastektomie
	6.3.1 Begriffsbestimmung
44	6.3.2 Indikationen zur Mastektomie
	6.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe
45	6.5 Chirurgie der Lymphknoten
	6.5.1 Konventionelle Axilladissektion
46	6.5.2 Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel Node Node Biopsy)
49	6.6 Spezifische Überlegungen
	6.6.1 Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	6.6.2 Operation nach neoadjuvanter Therapie
54	6.6.3 Operative Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs
	6.6.4 Operative Therapie von Fernmetastasen
53	7 Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom
	7.1 Risiko der therapieinduzierten Ovarialschädigung
	7.2 Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion
57	8 Adjuvante Systemische Therapie
	8.1 Neoadjuvante Systemtherapie
60	8.2 Adjuvante Systemtherapie
62	8.3 Adjuvante endokrine Therapie
63	8.3.1 Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin
	8.3.2 Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin:
65	8.4 Adjuvante Chemotherapie
68	8.5 Adjuvante Therapie mit Trastuzumab
69	8.6 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten
70	8.7 Empfehlungen zur Knochengesundheit bei prae- und postmenopausalen Patientinnen

9	Strahlentherapie	71
9.1	Radiatio nach Brusterhaltung	
9.2	Radiatio nach Mastektomie	
9.3	Radiatio bei axillärem Lymphknotenbefall	72
9.3.1	Strahlentherapie der Axilla	
9.3.2	Strahlentherapie der paraklavikulären Lymphabflusswege	
9.3.3	Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion	
9.4	Radiatio des duktales Carcinoma in situ	73
9.5	Palliative Radiatio	
9.5.1	Radiatio im lokal fortgeschrittenen Stadium	
9.5.2	Radiatio im metastasierten Stadium	
10	Palliative Therapie des Mammakarzinoms	75
10.1	Allgemeine Prinzipien	
10.2	Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	
10.2.1	Endokrine Therapie	
10.2.2	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms	78
10.3	Zielgerichtete Therapien (targeted therapies)	79
10.4	Behandlung von Skelettmetastasen	80
11	Rehabilitation	83
11.1	Physiotherapeutische Rehabilitation nach Brust-Operation	
11.2	Physiotherapeutische Maßnahmen und Beratung während Strahlen und/oder Chemotherapie bzw. bei chronischen Beschwerden	84
12	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	85
12.1	Begriffsdefinition „Psychoonkologie“	
12.2	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung	
12.3	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen	86
12.4	Behandlungsbedarf und Indikationsstellung in der Psychoonkologie	88
13	Literatur	89

1 Klinische Untersuchung

Die Tastuntersuchung der Brust, sowohl durch die Patientin (Selbstuntersuchung) als auch durch den Arzt, sollte bereits in jungen Jahren (ab 20) durchgeführt werden. Zwar werden hierdurch relativ selten Vorstufen oder Frühformen von Karzinomen entdeckt (ca. 20% der duktales in situ Karzinome (DCIS) sind tastbar), aber die Frau macht sich schon in jungen Jahren mit der Beschaffenheit ihres Brustgewebes vertraut.

Der Arzt erlernt durch regelmäßige Tastuntersuchung uncharakteristische harmlose von suspekten Befunden zu unterscheiden. Dabei genügt es nicht, das Brustgewebe zwischen Daumen, Zeige- und Mittelfinger zu komprimieren. Dies beobachtet man relativ häufig bei Anfängern. Knoten werden bei dieser Tastmethode leicht übersehen, da das Brustgewebe auf diese Weise sehr fest und nicht differenzierbar ist, auf der anderen Seite Knoten nach dorsal aus dem Drüsenkörper herausgedrückt werden (kein Widerstand durch den Brustmuskel!) und unentdeckt bleiben können. Bei großen Brüsten lässt es sich nicht immer vermeiden, dass man den Drüsenkörper in der Frontalebene komprimiert. Dabei wird dann allerdings eine Hand unter die Brust gelegt, die andere tastet den Drüsenkörper von kranial gegen die unterstützende Hand hin ab. Effizienter ist es, den Drüsenkörper, der eine ovale Scheibe innerhalb der Brust darstellt, gegen den Brustmuskel zu drücken. Der Brustmuskel wird angespannt, indem die Patientin die Arme entweder ganz in die Höhe streckt oder die Hände hinter dem Nacken verschränkt und die Ellenbogen nach hinten zieht. Dann bildet der Pektoralmuskel eine feste Unterlage, auf dem der Drüsenkörper in kreisenden Bewegungen im oder gegen den Uhrzeigersinn abgetastet und seine Struktur analysiert werden kann. Physiologische uncharakteristische Resistenzen (z.B. in der 2. Zyklushälfte) sind meist symmetrisch in beiden Brüsten angeordnet. Tumorverdächtige Knoten und Verhärtungen dagegen sind eher einseitig und schlecht verschieblich. Die gute Beweglichkeit eines Knotens spricht allerdings nicht automatisch gegen ein Malignom. Zell- oder flüssigkeitsreiche Tumoren verhalten sich wie Zysten und Fibroadenome und lassen sich im Brustgewebe gut verschieben. Bei diesem Tumortyp gibt es auch keine Retraktionsphänomene, d. h. die Haut zieht sich nicht über dem Tumor ein. Eine besondere Region ist der Retromamillärraum. Der kraterförmige Rand des Drüsenkörpers ist retromamillär meist gut zu tasten und symmetrisch. Die innerhalb dieses Kraters in Fettgewebe eingebetteten Milchgänge imponieren gelegentlich als strangförmige Verhärtungen. In jeder Brust wird kontinuierlich Sekret im Drüsengewebe abgesondert und in den Milchgängen rückresorbiert. Sonographisch lässt sich dies bei einer Duktectasie z.B. gut nachweisen. Die Milchgänge enthalten echofreie Flüssigkeit, in der sich u. U. Papillome als echoreiche

Palpation

Große Brüste

Tumorverdächtige Knoten und Verhärtungen

Strukturen gut nachweisen oder ausschließen lassen. Die intraduktale Flüssigkeit tritt aber nicht spontan aus der Brustwarze aus, da hier kräftige glatte Muskelfasern eine Art Schließmuskel um die Öffnung des Milchganges bilden. Bei vorsichtigem Druck auf die retromamillären Milchsäckchen lässt sich gelegentlich Flüssigkeit exprimieren. Das ist nur dann pathologisch, wenn Sekret aus einem der 12 Milchgänge austritt, wobei die Farbe des Sekretes keine Rolle spielt. Eine blutige oder fleischwasserfarbene Sekretion ist relativ häufig mit einem Papillom, seltener mit einem Milchgangskarzinom verbunden.

Palpation der Brust

Die Palpation der Brust erfolgt von ventral, d. h. der Arzt sitzt vor der Patientin und tastet sie von vorne ab. Der dabei auf die Brust ausgeübte Druck darf nicht zu diskret, aber auch nicht zu stark sein. Wird zu wenig gedrückt, bleiben Knoten besonders bei größeren Brüsten unentdeckt. Wird zu stark gedrückt, empfindet dies die Patientin als unangenehm. Manche Brüste sind so druckempfindlich, dass man kaum eine vernünftige Tastuntersuchung durchführen kann. In diesen Fällen sollte man sich lieber auf den Ultraschall-Befund konzentrieren. Auch mit der Ultraschallsonde sollte dann nicht zu stark komprimiert werden. Die Palpation der Achselhöhlen erfolgt bei hängendem Arm und entspanntem Oberkörper, der leicht nach vorne geneigt sein sollte. Dann fallen Knoten am besten auf.

Druckempfindlichkeit

Relevante Lymphknoten

Die für das Mammakarzinom relevanten Lymphknoten liegen hinter der vorderen Axillarfalte, nicht im Bereich der hinteren. Lymphknoten in der Axilla sind physiologisch. Es ist oftmals schwierig zu entscheiden, ob ein Lymphknoten normal, physiologisch, reaktiv oder durch Tumorzellen oder eine lymphatische Systemerkrankung vergrößert ist. Mit Hilfe der Ultraschall-Untersuchung kann eine gewisse Differenzierung erfolgen. Sollte dies nicht gelingen, empfiehlt sich die sonographisch-gesteuerte Feinnadelbiopsie (FNB). Nicht nur im Rahmen der Tumornachsorge sollten die Achselhöhlen und auch die Supra- und Infraclaviculargruben ausgetastet werden. Dies sollte bei jeder Patientin erfolgen. Es empfiehlt sich dabei auch ein Blick auf die Schilddrüse, da dabei des öfteren bisher unbekannte Knoten auffallen. 20% der Mammakarzinome sind bereits gut tastbar, während sich in der Mammographie nur geringe oder keine Veränderungen zeigen. Anders ist die hohe Rate der Intervall-Karzinome beim reinen Mammographie-Screening nicht zu erklären. Bei diesen Tumoren (meist lobuläre Karzinome) bleibt die Tastuntersuchung nach wie vor eine wichtige Früherkennungsmaßnahme.

2 Genetische

Risikofaktoren für Brustkrebs

Bis zu 15% der Frauen mit Brustkrebs haben eine erstgradige Verwandte mit Brustkrebs. Verschiedene genetische Risikofaktoren lassen sich unterscheiden:

- Etwa 5% der Brustkrebsfälle sind auf Genmutationen (insbesondere BRCA1- und BRCA2-Mutationen) mit hohem Erkrankungsrisiko (etwa 10-fach) zurückzuführen (familiäre Disposition für Brust und Eierstockkrebs).
- Seltener werden Mutationen in anderen Genen identifiziert, die zu einem deutlich (≥ 5 -fach) oder mäßig (2 - 3-fach) erhöhten Risiko für Brustkrebs führen. PALB2 bzw. CHEK2, ATM und NBN stellen die wichtigsten dieser Gene dar.
- Zahlreiche häufige genetische Varianten sind bekannt, die mit einem leicht (bis zu 1,5-fach) erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert sind.

Etwa 50% der geschätzten genetischen Risikofaktoren sind noch unbekannt. Eine weiterführende Diagnostik wird empfohlen, wenn der Nachweis einer krankheitsrelevanten Mutation zur Anpassung der Therapie- oder Früherkennungs- und Vorsorgemodalitäten führt. Die häufigsten Ursachen für erblichen Brust- (und Eierstock-)krebs sind Keimbahnmutationen in einem der Gene *BRCA1* oder *BRCA2*. Frauen haben dabei ein Risiko von 60 - 80% für ein Mammakarzinom sowie 10 - 40% für ein Ovarialkarzinom im Lauf des Lebens; nach Ersterkrankung besteht (abhängig vom Alter) ein hohes Risiko für ein zweites Karzinom. Mutationsträgerinnen und -träger geben die Veränderung unabhängig vom Geschlecht mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Kinder weiter (autosomal dominanter Erbgang). Seltener tritt Brustkrebs im Rahmen anderer erblicher Tumordispositionssyndrome auf (u.a. bei Li-Fraumeni-Syndrom, Cowden-Syndrom oder erblichem diffusem Magenkrebs-Syndrom (lobulärer Brustkrebs)). Mutationen in den Genen *PALB2* bzw. *CHEK2*, *ATM* und *NBN* gehen mit einem moderat erhöhten Brustkrebsrisiko einher.

Der Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation in einer Familie erlaubt die prädiktive Testung von gesunden Verwandten und ggf. Entwarnung oder das gezielte Angebot von intensivierter Früherkennung bzw. prophylaktischen Operationen. Aus Analysen anderer Gene bzw. Varianten ergeben sich ggf. andere Empfehlungen; die Betreuung dieser PatientInnen muss individuell, je nach zugrundeliegender genetischer Veränderung, im Rahmen interdisziplinärer Tumor-Boards entschieden werden. Insbesondere hinsichtlich genetischer Varianten unklarer Bedeutung bestehen ggf. keine fundierten Empfehlungen bezüglich Früherkennung und Behandlung.

Genetische Risikofaktoren

Prädiktive Testung

Genetische Testung

Eine betroffene Person

Mehrere betroffene Personen

2.1 Indikationen für eine weiterführende Beratung und genetische Testung bei erkrankten Frauen

Eine familiäre (monogene) Disposition für Brust (und Eierstock-)krebs ist in Betracht zu ziehen bei jungem Erkrankungsalter, bei mehreren erstgradig verwandten Personen mit Tumoren, welche einem übergeordneter Tumordispositionssyndrom zugeordnet werden können, und bei Auftreten mehrerer unabhängiger Karzinome bei der gleichen Person. Eine genetische Testung wird generell empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation mindestens 10% beträgt (ggf. eruiert über biostatistische Berechnungsprogramme, z.B. BOADICEA). Dem entsprechen folgende Kriterien für eine genetische Testung:

Nur eine betroffene Person in einer Familie

- Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 35 Jahren
- Brustkrebs mit Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER2/neu-Negativität (triplenegativ) und Erstmanifestation bis zum Alter von 60 Jahren
- beidseitiger Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
- sowohl Brustkrebs als auch Eierstockkrebs, altersunabhängig

Mehrere betroffene Personen im gleichen Familienzweig

- zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
- eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- drei oder mehr Frauen mit Brustkrebs
- ein Mann mit Brustkrebs und eine Person mit Brustkrebs oder Eierstockkrebs

In diesen Fällen bzw. bei anders begründetem dringendem Verdacht oder großer Sorge sollte eine interdisziplinäre klinisch genetische Beratung an einem für erbliche Tumordispositionssyndrome spezialisierten Zentrum veranlasst werden. Im Einzelfall lässt sich das Risiko nur anhand eines vollständigen Stammbaums ermitteln; so muss berücksichtigt werden, ob die Vererbung über einen Mann oder eine Frau erfolgt, wie groß die Familie ist oder ob Personen aus anderen Gründen früh verstorben sind. Bei zahlreichen Krebsfällen in einer Familie muss bedacht werden, dass in der gleichen Familie neben Frauen mit Genmutationen auch Frauen ohne Mutation (sporadisch) erkrankt sein könnten. Folgendes sollte bei der Entscheidung zur Mutationsanalyse berücksichtigt werden:

- Die vollständige molekulargenetische Abklärung sollte, wenn irgend möglich, bei einer von Krebs betroffenen Person in der Familie durchgeführt werden.
- Es sollte möglichst die Frau mit dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie getestet werden.
- Bei unauffälligem Mutationsbefund kann eine vollständige genetische Abklärung bei anderen an Krebs erkrankten Verwandten sinnvoll sein, wenn diese unabhängig von der ursprünglich getesteten Person die oben genannten Kriterien erfüllen.

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig charakteristische histopathologische und immunhistochemische Merkmale auf:

- invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom
- G3-Morphologie
- Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER-2/neu-Negativität (triple-negativ)

Die Methode der Wahl der vollständigen molekulargenetischen Abklärung ist die massiv-parallelen Sequenzierung (Next Generation Sequencing) inkl. quantitativer Auswertung auf größere Deletionen und Duplikationen (copy number variation- / CNV-Analyse). Sie umfasst die vollständige Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2* und ggf. andere relevante Gene. Gegenwärtig wird PatientInnen, die oben genannten Kriterien erfüllen, in Ergänzung zu den *BRCA1*- und *BRCA2*-Analysen, die Abklärung auf Gene mit moderatem Brustkrebsrisiko (*PALB2* bzw. *CHEK2*, *ATM*, *NBN*) angeboten. Die Mitteilung des Befundes soll im Rahmen der interdisziplinären Beratung erfolgen. Insbesondere müssen bei positivem Mutationsbefund sinnvolle und an das Risikoprofil angepasste Früherkennungsmaßnahmen oder prophylaktische Operationen sowie die Bedeutung des Befundes für weitere Familienangehörige besprochen werden. Bei unauffälligem Befund muss erklärt werden, dass dies eine familiäre Disposition nicht ausschließt; prophylaktische Maßnahmen richten sich dann nach den individuellen Gegebenheiten. Bei Nachweis einer unklassifizierten Variante (UV) mit unklarer funktioneller Relevanz muss deren Bedeutung erklärt werden.

Mutationsanalyse

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome

Molekulargenetische Testung

Prädiktive Testung

2.2 Prädiktive Testung von gesunden Familienangehörigen

Eine prädiktive Testung ist grundsätzlich nur möglich, wenn eine krankheitsauslösende Mutation in der Familie identifiziert wurde. Aufgrund der besonderen Bedeutung für die Lebens und Familienplanung der oft noch jungen, gesunden Frauen sollte eine solche Testung nur nach interdisziplinärer, nicht direkter Beratung durch (a) den primär betreuenden klinischen Ansprechpartner (z.B. Fachärztin/arzt für Gynäkologie/Chirurgie), (b) eine/n Fachärztin/ arzt für Medizinische Genetik und (c) eine/n Psychoonkologin/en bzw. Psychiater/in an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Bei der Beratung müssen die unterschiedlichen Konsequenzen bei Mutationsnachweis oder -ausschluss besprochen werden. Die Befundmitteilung sollte ebenfalls im Rahmen einer interdisziplinären Beratung erfolgen.

2.3 Maßnahmen zur Früherkennung bzw. Prophylaxe bei familiärer Brustkrebsdisposition

Früherkennungsstrategie

Frauen mit nachgewiesener Mutation in einem Hochrisiko-Gen (z.B. *BRCA1*, *BRCA2*) oder begründet hohem Erkrankungsrisiko (Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder lebenslanges Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$) sollten interdisziplinär an einem für erblichen Brust (und Eierstock-)krebs spezialisierten Zentrum beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.

Folgende Früherkennungsmaßnahmen werden für *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationsträgerinnen empfohlen:

Ab 25. Lebensjahr

Ab 25. Lebensjahr bzw. ab 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie:

- regelmäßige Selbstuntersuchungen der Brust nach ärztlicher Einweisung
- alle 6 Monate ärztliche Brustuntersuchung inkl. Ultraschall (mind. 13,5 MHz)
- jährliches MRT der Brust
- Jährliche gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginaler Sonographie der Ovarien

Ab 35. Lebensjahr

Zusätzlich ab dem 35. Lebensjahr:

- jährliches MRT der Brust (bis 50 Jahre/Involution der Drüse)
- jährliche Mammographie
- Jährliche gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginaler Sonographie der Ovarien

Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen reduziert die Inzidenz und Mortalität BRCA-assoziiierter Mammakarzinome. Das Karzinomrisiko der Eierstöcke wird durch eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie verringert. Die Vor- und Nachteile einer operativen Prophylaxe sind unter Berücksichtigung der eigenen Familienplanung zu besprechen.

Andere Tumordispositionssyndrome mit Haupterkrankungsrisiko Brustkrebs gehen zusätzlich mit einem z.T. deutlich erhöhten Risiko für andere Krebs- oder Tumorerkrankungen einher (z.B. Li-Fraumeni-Syndrom aufgrund von *TP53*-Mutationen, Cowden-Syndrom aufgrund von *PTEN*-Mutationen, hereditäres diffuses Magenkrebs-Syndrom aufgrund von *CDH1*-Mutationen). Die in diesen Fällen indizierten Früherkennungsmodalitäten sind z.T. noch nicht abschließend validiert und müssen jedenfalls individuell entschieden werden. In manchen Fällen können jedoch prophylaktische Operationen (v.a. im Sinne der risikosenkenden Mastektomie) sinnvoll sein.

Auch bei Nachweis einer Genmutation, die mit einem moderat erhöhten Risiko für Brust- (oder andere) Krebserkrankungen einhergeht, muss in Zusammenschau der klinischen Befunde und der Eigen- und Familienanamnese eine individuelle Empfehlung zu Früherkennung- und Vorsorgemodalitäten im interdisziplinären Rahmen beschlossen werden. Gegenwärtig wird in Abhängigkeit der familiären Krebsbelastung die jährliche Mammographie bzw. Brust-MRT für *PALB2*-Mutationsträgerinnen ab dem 25. bzw. 35. Lebensjahr und für *CHEK2*, *ATM* und *NBN*-Mutationsträgerinnen ab dem (35.-)40. Lebensjahr diskutiert (Tung et al. 2016 Nat Rev Clin Oncol 13:581-588). Der Nutzen einer prophylaktischen Mastektomie in diesen Fällen ist gegenwärtig ungeklärt, eine prophylaktische Salpingoophorektomie ist in Abwesenheit einer diesbezüglichen Familienanamnese in den meisten Fällen aufgrund des fehlenden (bzw. gegenwärtig nicht gesicherten) Ovarialkarzinomrisikos nicht sinnvoll.

Prophylaktische bilaterale Mastektomie

Andere Tumordispositionssyndrome

3 Einsatz bildgebender Untersuchungsverfahren beim Mammakarzinom

3.1 Basisdiagnostik

Klinische Untersuchung

Inspektion, Palpation von Brust und Axilla (siehe „Klinische Untersuchung“)

Mammographie („golden Standard“)

Indikationen für Mammographie:

- klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund
- Z.n. invasivem/non-invasivem Mammakarzinom
- Z.n. ADH, radiärer Narbe, lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)
- familiäres Brustkrebsrisiko
- auffälliger Sonographie Befund
- Mammographie Screening im Rahmen des nationalen Brustkrebs Früherkennungsprogramms (BKFP) neu. Untersuchung in 2-jährlichen Intervallen ab dem 45. LJ.

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Brustkrebsfrüherkennung allgemein anerkannte Methode. Es erfolgen Standardprojektionen in zwei Ebenen (cranio-caudal und medio-lateral-oblique). Bei Auffälligkeiten Vergrößerungszielaufnahmen (cranio-caudal und latero-medial) zur genaueren Beurteilung des suspeziierten Herdes/Areales.

Beim BKFP neu erfolgt ab dem 45. - 69. LJ alle 2 Jahre eine persönliche Einladung zur Mammographie. Eine Opt in ist ab dem 40. LJ bzw. ab dem 70. Lebensjahr ohne Alterslimit möglich. Bei Frauen unter 35 Jahren ist die Sonographie Methode der ersten Wahl. Sollte sich dabei ein auffälliger Befund ergeben wird eine zusätzliche Mammographie empfohlen.

Die Sensitivität der Mammographie ist von der Dichte des Drüsenkörpers abhängig und beträgt 85 - 90%. Je dichter das Drüsengewebe, desto mehr sinkt die Sensitivität der Mammographie. Während man im involutierten, fettreichen Drüsengewebe eine Sensitivität von annähernd 100% erreicht, nimmt die Sensitivität in der dichten Brust auf bis zu 50% ab. Bei Läsionen, die Mikrokalk aufweisen, spielt die Dichte des Drüsenkörpers keine wesentliche Rolle. Etwa 30% der invasiven und bis zu 80% der heute entdeckten in-situ-Karzinome weisen Mikroverkalkungen auf, welche die Diagnose erleichtern.

Eine Einteilung der Herdbefunde nach der BIRADS®-Klassifikation ist heute in Tirol bzw. Österreich vorgeschrieben. Mit der Einteilung gemäß dieser BIRADS®-Klassifikation ist auch eine weitere Abklärungsempfehlung verbunden.

Klinische Untersuchung

Mammographie „goldener Standard“

BKFP

Sensitivität der Mammographie

BIRADS Klassifikation

Kategorie	BIRARDS-Bewertung	Procedere	Karzinom-wahrscheinlichkeit (%)
B 0	Diagnostik nicht komplett	Komplettierung der Diagnostik	keine Aussage möglich
B I	kein pathologischer Befund	keine Kontrolle	< 1
B II	sicher benigner Befund	keine Kontrolle	< 1
B III	wahrscheinlich benigner Befund	Kontrolle in 6 Monaten	1 - 3
B IV	unklarer, wahrscheinlich maligner Befund	Probeexcision / Biopsie	20 - 30
B V	malignomtypischer Befund	Biopsie und adäquate multimodale Therapie	> 90
B VI	Malignom histologisch gesichert	Therapie	100

Sonographie

Sonographie

Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Mammasonographie nimmt diese Methoden einen festen Platz in der Diagnosekette des Mammakarzinoms ein, sie ist jedoch weiterhin geräte- und untersucher-abhängig. Als Standarduntersuchung gilt die Position mit über dem Kopf eleviertem Arm in modifizierter Seitenlage. Der Schallkopf wird mäanderförmig transversal bzw. sagittal oder antiradiär bzw. radiär geführt. Grundsätzlich soll eine Sonographie beider Brüste inklusive Axillen erfolgen. Für den Ultraschall wird ein hochauflösender Schallkopf (mindestens 13,5 MHz) empfohlen.

Indikationen für die Mammasonographie

Indikationen für die Mammasonographie:

- weitere Abklärung auffälliger Tastbefunde
- klinisch okkult, mammographischer Befund
- Ergänzende Differentialdiagnose mammographischer Herdbefunde (BIRADS III, IV, V)
- Mammographisch dichter Drüsenkörper ACR 3 und 4
- Untersuchung in der Hochrisikosituation
- sichere Diagnose der einfachen Zyste
- Kontrolle von Silikonimplantaten
- Unterstützung interventioneller Methoden

Sensitivität

Die Sensitivität des konventionellen 2-D-US wird mit mehr als 90% für Läsionen > 5 - 10 mm angegeben, die Spezifität mit 80 - 90%. Die Treffsicherheit (accuracy) der Sonographie hängt beim Malignomnachweis sowohl vom umgebenden Gewebe wie auch vom Befund selbst ab, wobei die Sensitivität

ACR Klassifikation

Kategorie	Dichte des Brustdrüsengewebes	Beurteilbarkeit
ACR I	überwiegend lipomatös (fetttransparent)	sehr hoch
ACR II	fibroglandulär (mäßig durchsichtig)	hoch
ACR III	inhomogen dicht (reduziert die Empfindlichkeit der Mammographie)	limitiert
ACR IV	extrem oder sehr dicht (Läsionen, z.B. Malignome, nicht immer erkennbar)	limitiert

bei kleinen (< 5 mm) und vor allem präinvasiven Karzinomen (DCIS) eingeschränkt ist. Deshalb darf die Sonographie bei Malignomausschluß nicht ohne mammographische Korrelation durchgeführt werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Seit Einführung der Kontrastmittel-MRT besteht weitgehender Konsens über die hohe Sensitivität dieser Methode zur Detektion des Mammakarzinoms. So werden von der Mehrzahl der Autoren für das invasive Karzinom Entdeckungsraten von über 90% angegeben. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die MRT im Vergleich zur Röntgenmammographie sogar Präkanzerosen sensitiver detektiert.

Indikationen für MRT:

- Ergänzung bei mammographisch bzw. sonographisch inkonklusiven Befunden (BIRADS 0)
- Die KM-MRT wird präoperativ empfohlen besonders für das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom sowie vor Brusterhaltung bei dichtem Drüsengewebe und relevant erhöhtem Risiko
- Jährliche Früherkennungsmethode bei BRCA1+2 Mutationsträgerinnen bzw. nachgewiesen hohem familiären Erkrankungsrisiko (Hochrisikopatientinnen)

Trotz umfassend belegter Sensitivität existiert bislang kein eindeutiger Nachweis, dass durch präoperative MRT vor Brusterhaltung das Überleben beeinflusst und die Rezidivquote signifikant erniedrigt werden kann.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Sensitivität

3.2 Invasive Diagnostik

Indikationen

Indikationen für invasive Verfahren

- Mammographischer Befund BIRADS IV, V
- und/oder sonographischer Befund U IV, V
- und /oder MRT-Befund M IV, V

Interventionsmethode

Wahl der Interventionsmethode

Gemäß europäischer Leitlinien sollen mehr als 90% aller suspekten, nicht tastbaren und nur apparativ entdeckten Läsionen vor der Operation bereits histologisch abgeklärt sein. Dieses Ergebnis der minimal invasiven Biopsie muss mit der Bildgebung in Einklang zu bringen sein.

Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie

Zur Anwendung kommen bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Verfahren (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, MRT- gesteuerte Biopsie) beziehungsweise die offene Biopsie:

- Bei soliden Veränderungen ist, wenn diese sonographisch erkennbar ist, die histologische Sicherung durch die **Hochgeschwindigkeit-Stanzbiopsie** die Standardmethode. Jeder sonographisch darstellbare Tumor soll mittels Stanzbiopsie (14 Gauge Nadel) mit Gewinnung von zumindest drei repräsentativen Proben abgeklärt werden.

Vakuumbiopsie

- Die größere Gewebsmenge der **Vakuumbiopsie** und die Möglichkeit zur kontinuierlichen Gewebsabtragung eines Volumens von 2 - 3 g erhöht die Treffsicherheit bei Mikroverkalkungen. Dazu müssen mittels 10 oder 11 Gauge Mammotomnadel zumindest zwei Runden (pro Runde 6 Zylinder) Gewebe entnommen werden. Während des interventionellen Eingriffes ist mittels Röntgen der Gewebszylinder sicherzustellen, dass Mikrokalk in den Proben enthalten ist. Bei frustraner Stereotaxie ist eine offene Biopsie notwendig.

Offene Exzisionsbiopsie

- Offene Exzisionsbiopsie ist bei bildgebend zur Histologie diskrepanten Befunden sowie bei nur in der Mammographie detektierbaren BIRADS IV/V Läsionen indiziert.
- Bei Verdacht auf inflammatorisches Karzinom wird die Entnahme von Hautstanzen empfohlen

Bei histopathologisch benignem Befund (mit Bildgebung vereinbar) bildgebende Kontrolle nach 6 Monaten empfohlen.

Treffsicherheit und Verlässlichkeit

Bioptisch minimal invasive Verfahren dienen der Diagnosesicherung. In spezialisierten Einrichtungen wird die Sensitivität dieser Methoden mit 92 - 98% und die Spezifität von bis zu 100% angegeben.

- Um Fehleinschätzungen zu vermeiden, ist die interdisziplinäre Korrelation von Bildgebung und Histologie dringend erforderlich

Bei strenger Qualitätssicherung und kritischem Vorgehen wird damit eine Treffsicherheit erreicht, die der offenen Biopsie nach Markierung entspricht.

Markierungsclips

Bei der Anwendung minimal invasiver perkutaner Interventionen besteht die Möglichkeit, dass insbesondere sehr kleine Läsionen makroskopisch komplett entfernt werden. Somit ist nach jeder Gewebentnahme das biopsierte Areal mittels Clip (z.B. Titan) zu markieren. Anschließend hat eine Konformationsmammographie in zwei Ebenen zu erfolgen.

Eine weitere wichtige Indikation zur Clipimplantation ist die Markierung des Tumors bzw. des Tumorbettes vor neoadjuvanter Chemotherapie, da bei sehr gutem Ansprechen auf die Therapie häufig kein Residualtumor mehr nachweisbar ist.

Prä- bzw. postoperative Markierung

Kann durch verschiedenste minimal invasive diagnostische Methoden kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden, ist die histologische Abklärung durch eine offene Biopsie erforderlich. Hierbei ist eine Rate benigner zu malignen Befunden von 0,5:1, optimalerweise < 0,2:1 anzustreben.

Präoperative Drahtmarkierung

Eine präoperative Drahtmarkierung kann mammographisch, sonographisch oder kernspitomographisch erfolgen.

Der Draht soll den Herd penetrieren, über diesen nach Möglichkeit um weniger als 1 cm hinausragen. Bei nicht raumfordernden Prozessen erfolgt eine Markierung des Zielvolumens. Anschließend an die Drahtmarkierung ist eine Konfirmationsmammographie in zwei Ebenen notwendig. Die Konfirmationsmammographie muss mittels ausgedruckter Bilder oder digital dem Operateur zur Verfügung stehen.

Sensitivität und Spezifität

Markierungsclips

Offene Biopsie

Präoperative Drahtmarkierung

Kennzeichnung des Materials

Das Operationsmaterial ist topographisch eindeutig zu kennzeichnen. Dies sollte mittels Fäden oder entsprechender Metallclipmarkierung jeweils in drei Ebenen erfolgen. Üblicherweise wird das Operationspräparat am kranialen (superior), am medialen (in Richtung des Sternums) und am anterioren (in Richtung Haut) Resektionsrand markiert. Die Markierung muss in jeder Institution im Vorhinein festgelegt werden. Zum Beispiel kann mit einem langen Faden der superiore, mittels kurzen Fadens der mediale-, und mit mittellangem Faden der anteriore Resektionsrand markiert werden. Somit ist eine standardisierte Präparatausgabe möglich. Es ist zu empfehlen, daß das Präparat intraoperativ auf ein eigens dafür designtes Markierungsbrett (Spec-Board) gelegt wird, damit die Lage des Präparates nicht verändert werden und eine exakte Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen erfolgen kann.

Präparatröntgen/-Ultraschall ist zum Nachweis einer radiologisch adäquaten bzw. inadäquaten Resektion durchzuführen. Der Operateur muss vor Ende der Operation über die radiologisch adäquate/inadäquate Resektion informiert werden. Der Tumor ist mittels Nadel zu markieren und an die Pathologie weiterzuleiten.

4 Staging

beim Mammakarzinom

4.1 Empfohlene Staging-Untersuchungen

Bei jeder Patientin, bei der ein histologisch nachgewiesenes Mammakarzinom vorliegt sind folgende Untersuchungen notwendig

- *Thoraxröntgen*
- *Abdomensonographie*
- *Skelettszintigraphie*
- *MRT mit Kontrastmittel*: bei Mammakarzinom (inkl. DCIS) zum lokalen Staging mit Bestimmung der Tumorgrenzen sowie Ausschluß weiterer bzw. kontralateraler Tumoren

Bei suspekten Zusatzbefunden nach MRT second look mittels Sonographie obligat

Eine Koppelung zwischen Mamma MRT und der Möglichkeit einer MRT gestützten Intervention sollte gewährleistet sein.

Eine Koppelung zwischen Mamma MRT und der Möglichkeit einer MRT gestützten Intervention sollte gewährleistet sein.

- alternativ zu Thoraxröntgen und Abdomensonographie: *Computertomographie bei erhöhtem Risiko für Fernmetastasierung*
- *¹⁸F-FDG PET/CT (mit diagnostischer, KM-unterstützten CT)*: Als Alternative zur konventionellen diagnostischen Abklärung bei Hochrisikopatientinnen (klinisch positive LKs oder/und sehr junges Alter oder/und großer Tumor oder/und HER2+/triple negatives Mammakarzinom) zu überlegen (höhere diagnostische Genauigkeit)

Alle Patientinnen sollten nach dem TNM – System klassifiziert werden.

4.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionären Rezidivs

- Mammographie ergänzt mit Sonographie bds.
- bei unklarem Befund (BIRADS 0) weitere Abklärung mittels MRT
- bei malignitätssuspektem Befund histologische Sicherung durch minimal invasivem Eingriff

Empfohlene Staginguntersuchungen

Lokales/lokoregionäres Rezidiv

Systemisches Rezidiv

4.3 Restaging bei histologisch verifiziertem systemischen Rezidiv

- *Thoraxröntgen*
- *Abdomensonographie*
- *Knochenszintigraphie*
- *Computertomographie*
- *¹⁸F-FDG PET/CT (mit diagnostischer, KM-unterstützter CT):* empfohlen in ausgewählten Fällen zur Komplettierung der Ausbreitungsdiagnostik (höhere diagnostische Genauigkeit in der Ganzkörperevaluierung als konventionelle Verfahren)

Nachsorgeuntersuchung

4.4 Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen in Remission

Die Nachsorge besteht immer aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung.

Sie sollte in den ersten 2 - 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Die Nachsorgedauer beträgt mindestens 10 Jahre.

Bei Bedarf ist sie symptomorientiert zu erweitern.

Mammographie

Bei brusterhaltender Operation beide Brüste einmal jährlich. Bei Mastektomie einmal jährlich die kontralaterale Brust.

Auch nach Skin-sparing Mastektomie ist einmal jährlich eine Mammographie der rekonstruierten Brust empfohlen.

US, CT, MRT bzw. PET/CT und Knochenszintigraphie in der Nachsorge

Der routinemäßige Einsatz anderer Untersuchungsmodalitäten (US, CT, MRT bzw. PET/CT und Knochenszintigraphie) als fixer Bestandteil in der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten ist nach wie vor nicht ausreichend durch evidence-basierte Daten gerechtfertigt. Anwendung nur bei Verdacht auf Rezidiv/Metastasen. Ein individuell angepasstes, sich nach der Risikokonstellation beziehungsweise der Symptomatik orientierendes Nachsorgeschema unter Integration ergänzender bildgebender Methoden ist jedoch im Einzelfall sinnvoll, auch die Abklärung möglicher therapieinduzierter Nebenwirkungen (z.B. gynäkologische Kontrollen unter Tamoxifen, DEXA-Scan unter AI-Therapie, Monitoring der Herzleistung während bzw. nach zielgerichteter Therapie).

Individuelles Nachsorgeschema

4.5 TNM- und pTNM-Klassifikation

T-Klassifikation

TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d
T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut
T4c	Vorliegen von T4a und T4b
T4d	inflammatorisches Karzinom

pT-Klassifikation

pT1 mic: Unter Mikroinvasion wird das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren

T-Klassifikation

pT-Klassifikation pT1 mic

Karzinomen festgehalten werden. Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

N-Klassifikation
Nx

N-Klassifikation

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht.

Berücksichtigt wird nur der „klinische Befall“, bestimmt durch die klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, ausgenommen Lymphszintigraphie. Befunde an Sentinel-Node-Biopsie werden stets als pN eingeordnet und in der klinischen N-Klassifikation nicht berücksichtigt.

**N: Definition der
regionären Lymphknoten**

		Axilla		
		tumorfrei	Tumorbefall, beweglich	Tumorbefall, fixiert
Mammaria	tumorfrei	N0	N1	N2a
	Tumorbefall	N2b	N3b	N3b
N3a	klinischer Befall ipsilateraler infraklavikulärer Lymphknoten			
N3c	klinischer Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten			

Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

pN-Klassifikation

pN-Klassifikation

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Es sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden. Zusätzlich ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinellymphknoten kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Beschreibung erfolgt z.B. als pN1(sn).

pN1mi

pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen ≤ 2 mm Größe

Mammaria-Lymphknoten	Axilla-Lymphknoten			
	tumorfrei	1-3 LK befallen	4-9 LK befallen	≥ 10 LK befallen
tumorfrei oder nicht untersucht	pN0	pN1a	N2a	pN3a
nur histologisch befallen	pN1b	pN1c	pN3b	pN3b
klinischer oder makroskopischer Befall	pN2b	pN3b	pN3b	pN3b
pN3a: Befall infraklavikulärer Lymphknoten pN3c: Befall supraklavikulärer Lymphknoten				

pN: Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillär und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation

M-Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

M-Fernmetastasen

4.6 UICC-Stadienverteilung

Nach Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131-41

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N0	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	alle T	N3	M0
Stadium IV		alle T	alle N	M1

UICC-Stadien I-IV

5 Pathologie

Die Qualitätssicherung der Diagnostik ist durch nationale (Qualitätsstandards der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie) und internationale (z.B. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis; American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidelines) Standards geregelt. Die Validierung der Methoden und die Teilnahme an Ringversuchen sind verpflichtend.

5.1 Präanalytik

Die Präanalytik hat angesichts der Erweiterung des methodischen Spektrums dramatisch an Bedeutung gewonnen. Es ist auf eine unmittelbar nach Entnahme erfolgende Fixierung in 10%-igem gepuffertem Formalin (entspricht 4%-igem gepufferten Formaldehyd) zu achten, um gute Befundqualität inklusive der Option einer guten DNA Qualität für etwaige molekulare Analysen zu gewährleisten. Auch gute RNA Qualität ist in adäquat aufgearbeitetem Paraffin-eingebettetem Gewebe zu erreichen. Gefriermaterial wird entweder primär in flüssigem Stickstoff schockgefroren oder auf Eis unter Beachtung möglichst kurzer Ischämiezeiten (sollte dokumentiert werden) aus dem Operationssaal direkt in die Pathologie gebracht. Wird das Gewebe geteilt, so braucht es eine makroskopische Beurteilung durch eine/n Pathologin/en (optional kann ein/e Pathologe/in im OP die Aufteilung des Gewebes durchführen).

5.2 Makroskopie

Die Makroskopie hat entsprechend der Entnahmeart einen unterschiedlichen Stellenwert.

Bei Stanzzyllindern/Vakuumsaugbiopsien beschränkt sie sich auf die Beschreibung, die Angabe der Zahl und das Vermessen der Länge der Stanzzyylinder.

Bei Resektaten bedarf es einer sorgfältigen Beschreibung mit Fotodokumentation und ggf. Anfertigung einer Skizze und einer Aufarbeitung mit gezielter Gewebentnahme durch eine/n Fachärztin/arzt für klinische Pathologie. Der Zuschnitt wird entsprechend wichtiger diagnostischer Befundkomponenten wie Tumorgröße, Bezug zu den Resektionsrändern und das Vermessen der Abstände davon durchgeführt. Ausreichend Tumorgewebe (zumindest ein Block pro cm Tumordurchmesser) ist aufzuarbeiten, um eine standardgemäße Befundung durchzuführen und ausreichend Gewebe für Histologie und Zusatzdiagnostik bereitzustellen. Eine besondere Erwähnung

Präanalytik

Stanzzyylinder/ Vakuumsaugbiopsien

Resektate

**Gewebsentnahme
für spätere Diagnostik**

**Lymphknotendisektion
mit Aufarbeitung
ist Standard**

Schnellschnitt

bedarf es bei Resektionen nach stattgehabter Therapie, wo der Tumor, falls vorhanden, und das Tumorbett zur Gänze aufzuarbeiten und histologisch zu beurteilen sind.

Eine Gewebsentnahme aus Resektaten, sei es für weitere Diagnostik oder im Rahmen von Studien, hat durch eine/n Pathologin/en zu erfolgen, um zu gewährleisten, dass einerseits für die Diagnostik ausreichend Material verbleibt und andererseits repräsentatives, vitales Gewebe für Studienzwecke gewonnen wird.

Die Lymphknotendisektion mit Aufarbeitung aller Lymphknoten ist Standard. Bei Entnahme eines Sentinel Lymphknotens wird dieser quer zur Längsachse in 2 mm Scheiben geschnitten und zur Gänze, jeweils 1 Scheibe pro Block, eingebettet. Dann folgt eine Aufstufung mit jeweils einer H&E und dazwischen in unterschiedlichen Ebenen entsprechend dem Protokoll der Leitlinien Mammakarzinom der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie immunhistochemische Färbungen mit dem Keratinmarker Cam 5.2 (ggf. CK7 und CK8).

5.3 Schnellschnittuntersuchung

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur in Ausnahmefällen zu stellen. Durch das Gefrieren des Gewebes können immunhistochemische Befunde verfälscht werden.

Auch eine intraoperative Beurteilung der Resektionsränder im Schnellschnitt wird nicht empfohlen.

Die intraoperative Untersuchung der Sentinellymphknoten (SLN) ist nicht routinemäßig zu empfehlen, sondern nur in speziellen Fällen, wie z. Bsp. bei intraoperativ suspektem SLN, da bei positivem SLN die einzeitige Operation der Axilla durchgeführt werden kann.

5.4 Zytologie

Die Zytologie spielt aufgrund der Spärlichkeit des gewonnenen Materials und der Notwendigkeit, das gesamte diagnostische Spektrum mit Immunphänotypisierung und molekularer Analyse zu erstellen, in Österreich eine untergeordnete Rolle.

Eine Anwendung ist jedoch die Analyse zytologischer Präparate anderenortes wie z. Bsp. maligner Pleura- oder Perikardergüsse bei fortgeschrittener Tumorerkrankung, wo bei repräsentativem zytologischem Material das gesamte diagnostische und prädiktive Untersuchungsspektrum erfolgen kann. Die Aufarbeitung im Zellblock hat sich diesbezüglich etabliert.

5.5 Histologische Beurteilung

Die histologische Beurteilung erfolgt in der Diagnostik immer zuerst an Hämatoxylin & Eosin gefärbten Schnitten, nachfolgende histochemische Zusatzfärbungen wie zum Beispiel die PAS (perjod-acid-Schiff reaction) können in der Diagnostik von Differentialdiagnosen oder Sonderformen, wie verschleimenden Karzinomen hilfreich sein.

Die Befunderstellung, das pathologische Gutachten, also die Diagnose und Zuordnung der einzelnen Entitäten erfolgt entsprechend der gültigen TNM- und WHO Klassifikation. Die WHO unterscheidet epitheliale Tumoren mit den Varianten der invasiven Mammakarzinome, epithelial-myoeitheliale Tumoren, Vorläuferläsionen, intraduktale proliferative Läsionen, papilläre Läsionen und benigne epitheliale Proliferationen. Im Weiteren werden die mesenchymalen Tumoren, fibroepitheliale Tumoren, Tumoren der Brustwarze, maligne Lymphome, metastatische Tumoren und Tumoren der männlichen Brust klassifiziert. Zuletzt werden noch in einer Gruppe Karzinome mit besonderem "klinischem Muster" zusammengefasst. Aus pathologischer Sicht ist eine exakte Zuordnung der Entitäten mit Angabe der Subentitäten und Varianten diagnostischer Standard.

Das Grading erfolgt nach Elston und Ellis mit Angabe der Einzelscores für Duktusbildung, Pleomorphie und Mitosezahl und Angabe des daraus resultierenden Gesamtscores.

Zytologie

Primär HE-Färbung

Befunderstellung

Grading nach Elston und Ellis

Carcinoma in situ

Bei einem Carcinoma in situ erfolgt ein Grading nach der WHO sowie eine Angabe des Van Nuys Prognostic Index. Dieser berücksichtigt neben Alter, der Ausdehnung des Carcinoma in situ, auch den Grad der Differenzierung, das Auftreten von Nekrosen und den Abstand zu den Resektionsrändern.

Bei Resektionen nach stattgehabter Vortherapie wird das ypT Stadium entsprechend dem größten Residualtumorherd angegeben, liegen mehrere Foci vor wird (m) ergänzt (AJCC 2016).

Pathologische Remission

Die pathologische Remission beurteilt den „residual cancer burden“ (RCB) in folgenden Kategorien: pCR, RCB-I, RCB-II, RCB-III (Peintinger et al. Modern Pathology 2015; 28: 913 -20.). Diese Kategorien finden sowohl im Tumor als auch in Lymphknotenmetastasen Anwendung. Eine weitere Methode zur Beurteilung der Regression ist die Chevallier Methode (Klasse 1: Verschwinden aller Tumorzellen (pCR); Klasse 2: nur DCIS in der Brust vorhanden, kein invasiver Tumor und negative Lymphknoten (pCR); Klasse 3: invasives Karzinom mit alteriertem Stroma (pPR); Klasse 4: nur wenig Veränderungen der Tumormorphologie (pNR)) (Chevallier B et al. Am J Clin Oncol. 1993;16(3):223-8).

Tumoren der Mamma, WHO-Klassifikation 2012

Epitheliale Tumoren

Mikroinvasives Karzinom	
Invasive Mammakarzinom	Invasives Mammakarzinom NST (no special type) Pleomorphes Karzinom Karzinom mit osteoklastären Stromariesenzellen Karzinom mit chorionkarzinomatösen Eigenschaften Karzinom mit melanozytären Eigenschaften
Invasives lobuläres Mammakarzinom	Klassisches lobuläres Karzinom
	Solides lobuläres Karzinom
	Alveoläres lobuläres Karzinom
	Pleomorphes lobuläres Karzinom
	Tubulolobuläres Karzinom
Gemischt lobuläres Karzinom	
Tubuläres Karzinom	
Kribriiformes Karzinom	
Muzinöses Karzinom	

Karzinom mit medullären Eigenschaften	Medulläres Karzinom
	Atypisches medulläres Karzinom
	Invasives Karzinom NST mit medullären Eigenschaften
Karzinom mit apokriner Differenzierung	
Karzinom mit Siegelringzellendifferenzierung	
Invasives mikropapilläres Karzinom	
Metaplastisches Karzinom NST	Low-grade adenosquamöses Karzinom
	Fibromatoseähnliches metaplastisches Karzinom
	Squamöses Karzinom
	Spindelzellkarzinom
	Metaplastisches Karzinom mit mesenchymaler Differenzierung Chondroide Differenzierung Ossäre Differenzierung Andere Typen mesenchymaler Differenzierung
	Gemischtes metaplastischer Karzinom
Myoepitheliales Karzinom	
Seltene Subtypen	
Karzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften	Neuroendokriner Tumor, gut differenziert
	Neuroendokriner Tumor, schlecht differenziert (kleinzelliges Karzinom)
	Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung
Sekretorisches Karzinom	
Invasives papilläres Karzinom	
Acinuszellkarzinom	
Mucoepidermoides Karzinom	
Polymorphes Karzinom	
Onkozytäres Karzinom	
Lipidreiches Karzinom	
Glykogenreiches Klarzellkarzinom	
Sebacäres Karzinom	
Speicheldrüsen/Hautadnextyp Karzinome	Zylindrom
	Klarzellhidroadenom

Epithelial-myoepitheliale Tumoren

Pleomorphes Adenom	
Adenomyoepitheliom	Adenomyoepitheliom mit Karzinom
Adenoidzystisches Karzinom	

Vorläuferläsionen

Dukales carcinoma in situ	
Lobuläre Neoplasie	Lobuläres carcinoma in situ Klassisches lobuläres carcinoma in situ Pleomorphes lobuläres carcinoma in situ
	Atypische lobuläre Hyperplasie

Intraduktale proliferative Läsionen

Gewöhnliche duktale Hyperplasie
Columnarzellläsionen inklusive flacher epithelialer Hyperplasie
Atypische dukale Hyperplasie

Papilläre Läsionen

Intraduktales Papillom	Intraduktales Papillom mit atypischer Hyperplasie
	Intraduktales Papillom mit ductalem carcinoma in situ
	Intraduktales Papillom mit lobulärem carcinoma in situ
Intraduktales Papilläres Karzinom	
Eingekapseltes papilläres Karzinom	Eingekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion
Solides papilläres Karzinom	In situ
	Invasiv

Benigne epitheliale Proliferationen

Sklerosierende Adenose	
Apokrine Adenose	
Mikroglanduläre Adenose	
Radiär narbig komplex sklerosierende Läsion	
Adenome	Tubuläres Adenom
	Milchspendendes Adenom
	Apokrines Adenom
	Duktales Adenom

Mesenchymale Tumoren

Noduläre Fasciitis	
Myofibroblastoma	
Desmoide Fibromatose	
Entzündlich myofibroblastärer Tumor	
Benigne vaskuläre Läsionen	Hämangiom
	Angiomatose
	Atypisch vaskuläre Läsionen
Pseudoangiomatöse stromale Hyperplasie	
Granularzelltumor	
Benigne periphäre Nervenscheidentumoren	Neurofibrom
	Schwannom
Lipom	Angiolipom
Liposarkom	
Angiosarkom	
Rhabdomyosarkom	
Osteosarkom	
Leiomyom	
Leiomyosarkom	

Fibroepitheliale Tumoren

Fibroadenom	
Phylloider Tumor	Benigne
	Grenzlinien
	Maligne
	Periduktaler Stromatumor, niedrig maligne
Hamartom	

Tumoren der Brustwarze

Brustwarzenadenom	
Syringomatöser Tumor	
Morbus Paget der Brustwarze	

Maligne Lymphome

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	
Burkittlymphom	
T-Zell-Lymphom	Anaplastisch großzelliges Lymphom, ALK negative
Extranodales marginalzonen B-Zell-Lymphom Typ MALT	
Follikuläres Lymphom	

Metastasen

Tumoren der männlichen Brust

Gynäkomastie	
Karzinom	Invasives Karzinom
	In situ Karzinom

Klinische Präsentationen

Inflammatorisches Karzinom
Bilaterales Brustkarzinom

5.6 Immunphänotypisierung

Die Immunhistochemie ist ein unabdingbarer diagnostisch und vor allem prognostisch/prädiktiver Baustein. Die Immunphänotypisierung spielt in der Diagnostik von Gewebszylindern oder Resektaten bei allen Tumorentitäten eine große Rolle. Bei den Mammakarzinomen liegt die Bedeutung der Immunhistochemie bei den Markern mit prognostisch/prädiktiver Aussagekraft.

Als Mindeststandard ist bei jedem invasiven Karzinom sind der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER, PR) zu erheben und entsprechend den allgemein anerkannten immunreaktiven Scores (IRS) nach Allred und Remmele anzugeben, zudem erfolgt ein immunhistochemisches Her2/Neu-Testing mit standardgemäßer Angabe des Scores 0+, 1+, 2+, 3+, wobei 2+ positive Fälle weiter mittels in situ Hybridisierung bezüglich einer HER2-Amplifikation analysiert werden müssen. Die Bestimmung des Ki67 Proliferationsindex unter der Angabe des Prozentsatzes der positiven Tumorzellen ist ein unabdingbarer Bestandteil eines Befundes.

Angesichts des oft limitiert verfügbaren Gewebes muss ein/e erfahrene/r Pathologe/in mit dem Gewebe sorgsam umgehen, um einerseits die diagnostische Sicherheit zu gewährleisten und andererseits alle notwendigen Analysen abzudecken, die die gesamte Tumorcharakteristik für die weiteren klinischen Entscheidungen bereitstellen. Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Mammopathologie der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie sollen Berücksichtigung in der Befundung finden.

5.7 Molekulare Analysen

Sie haben einen zentralen, unverzichtbaren Stellenwert eingenommen und sind unabdingbarer Bestandteil der pathologischen Diagnostik. Sie werden bei uns selten an zytologischen Proben (Aspiraten, Punktaten, ggf. Zellblockmethode) vor allem an paraffineingebetteten Stanzmaterial und an Resektaten durchgeführt.

Hierzu gehören, wie oben angeführt, Testungen auf Proteinebene (ER, PR und Her2) und die in situ Hybridisierung auf eine Her2/neu Genamplifikation. Hierfür sind Hellfeld (SISH, CISH) und Dunkelfeldmethoden (FISH) unter Verwendung Lokus-spezifischer Proben für HER2 und die

Zentromerregion am Chromosom 17 etabliert. Die Auswertung erfolgt entsprechend der aktuellen ASCO-CAP Guidelines (**Amplifikation**: ≥ 6 Her2/Signale pro Zelle bzw. Her2/CEP17 ratio ≥ 2 mit \geq oder ≤ 4 Her2 Signalen pro Zelle bzw. Her2/CEP17 ratio ≤ 2 mit ≥ 6 Her2 Signalen pro Zelle; **Borderline**: ≥ 4 and < 6 Her2 Signale pro Zelle bzw. Her2/CEP 17 Ratio < 2 und ≥ 4 and < 6 Her2 Signale pro Zelle; **Negativ**: < 4 Her2 Signale pro Zelle bzw. Her2/CEN17 ratio < 2 und < 4 Her2 Signale pro Zelle).

Weitere immunhistochemische Marker wie z.B. der Androgenrezeptor, CyclinD1 werden nur bei entsprechender Konstellation oder auf Anfrage durchgeführt.

Die molekulare Tumorklassifikation unterteilt in Luminal A, Luminal B Her2 negativ, Luminal B Her2 positiv; Her2 positiv (nicht luminal) und Triple-negativ (basal-like) Karzinome in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus, dem Her2 Status, dem Proliferationsindex und der Expression bestimmter Keratine (CK5/6, CK14).

Molekulare Testungen sind etabliert und werden auf klinische Anforderung durchgeführt. In Verwendung sind z. B. in Österreich EndoPredict (CE zertifiziert, AGO Leitlinien Evidenzlevel 1), Oncotype DX (AGO Evidenzlevel 1) vor allem in den USA weit verbreitet, PAM 50 ROR (FDA, CE zertifiziert), GGI, MammaPrint, Mammatyper, BCI, NexCourse Breast und Curebest 95GC. Sie geben Aussagen z. B. über die Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren an einem Tumorrezidiv zu erkranken (EndoPredict), über Prognose und Wirksamkeit der Chemotherapie (Mammaprint), Rückfallrisiko und Subtyp (PAM 50 ROR).

Deep Sequencing/NGS im diagnostisch zertifizierten Bereich bietet mittlerweile auf allen Plattformen „Cancer Panels“ an, die von wenigen Genen bis zu tausenden Genen reichen. Es wird zunehmend auf DNA und RNA Ebene gearbeitet, sodass Mutationen, Amplifikationen aber auch Translokationen in einem Lauf analysiert werden können. Voraussetzung ist aber eine gute DNA und RNA Qualität!

Her2-Auswertung

Molekulare Tumorklassifikation

Molekulare Testungen

Deep Sequenzierung

Zirkulierende Tumorzellen

5.8 Zirkulierende Tumorzellen

Die Quantifizierung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) erfolgt bislang nur im Rahmen klinischer Studien und gilt bei Mammakarzinomen in frühem aber auch fortgeschrittenem Stadium als prognostischer Marker (Bidard FC et al., 2016). Weiters können CTCs auch als „Liquid Biopsies“ für molekulare Analysen verwendet werden (Bidard FC et al., 2016). Diese gewinnen im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Für deren Aufarbeitung stehen unterschiedliche Methoden zu Verfügung. Bei den Einsendungen ist auf die Verwendung spezieller Probenröhrchen, die zellstabilisierende Substanzen beinhalten, die eine DNA-Degradation und Absorption verhindern, zu achten (z.B. Streckröhrchen oder PAXgene™).

6 Operative Therapie

des Mammakarzinoms

6.1 Diagnostische Sicherung radiodiagnostisch unklarer Läsionen durch offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von bildgebend detektierten Läsionen sollte in Anlehnung an die Leitlinien der EUSOMA erfolgen.

Bei der präoperativen Drahtmarkierung sollte die Entfernung zwischen Drahtspitze und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen.

Das Operationsmaterial soll topografisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesendet werden.

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt sollte nur ausnahmsweise erfolgen und durch Expressaufarbeitung ersetzt werden.

6.2 Mammakarzinom: Brusterhaltende OP

Die brusterhaltende Therapie (BET) beim Mammakarzinom gilt heute als Standard für die Mehrheit der betroffenen Patientinnen.

6.2.1 Begriffsbestimmung

Quadrantektomie

Dieser Begriff umfasst die Resektion eines gesamten Quadranten, der darüber liegenden Hautspindel und der Fascia pectoralis. Hierbei wird eine spitzovaläre radiäre Schnittführung gewählt und die Axilladissektion im Falle der Tumorlokalisation im oberen äußeren Quadranten von der gleichen Inzision aus durchgeführt.

Tumorektomie

Die Tumorektomie ist nicht nur von der chirurgischen, sondern auch von der pathophysiologischen These her unterschiedlich zur Quadrantektomie. Die Tumorektomie beschreibt die Exzision eines Tumors innerhalb eines anatomischen Bezirkes der Brustdrüse, wobei hier das exzidierte Volumen gegenüber der Quadrantektomie geringer ist und damit das kosmetische Ergebnis verbessert wird.

Die Hautexzision wird hier nicht durchgeführt, der Hautschnitt wird zirkulär geführt. Eine en bloc Resektion mit den Lymphknoten wird praktisch nie durchgeführt und zielt damit noch mehr auf eine lokal begrenzte Resektion.

Operative
Qualitätssicherung

Brusterhaltende Operation

Quadrantektomie

Tumorektomie

Ausschlusskriterien

6.2.2 Ausschlusskriterien für BET

- multizentrischer Tumor
- inflammatorisches Karzinom
- keine R0 Resektion möglich (trotz Nachresektion)
- ungünstige Relation Tumor/Brust
- inadäquates kosmetisches Ergebnis, bedingt durch ungünstige Tumorkomposition und Erfordernis der R0 Resektion
- Strahlentherapie nicht möglich oder von der Patientin abgelehnt (relatives Ausschlusskriterium)
- Präferenz der Patientin für Mastektomie

Resektionsrand

6.2.3 Resektionsrand

Eine einheitliche Definition des tumorfreien Resektionsrandes gibt es derzeit nicht. Der Resektionsrand ist neben dem Lymphknotenstatus und dem Alter der Patientin der stärkste unabhängige Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Der tumorfreie Parenchymsaum sollte beim invasiven Karzinom mindestens 1 mm betragen. Der dorsale Resektionsrand kann unter dieser Grenze liegen, falls dieser Resektionsrand von nicht infiltrierter Fascia pectoralis bedeckt ist.

Bei Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente in der Tumorperipherie, in Situationen mit extensivem Resektionsrandbefall oder jungem Alter der Patientin sollte der tumorfreie Parenchymsaum mindestens 2 mm, optimalerweise 5 mm betragen.

Tumorgroße

6.2.4 Tumorgroße

Entscheidend für BET erscheint weniger der absolute Tumordurchmesser als die Größenrelation des Tumors zur Brust.

Tumore bis 5 cm Durchmesser können brusterhaltend operiert werden, in speziell gelagerten Fällen ist Brusterhaltung auch beim T3 Tumor möglich. Ein T4 Tumor ist prinzipiell keine Kontraindikation zur BET. Allerdings ist heute ein Downstaging des Tumors durch neoadjuvante Therapie beim T3/T4 Tumor möglich, sodaß Operationen von invasiven Karzinomen mit einem Durchmesser > 3 cm selten erforderlich sind.

Peripherer Tumor

6.2.5 Operatives Vorgehen beim peripheren Tumor

Eine präoperative Biopsie erhöht das Lokalrezidivrisiko trotz bekannter Tumorzellaussaat im Stichkanal nicht, erleichtert aber die präoperative Planung und reduziert die Operationszeit. Der psychologische Aspekt der frühzeitigen klaren Information der Patientin über die Diagnose darf ebenfalls nicht unterschätzt werden.

Nicht palpable Tumore sollten drahtmarkiert werden (vgl. S. 31 Exzisions-

biopsie), um zielgerecht und damit gewebesparend operieren zu können. Zirkuläre Hautinzisionen sind kosmetisch am günstigsten, der Krümmungsradius sollte konzentrisch dem der Areola gewählt werden, um eine minimale Hautspannung zu gewährleisten. Eine getrennte Hautinzision für die Chirurgie der axillären Lymphknoten ist zu bevorzugen. Eine dreidimensionale Markierung des Operationspräparates sollte immer erfolgen, um die Orientierung bei der histologischen Aufarbeitung zu gewährleisten. Das Präparieren sollte vornehmlich mit Schere oder Skalpell erfolgen, um thermische Schäden am Präparat zu vermeiden. Bei einer Tumorektomie sollte das umgebende Parenchym soweit mobilisiert werden, dass es mit resorbierbaren Nähten adaptiert werden kann, um zu verhindern, dass die Haut auf dem Musculus pectoralis zu liegen kommt und damit kosmetisch störende Einziehungen entstehen. Eine Clipmarkierung der Resektionsstelle erscheint sinnvoll und wird je nach Bestrahlungstechnik empfohlen (Nachresektion, Strahlentherapie). Die BET kann im Sinne einer onkoplastischen BET durchgeführt werden, um eine voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis zu verhindern.

6.3 Mastektomie

6.3.1 Begriffsbestimmung

Heute werden die modifiziert radikale Mastektomie oder die einfache Mastektomie (Ablatio simplex) durchgeführt.

Bei beiden Operationsmethoden wird der Musculus pectoralis maior belassen, aber die Fascia pectoralis mit der gesamten Brustdrüse en bloc entfernt. Die Haut soll mit einem schmalen subkutanen Fettkörper partiell je nach Tumorlokalisierung belassen werden, sodaß ein Wundverschluß mit geringer Spannung ermöglicht wird. Wird eine Sofortrekonstruktion durchgeführt, können eine etwas andere Resektionstechnik angewendet und größere Teile des Hautmantels erhalten werden.

a. Ablatio simplex

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis

b. Modifiziert radikale Mastektomie

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis mit Level I und II Dissektion der Axilla

Mastektomie

Ablatio simplex

Modifiziert radikale Mastektomie

Skin sparing
mastectomy

Nipple sparing mastectomy

Indikationen für
Mastektomie

Brustrekonstruktion

Sofortrekonstruktion
oder plastische Operation
im Intervall

c. Hautsparende (skin sparing) Mastektomie

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis unter Belassung eines Hautmantels

d. Brustwarzen-erhaltende (nipple sparing) Mastektomie

Erhaltung der Mamille und der Areola

6.3.2 Indikationen zur Mastektomie

- multizentrischer Tumor, histologisch als solcher gesichert
- inflammatorisches Mammakarzinom, auch nach Vorbehandlung
- auch nach Nachresektion inkomplette Entfernung des Tumors
- diffuse Mikrokalzifikationen vom malignen Typ (ausgedehntes DCIS)
- Kontraindikation zur postoperativen Strahlentherapie oder Ablehnung seitens der Patientin (relative Indikation zur Mastektomie – das Alter, der Allgemeinzustand und die Tumorbilogie der Patientin sind zu beachten)
- Präferenz der Patientin für Mastektomie
- Mastektomie ist Standard bei Lokalrezidiv nach BET, in bestimmten Situationen ist eine neuerliche BET ± Strahlentherapie jedoch denkbar
- prophylaktische Mastektomie: Option zur Risikoreduktion bei nachgewiesener Genmutation

6.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Jede Patientin, bei der eine Brustamputation durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion oder den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden.

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluß auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben. Die Brustrekonstruktion scheint nicht mit einem Anstieg der Lokalrezidivrate verbunden zu sein. Es liegen aber keine ausreichenden Daten zur Klärung dieser Fragestellung vor.

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

Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen. Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen allerdings wünschen sich nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des

Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können.

Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin in Frage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab und ob eine Strahlentherapie geplant oder gar früher erfolgt ist. Nach bereits erfolgter Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist. Falls vor einer geplanten Strahlentherapie ein Gewebeexpander bereits implantiert worden war, soll dieser zunächst komplett gefüllt und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann zu entscheiden, ob eine definitive Prothesenimplantation oder aber eine Lappentransposition das bessere Ergebnis bringen können.

Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Nippel-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung.

6.5 Chirurgie der Lymphknoten

Der axilläre Lymphknotenstatus stellt beim Mammakarzinom nach wie vor einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Aus Gründen der regionalen Tumorkontrolle und der Tatsache, dass es bislang mit bildgebenden Methoden nicht gelungen ist, einen verlässlichen Lymphknotenstatus zu definieren, sind chirurgische Verfahren notwendig und auch sinnvoll.

Seit Jahrzehnten zeichnete sich der Eingriff in der Axilla als jener Akt ab, der weitgehend für die peri- und postoperative Morbidität verantwortlich ist.

6.5.1 Konventionelle Axilladisektion

Indikationen zur axillären Lymphadenektomie im Level I und II

- bei klinisch und/oder sonografisch auffälligen Lymphknoten
- beim inflammatorischen Mammakarzinom
- bei histologisch nachgewiesenen Makrometastasen im Sentinel Node bei entsprechender Riskokonstellation (siehe 6.5.2. Sentinelnode)

Angleichende Operation

Axillärer Lymphknotenstatus

Konventionelle Axilladisektion

Operationstechnik

Operationstechnik

- eine bogenförmige Hautinzision ermöglicht ausreichenden intraoperativen Zugang und optimalen Bewegungsspielraum bei Elevation des Armes
- Exploration des Interpektoralraumes (Rotter'sche Lymphknoten)
- Schonung des N. thoracicus longus
- Darstellen der lateralen Thoraxwand
- Aufsuchen und Darstellen des lateralen Randes des M. latissimus dorsi
- Präparation entlang des Unterrandes der V. axillaris (nicht über die Vene nach kranial präparieren oder die Bindegewebs-scheide abpräparieren)
- Lymphadenektomie im Level I und II ist Standard
- Ausräumung im Level III nur bei pathologischem Tastbefund oder exzessivem Befall von Level I und II
- Schonung des thorakodorsalen Gefäß-Nervenbündels
- fakultativ Schonung von Nn. intercostobrachiales
- Saugdrainagen

Postoperative Phase

Postoperative Phase

- unmittelbar postoperativ Schonung des Armes
- postoperative Bewegungsübungen für die Schulter
- Entfernung der Drainagen erst bei Sekretion unter 30 ml / 24 Stunden
- postoperative Serome in der Axilla werden abpunktiert
- prophylaktische manuelle Lymphdrainagen können nach Abschluß der Primärtherapie durchgeführt werden

6.5.2 Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel Node Biopsy)

Definition

Definition

Als Wächterlymphknoten bezeichnet man den ersten (die ersten) Lymphknoten im Drainagegebiet eines Tumors. Im Mittel gibt es zwei Wächterlymphknoten. Der histopathologische Befund des Wächterlymphknotens gilt als repräsentativ für den regionären Lymphabfluß.

Konnte der Wächterlymphknoten präoperativ eindeutig dargestellt und intraoperativ klar identifiziert werden, kann bei histologisch tumorfreiem Sentinel Node auf die konventionelle Axilladissektion verzichtet werden. Die alleinige Wächterlymphknotenbiopsie gilt heute als Standard bei histologisch negativem Sentinel Node.

Die alleinige Sentinel Node Biopsy ist mit einer signifikant geringeren postoperativen Morbidität und besseren Lebensqualität verbunden.

**Empfehlungen der AGO/OEGGG/ACO/ASSO/ÖGS und TAKO
zur Vorgehensweise bei metastastisch besiedelten Sentinellymphknoten**

	Günstige Prognosefaktoren*	Ungünstige Prognosefaktoren**
<i>Immunhistochemischer Nachweis von Tumorzellen im SLN (NOi+)</i>	Keine Axilladisektion	Keine Axilladisektion
<i>Mikrometastase (0,2 - 2 mm) im Sentinellymphknoten</i>	Keine Axilladisektion	Keine Axilladisektion
<i>Makrometastase > 2 mm im Sentinellymphknoten</i>	Keine Axilladisektion	Axilladisektion

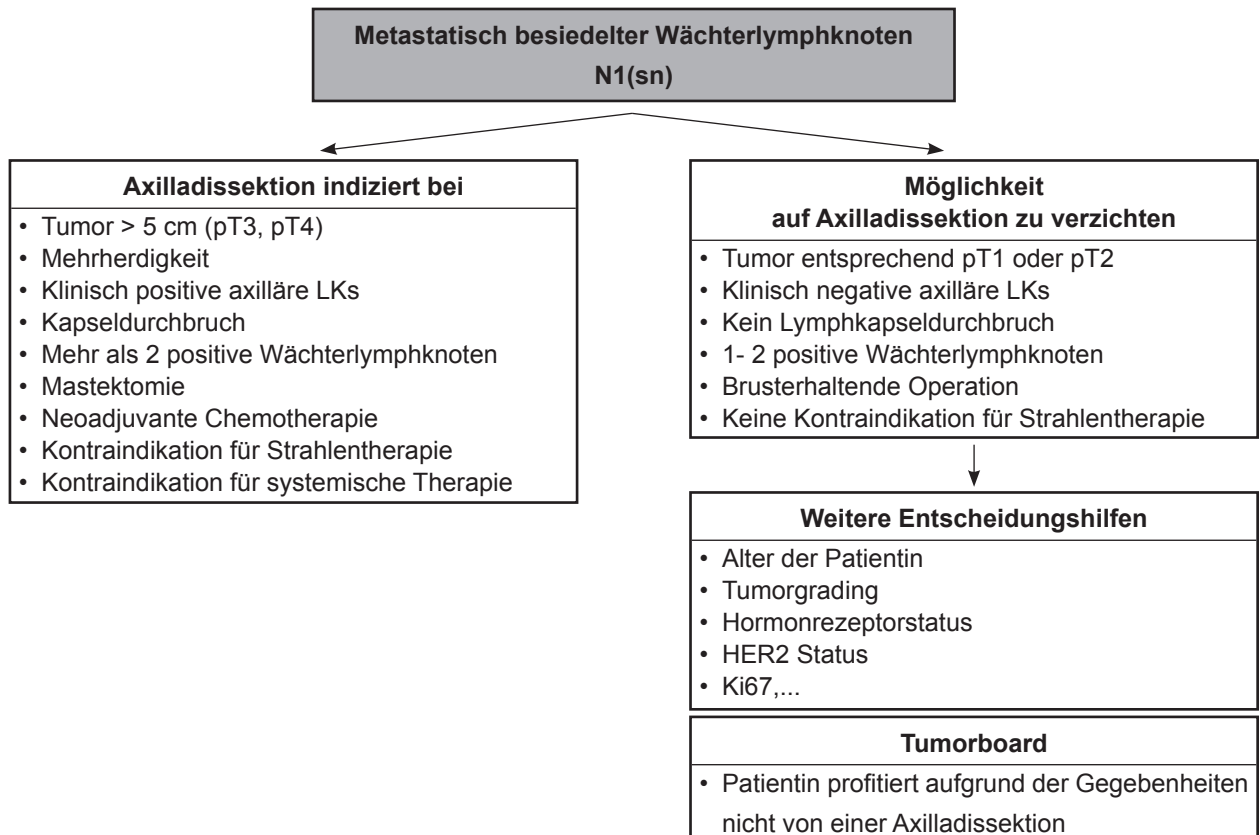
***Prognostisch günstige Faktoren**

- Grade I oder II
- Mäßig- bis hochpositiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor
- HER 2 negativ
- Ki67 <20%
- Tumorgröße < 5 cm (entspricht pT1 und pT2)
- Kein Gefäßeinbruch (entspricht T1 und T2)

**** Prognostisch ungünstige Faktoren**

- Grade III
- Minimale oder negative Expression von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor
- HER 2 positiv (HER2 3+/FISH positiv)
- Ki67 >20%
- Tumorgröße >5 cm bzw. Hautbeteiligung (entspr. pT3 und pT4)
- Gefäßeinbruch (entspricht L1 und/oder V1)
- Sehr junges Alter

Algorithmus zur Selektion von Patientinnen bei denen auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann



Die axilläre Rezidivrate nach alleiniger Sentinel Node Biopsy sollte bei korrekter Indikation und Durchführung nicht höher sein als nach konventioneller Axilladisektion, ein Unterschied im Gesamtüberleben wurde bislang nicht beobachtet.

Indikation

Indikation

Die Sentinel Node Biopsy ist grundsätzlich bei klinisch (und sonografisch) negativer Axilla indiziert, unabhängig von der TumorgroÙe. Beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) wird die SNB bei tastbaren Herden > 4 cm Durchmesser, bei einer Ausdehnung, welche eine Mastektomie erfordert sowie bei Verdacht auf das Vorliegen einer invasiven Komponente empfohlen.

Prinzipiell ist eine Entnahme des Wächterlymphknotens vor geplanter neoadjuvanter Chemotherapie durchzuführen (Vorasssetzung: klinisch und bildgebend negative Lymphknoten).

Indikation zur Axilladisektion

Vorgehen bei positiven SLN – Indikation zur Axilladisektion

Der Nutzen einer Axilladisektion bei einer Makrometastase im Sentinellymphknoten wurde durch die Ergebnisse der amerikanischen ACOSOG Z0011 Studie in Frage gestellt. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, daß Frauen mit einem oder zwei metastatisch besiedelten Sentinellymphknoten keinen Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben oder die lokoregionäre Rezidivrate durch die nachfolgende Axilladisektion hatten. Aufgrund von verschiedenen Limitationen dieser Studie wurde gemeinsam mit den verschiedenen Fachrichtungen Empfehlungen bzw. ein Algorithmus zum weiteren Vorgehen in dieser Situation erstellt.

Kontraindikation

Kontraindikationen für eine SLN-Biopsie

- bei sicherem Befall axillärer Lymphknoten (klinisch, sonografisch, feinnadel- oder stanziobiopsisch gesichert)
- beim inflammatorischen Karzinom

Qualitätskontrolle und Technik

Qualitätskontrolle und Technik

Grundsätzlich sollte bei der Operation ein Operateur anwesend sein, der über operative Eigenerfahrung von mindestens 30 Wächterlymphknotenbiopsien verfügt.

Radionuklidmethode

Radionuklidmethode

Mit Tc-99m angereichertes Humanalbumin wird 2 - 20 Stunden präoperativ in einer Dosis von ca. 40 MBq peritumoral und subcutan über dem Tumor oder periareolär im tumortragenden Quadranten injiziert. Mit den oberflächlichen

Injektionstechniken lassen sich nahezu ausschließlich die axillären Sentinel Nodes darstellen, extraaxilläre Sentinel Nodes werden nur nach peritumorale Applikation erfasst. In der präoperativen Lymphszintigrafie werden die Abflusswege nach axillär und/oder parasternal sowie äußerst selten zu weiteren extraaxillären Lymphknoten sichtbar und somit auch dokumentierbar. Intraoperativ wird der Wächterlymphknoten mit einer Gammasonde aufgesucht und die Hautinzision unmittelbar über dem Sentinel Node gesetzt. Der Lymphknoten mit den höchsten Ausschlägen wird als Sentinel Node bezeichnet. Die verbleibende Aktivität sollte nicht mehr als 10 - 30% des höchsten Sentinel Node Wertes betragen.

Farbmethode

Unmittelbar präoperativ werden in identer Lokalisation 2 ml Vitalfarbstoff injiziert. (Lymphazurin oder Patentblau). Zwischen 10 und 30 Minuten danach sollte die Wächterlymphknotensuche begonnen werden. Dabei sind alle blau gefärbten Lymphknoten zu entfernen. Die angefärbten Lymphgefäße dienen als Leitstrukturen.

Die Kombination beider Methoden erreicht die höchste Identifikationsrate (bis zu 98%).

6.6 Spezifische Überlegungen

6.6.1 Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms

Die Therapie richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom. Die Mastektomie der erkrankten Seite erscheint sinnvoll. Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil dadurch ist jedoch (noch) nicht belegt.

Bei bislang gesunden Mutationsträgerinnen kann die prophylaktische Mastektomie beidseits die Inzidenz und Mortalität reduzieren.

Eine bilaterale Ovariectomie kann zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil ist bisher ebenfalls (noch) nicht belegt.

Prophylaxe mit Tamoxifen: Risikoreduktion nicht eindeutig nachgewiesen.

6.6.2 Operation nach neoadjuvanter Therapie

Eine neoadjuvante systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit primär inoperablen, lokal fortgeschrittenen, oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapie-

Farbmethode

BRCA-assoziierten Mammakarzinom

Operation nach neoadjuvanter Therapie

Lokales/lokoregionäres Rezidiv

konzeptes angesehen. Insbesondere Patientinnen mit HER2-positiven und triple negativen Immunhistologie können von einer präoperativen Therapie profitieren

Die neoadjuvante Therapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation zur Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen.

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen (Tumorgrenzen nach neoadjuvanter Therapie) wird empfohlen. Es besteht keine Kontraindikation gegen eine Sentinellymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie. Voraussetzung ist allerdings, dass vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie weder klinisch noch bildgebend der Verdacht auf eine metastatische Besiedelung der axillären Lymphknoten bestand. Ist dies der Fall, wird derzeit – aufgrund des hohen falsch-negativ Rate – auch bei sehr gutem Ansprechen auf eine präoperative systemische Therapie eine axilläre Dissektion empfohlen.

6.6.3 Operative Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs

Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.

Bei langem rezidivfreien Intervall, fehlendem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorlokalisation kann in selektionierten Fällen erneut brusterhaltend operiert werden.

Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig im Gesunden zu entfernen.

Im Fall eines isolierten regionalen Rezidives soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden.

6.6.4 Operative Therapie von Fernmetastasen

Skelettmastasen – Operationsindikationen

- pathologische Frakturen
- instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen
- drohende Frakturen der Extremitäten

Hirnmetastasen – Operationsindikation

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation und/oder Bestrahlung behandelt werden.

Skelettmastasen

Hirnmetastasen

Viszerale Metastasen

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzung dafür sind:

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen
- Auftreten der Metastase nicht früher als ein Jahr nach Primärtherapie
- Lokaltherapie sollte in Kombination mit einer systemischen Therapie erfolgen

Pleurakarzinose

Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.

Lymphknoten-, Haut- und Weichteilmetastasen

Bei diffuser Tumorausbreitung entlang des Gefäß- und Nervenstranges des Armes kann ein Tumordebulking gefolgt von Strahlentherapie durchgeführt und damit neben einer Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle auch eine Reduktion der Morbidität erreicht werden.

Umschriebene Haut- und Weichteilmetastasen können im Gesunden exzidiert und/oder lokal perkutan bestrahlt werden.

Viszerale Metastasen

Pleurakarzinose

Lymphknoten-, Haut-, Weichteilmetastasen

7 Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom

Das Mamma-Karzinom wird zunehmend bereits bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter diagnostiziert. Laut Statistik Austria waren 11% der im Jahre 2011 erstdiagnostizierten Patientinnen mit Mamma-Ca unter 45 Jahre alt. Aufgrund dessen sollten alle Frauen mit einem Mamma-Karzinom und nicht abgeschlossener Familienplanung direkt nach der Diagnosestellung in einem versierten, reproduktionsmedizinischen Zentrum für eine Beratung zur Fertilitätsprotektion vorgestellt werden.

7.1 Risiko der therapieinduzierten Ovarialschädigung

Eine Abschätzung der therapieinduzierten Ovarialschädigung ist aufgrund der begrenzten Datenlage nur eingeschränkt möglich. Neben der verabreichten Substanzkombination und Zyklusanzahl ist die Gonadotoxizität abhängig vom Alter der Patientin. Aktuelle Studie zeigen, dass Frauen unter 35 Jahren zu 90% wieder regelmäßig menstruieren, während Frauen zwischen 35 und 40 Jahren zu 50% eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (POF) entwickeln. Sollte die Chemotherapie im Alter über 40 Jahre verabreicht werden tritt in nahezu 70% der Fälle eine POF ein.

Hauptverantwortlich für die Schädigung der Ovarialfunktion sind Alkylantien wie Cyclophosphamid, welche häufig ein fester Bestandteil einer Polychemotherapie beim Mamma-Ca sind.

7.2 Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Da das Zeitfenster von der Diagnosestellung bis zum Beginn der Chemotherapie in der Regel mehr als 2 Wochen ist, können der Patientin theoretisch alle verfügbaren fertilitätsprotektiven Maßnahmen angeboten werden.

Bei Patientinnen mit einem rezeptorpositiven Mamma-Karzinom muß eine ovarielle Stimulation und/oder die Gabe von GnRH-Analoga ausführlich diskutiert werden.

Theoretisch könnte ein beschleunigtes Tumorzellwachstum unter einer ovariellen Stimulation möglich sein und daher die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöhen. Dem entgegen spricht jedoch, dass junge Frauen meist ihren Menstruationszyklus bis zur Chemotherapie behalten und sie somit physiologisch einem hohen endogenen Östrogenspiegel ausgesetzt sind. Es scheint daher unwahrscheinlich, dass eine kurzfristige Steigerung der Östrogenkonzentrationen durch eine ovarielle Stimulation zu einer relevanten

**Therapieinduzierten
Ovarialschädigung**

**Zeitfenster
mehr als 2 Wochen**

Keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit

Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Beschleunigung des Tumorzellwachstums führt. Die Rezidivwahrscheinlichkeit scheint auch bei Eintritt einer Schwangerschaft 2 Jahre nach Erstdiagnose eines Mammakarzinoms unabhängig vom Rezeptorstatus nicht erhöht zu sein.

Die Gabe von GnRH-Analoga während der Chemotherapie senkt die Östrogenproduktion und bremst somit das Wachstum rezeptorpositiver Tumorzellen. Aufgrund dessen stellt sich die Frage, ob die Chemotherapie bei einem rezeptorpositiven Mammakarzinom unter GnRH-Analoga weniger effektiv sein könnte. Die Datenlage ist bis heute in diesem Punkt kontrovers, daher ist der Einsatz der GnRH-Analoga während der Chemotherapie stets mit der Patientin und dem betreuenden Onkologen individuell zu diskutieren.

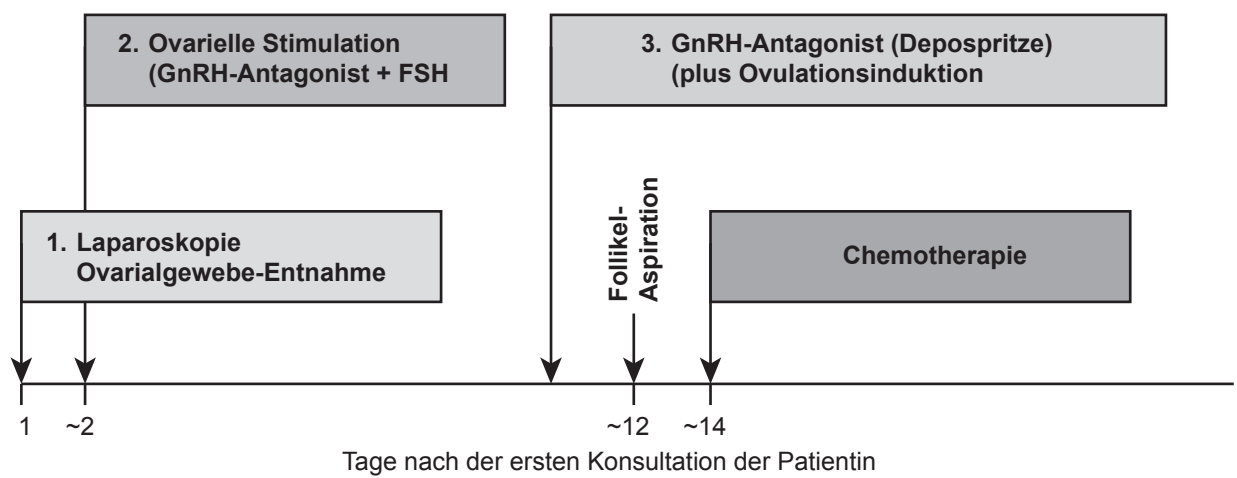
Als mögliche fertilitätsprotektive Maßnahmen können bei Patientinnen mit Mamma-Ca in Abhängigkeit Ihrer persönlichen Lebenssituation durchgeführt werden:

- bei einem rezeptornegativen Mamma-Karzinom:
 - die ovarielle Stimulation und die Kryokonservierung von Embryonen und/oder reifen Oozyten.
 - Kryokonservierung von Ovarialgewebe nach laparoskopischer Ovariektomie mit dem Ziel der späteren Reimplantation des Gewebes. Hier muß im Rahmen des Aufklärungsgesprächs auf die Möglichkeit der Rückübertragung von Tumorzellen eingegangen werden.
 - Zeitgleich mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe können unreife Oozyten aus dem Gewebe gewonnen werden und in vitro gereift werden (In-vitro Maturation).
 - GnRH-Analoga während der Chemotherapie.

- Bei einem rezeptorpositiven Mamma-Karzinom:
 - ovarielle Stimulation in Kombination mit einem Aromatasehemmer und die Kryokonservierung von Embryonen und/oder reifen Oozyten. Ziel ist es hier die Östrogenspiegel unter der Stimulationsbehandlung niedrig zu halten.
 - Kryokonservierung von Ovarialgewebe nach laparoskopischer Ovariektomie mit dem Ziel der späteren Reimplantation des Gewebes. Hier muß im Rahmen des Aufklärungsgesprächs auf die Möglichkeit der Rückübertragung von Tumorzellen eingegangen werden.
 - Zeitgleich mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe können unreife Oozyten aus dem Gewebe gewonnen werden und in vitro gereift werden (In-vitro Maturation).
 - GnRH-Analoga während der Chemotherapie.

Der Beginn einer ovariellen Stimulation ist in jeder Phase des Zyklus möglich. Je nach Befinden der Patientin und Dringlichkeit des Therapiestarts kann am Tag der Follikelpunktion bereits mit der Chemotherapie begonnen werden.

Mögliche zeitliche Kombinierbarkeit der oben beschriebenen Maßnahmen



8 Adjuvante Systemische Therapie

8.1 Neoadjuvante Systemtherapie

Einleitung

Die neoadjuvante oder primär systemische Therapie (PST) bezeichnet alle medikamentösen Therapieformen, die nach der histologischen Diagnose eines Mammakarzinoms vor Durchführung der operativen Maßnahmen verabreicht werden. Seit vielen Jahren ist die neoadjuvante systemische Therapie bei der Behandlung des inflammatorischen und des lokal weit fortgeschrittenen Mamma-karzinoms die Therapie der Wahl, um nach medikamentöser Tumor-reduktion möglichst eine Operation in sano zu erreichen. Inzwischen konnte jedoch auch die Äquieffektivität der neoadjuvanten in Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie in mehreren Studien bewiesen werden. Insgesamt besteht derzeit eine eindeutige Studienlage, daß für Patientinnen mit einer neoadjuvanten kein Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben im Vergleich zur adjuvanten Therapieform erreicht werden kann. Einzige Ausnahme stellen Patientinnen mit einer kompletten pathologischen Remission (pCR) nach neoadjuvanter systemischer Therapie dar. Patientinnen mit einer pCR haben ein signifikant besseres krankheits-freies- und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen keine komplette Remission erreicht werden konnte. Die meisten Studien zeigen eine Erhöhung der Brusterhaltungsrate nach neoadjuvanter Therapie, allerdings kommt es auch zu einer höheren Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter Therapie.

Definition der pathologisch kompletten Remission (pCR, vgl. Seite 43)
„invasives Karzinom weder in Brust noch in axillären Lymphknoten“

Ziele der neoadjuvanten systemischen Therapie

- Überführung eines primär inoperablen in ein operables Mammakarzinom
- Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen und Reduktion der chirurgischen Morbidität
- Erreichen einer möglichst hohen pCR-Rate als Surrogatmarker für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben
- Abschätzung der Prognose in Abhängigkeit vom primären Tumoransprechen
- Nachweis des Therapieeffektes
- neoadjuvante Therapie erlaubt durch die In-Vivo-Chemosensitivitätstestung die Evaluierung prädiktiver Faktoren für ein verbessertes Erkennen sensibler oder resistenter Tumoren

Neoadjuvante oder primär systemische Chemotherapie

Komplette Remission

Ziele

Schemata in der Neoadjuvanz

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)	Zyklen	Indikation
Östrogenrezeptor-positives, Östrogenrezeptor-negatives Mammakarzinom				
ET	Epirubicin Taxotere	100 100	6 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2-
FEC-DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid danach Docetaxel	500 100 500 100	3 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2-
TEC	Docetaxel Epirubicin Cyclophosphamid	75 90 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2-
EC-T	Epirubicin Cyclophosphamid danach Paclitaxel	90 600 80	4 Zyklen alle 3 Wochen 12 Zyklen wöchentlich	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2-
EC-D	Epirubicin Cyclophosphamid danach Docetaxel	90 600 100	4 Zyklen alle 3 Wochen 4 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2-
Paclitaxel-EC dosisdicht	Paclitaxel gefolgt von Epirubicin / Cyclophosphamid	80 90 600	12 Zyklen wöchentlich 2-wöchentlich	ÖR+/PR+ ÖR-/PR- HER2- GcSF obligatorisch
Triple-negatives Mammakarzinom				
Gepard-Septo Schema	Nab-Paclitaxel danach Epirubicin Cyclophosphamid	125 90 600	4 Zyklen wöchentlich 4 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR-, PR-, HER2-
Gepard-Sixto Schema	Paclitaxel Liposomales Doxorubicin Carboplatin Bevacizumab	80 20 AUC 1,5 15 mg/kg KG	wöchentlich alle 3 Wochen	ÖR-/PR- HER2-

Fortsetzung siehe nächste Seite

Schemata in der Neoadjuvanz, Fortsetzung

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)	Zyklen	Indikation
HER2-positives Mammakarzinom				
FEC-DH	5-Fluorouracil	500	3 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR-/+ bzw. PR-/+ HER2+
	Epirubicin	100		
	Cyclophosphamid danach	500		
	Docetaxel	100	3 Zyklen alle 3 Wochen	
	Trastuzumab	8 mg/kg bzw. 6 mg/kg		
TMH	Docetaxel	75	6 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR-/+ bzw. PR-/+ HER2+
	Liposomales Doxorubicin	50		
	Trastuzumab	8 mg/kg bzw. 6 mg/kg		
TMHP	Docetaxel liposomales	75	6 Zyklen alle 3 Wochen	ÖR-/+ bzw. PR-/+ HER2+
	Doxorubicin	50		
	Trastuzumab	8 mg/kg bzw. 6 mg/kg		
	Pertuzumab	840 mg bzw. 420 mg		
NeoSphere Schema	Docetaxel	75	4 Zyklen	ÖR-/+ bzw. PR-/+ HER2+
	Trastuzumab	8 mg/kg bzw. 6 mg/kg		
	Pertuzumab	840 mg bzw. 420 mg	Postoperativ 4 Zyklen	
	FEC+Herceptin			

Indikationen

- HER-2 positives Mammakarzinom
- Triple-negatives Mammakarzinom (ÖR-, PR-, HER2-)
- inflammatorisches Mammakarzinom
- das weit fortgeschrittene Mammakarzinom, welches zunächst als nicht (sinnvoll) operabel beurteilt wird
- jedes durch Stanzbiopsie histologisch gesicherte Karzinom, bei dem durch die klinische, bildgebende und histologische Beurteilung der Prognosefaktoren davon ausgegangen werden kann, dass auch eine idente adjuvante Chemotherapie indiziert wäre
- Schaffung der Voraussetzung für eine brusterhaltende Operation

Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pCR

- G3-differenzierte Karzinome
- ER und PR, sowie HER2/neu negative Karzinome (Triple negative Karzinome)
- HER2/neu positive Tumoren bei Trastuzumab Therapie
- Tumorgroße unter 5 Zentimeter
- Histologie (duktal > lobulär)
- Alter (junge Patientinnen profitieren mehr)

Indikation

Prädiktive Faktoren

Neoadjuvante Therapeutika

Eingesetzte Substanzen in der neoadjuvanten Therapie

- Taxane
- Anthrazykline
- Trastuzumab
- Pertuzumab
- Lapatinib
- Aromataseinhibitoren

Zwischenstaging

Zwischenstaging

Generell wird nach jedem Zyklus einer neoadjuvanter Chemotherapie eine klinische Palpationsuntersuchung empfohlen. Eine bildgebende Kontrolle des Therapieerfolgs nach 3 bzw. 4 Zyklen hat sich als Standard in der Neoadjuvananz etabliert. Sollte sich zu diesem Zeitpunkt eine Progression der Erkrankung zeigen, ist eine Änderung des Chemotherapieregimes zu überlegen. Eine sofortige Operation ist in dieser Situation zwar möglich, verbessert aber nicht das Outcome der betroffenen Patientinnen.

Adjuvante Systemtherapie

8.2 Adjuvante Systemtherapie

Einleitung

Seit ihrer Einführung haben sich die adjuvante Hormon- und die adjuvante Chemotherapie über die letzten 25 Jahre zu einem integralen und unverzichtbaren Bestandteil in der Therapie des Mammakarzinoms entwickelt. Die Wirksamkeit beider Therapieformen wurde in vielen randomisierten Studien untersucht und immer wieder bestätigt. Die Metaanalysen dieser Studien die die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTGG), die in regelmäßigen Abständen ergänzt wurden (zuletzt 2005/2006) und insgesamt mehrere 10000 Patientinnen umfassen, unterstreichen die Bedeutung der adjuvanten Systemtherapie für die Verhinderung von Rezidiven und Todesfällen.

Ergebnisse adjuvanter Systemtherapie

Die neuesten Ergebnisse der Metaanalysen lassen sich kurz zusammenfassen:

- Eine endokrine Therapie mit Tamoxifen über ca. 5 Jahre reduziert bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren signifikant das Risiko für Rückfälle (ca. 13% absolute Risikoreduktion nach 15 Jahren) und Todesfälle (ca. 9% nach 15 Jahren).
- Bei östrogenrezeptorarmen (negative bzw. Färbung von weniger als 10% der Tumorzellen) Tumoren konnte unabhängig von der Ausprägung des Progesteronrezeptors kein signifikanter Vorteil gefunden werden.

- Eine Polychemotherapie mit CMF bei östrogenrezeptorarmen Tumoren reduziert ebenfalls Rückfallrisiko und Sterblichkeit. Bei Frauen unter 50 Jahren bewirkt die adjuvante Chemotherapie eine absolute Verringerung der Sterblichkeit um bis zu 8% nach 10 Jahren, bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren etwa 6%.
- Bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen lässt sich eine ähnliche Verringerung des Rezidivrisikos beobachten, die jedoch im absoluten Vorteil geringer ausgeprägt ist.
- Der Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Therapie verringert die Brustkrebsmortalität gegenüber CMF noch einmal um 6% (bei ER-armen/negativen Tumoren) bzw. 4% (bei ER-positiven Tumoren) ohne einen signifikanten Anstieg der Nicht-Brustkrebsmortalität.
- Taxanhaltige Therapie führt zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos und der Mortalität um 4%..

Die Indikationen zur adjuvanten Systemtherapie haben sich im Laufe der Zeit stetig erweitert, sodaß derzeit praktisch jede Frau mit einem primären, nicht metastasierten invasiven Mammakarzinom eine Indikation für eine adjuvante systemische Therapie in der einen oder anderen Form besteht.

Grundlagen der adjuvanten Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2009

Definition der Hormonempfindlichkeit

Die Hormonempfindlichkeit gilt als gegeben, wenn entweder der Östrogenrezeptor (ER) oder der Progesteronrezeptor (PR) immunhisto-chemisch in mindestens 10% der Zellen nachweisbar ist. Der Stellenwert des Progesteronrezeptors als prädiktiver Faktor für die Empfindlichkeit eines Mammakarzinoms für die endokrine Therapie ist dabei weiter umstritten.

Eindeutig hormonunempfindlich ist ein Tumor, wenn beide Rezeptoren (ER+PR) komplett negativ sind.

Umstritten ist, ob HER-2/neu überexprimierte, rezeptorpositive Tumoren auch als fraglich endokrin sensibel gelten sollten.

Grundlagen der Therapieempfehlungen

Risikoklassifikation
adaptiert nach
St. Gallen 2015

Risikodefinitionen

Die Risikogruppeneinteilung nach St. Gallen ist hinsichtlich der Niedrigrisiko-Gruppe und der Abgrenzung zwischen intermediärem und hohem Risiko nicht unumstritten.

Klinikopathologische Gegebenheiten	Relative Indikation zur Chemotherapie und nachfolgenden endokrinen Therapie	Relative Indikation zur alleinigen endokrinen Therapie
Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus	geringe Positivität für ER und PR	hohe Positivität für ER und PR
Histologischer Malignitätsgrad	Grad III	Grad I
Proliferationsindex (z.B. Ki67)	hoch (Ki67 > 20%)	niedrig (Ki67 < 20%)
Lymphknotenstatus	nodalpositiv	nodalnegativ
PVI – peritumorale vaskuläre Infiltration (V1, L1)	extensive PVI	keine PVI
Tumorgröße (pT)	> 5 cm	≤ 2 cm
Wunsch des Patienten	alle Möglichkeiten wahrnehmen	Vermeidung von chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen
Optional: Multigen Assay (MammaPrint®, Oncotype DX®, PAM50®, Endopredict®)	High Score	Low Score

Adjuvante
endokrine Therapie

8.3 Adjuvante endokrine Therapie

Eine adjuvante endokrine Therapie ist unabhängig vom Menopausenstatus und einer eventuell geplanten Chemotherapie grundsätzlich dann indiziert, wenn der Steroidhormonrezeptorstatus positiv ist. Bei hormonrezeptornegativen Tumoren (ER und PR negativ) ist keine adjuvante endokrine Therapie indiziert. Um eine Wirkungsabschwächung zu vermeiden, soll die endokrine Therapie sequentiell nach der adjuvanten Chemotherapie gegeben werden. Die Art der adjuvanten endokrinen Therapie ist vom Menopausenstatus abhängig. Vor allem der Einsatz von Aromataseinhibitoren stellt wegen deren Wirkmechanismus einen höheren Anspruch an die korrekte Festlegung des

Menopausenstatus. Eine Amenorrhoe von mehr als 12 Monaten bzw. eine Bestimmung von Estradiol zusammen mit LH und FSH können den Menopausenstatus in den meisten Fällen eindeutig definieren.

8.3.1 Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

Heute sollten alle rezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen in Abhängigkeit ihres Risikoprofils einen Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol, Exemestane) im Rahmen der adjuvanten Therapie erhalten. Für den adjuvanten Einsatz von Aromataseinhibitoren gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten:

1. Primär adjuvant (upfront): Einsatz von Aromataseinhibitoren als Alternative zur 5-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie.
2. Sequenztherapie/Switchtherapie: Einsatz von Aromataseinhibitoren im Anschluß an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie nach 2 - 3 Jahren, bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren
3. Erweiterte adjuvante Therapie (EAT): Anwendung von Aromataseinhibitoren nach adjuvanter Tamoxifentherapie von 5 Jahren bei rückfallfreien Patientinnen

Die theoretisch mögliche Kombination von Tamoxifen mit einem Aromatasehemmer hat sich nicht bewährt und wird nicht empfohlen.

Die derzeit empfohlene Therapiedauer mit einem Aromataseinhibitor wird mit 5 Jahren angegeben. Allerdings konnte in einer rezenten Studie nachgewiesen werden, dass eine 10-jährige Behandlung mit einem Aromatasehemmer das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert. Dabei scheinen aber Patientinnen mit positiven Lymphknoten oder anderen Risikofaktoren besonders von einer Verlaengerung von dieser Therapie zu profitieren. Damit sollte je nach Konstellation jede Patientin über die Verlängerung der endokrinen Therapie aufgeklärt werden. Ebenso muss aufgrund der Datenlage auch eine Verlaengerung der Tamoxifen Therapie mit Patientinnen diskutiert werden.

8.3.2 Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

Bei prämenopausalen Patientinnen ist neben der Chemotherapie und der endokrinen Therapie mit Tamoxifen die Ovarablation ein bewährtes Therapiekonzept.

Jede der drei Therapien hat als Einzelmaßnahme eine gute Effektivität. Die Frage der optimalen Kombination ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Für die Ovarablation ergab sich in der EBCTGG-Metaanalyse nach 15 Jahren ein absoluter, signifikanter Nutzen von 4% in der Rückfallrate und 3% im Überleben. Man darf vermuten, dass bei den prämenopausalen Frauen ein

Postmenopausale
Patientin

Prämenopausale
Patientin

wesentlicher Anteil der Wirkung einer Chemotherapie durch eine permanente oder passagere chemotherapiebedingte Ovarsuppression verursacht wird. Offensichtlich scheint es so zu sein, daß besonders Frauen unter 40 Jahren von einer ovariellen Suppression (chirurgisch oder medikamentös) zu profitieren scheinen. Dies kann eventuell durch eine niedrige Rate der permanenten Amenorrhöen nach Chemotherapie bei jüngeren Frauen erklärt werden.

Lange wurden die Ergebnisse der TEXT- und der SOFT-Studie erwartet, welche mehr Aufschluss über die optimale endokrine Therapie bei der prämenopausalen Patientin geben sollten. Die Standardtherapie war bis dahin die fünfjährige endokrine Therapie mit Tamoxifen (+/- ovarielle Suppression), sofern die Patientin über die ganze 5-Jahres-Periode prämenopausal war, oder die Umstellung auf einen Aromatasehemmer, sofern die Menopause in dieser Zeit eingetreten war. Mit der Veröffentlichung der Zwischenergebnisse der SOFT-/TEXT-Studien 2014 und 2015 konnten nun mehrere Ungewissheiten geklärt werden:

1. Für die Gesamtgruppe aller prämenopausalen Frauen besteht kein Vorteil einer ovariellen Suppression zusätzlich zur Tamoxifen-Therapie (90,7% vs. 91,3% fernrezidivfreies 5-Jahres-Überleben), hingegen besteht ein kleiner Vorteil für die Aromatasehemmer-Therapie in Kombination mit ovarieller Suppression (90,7 % vs. 93,0% fernrezidivfreies Überleben in den Studien).
2. Patientinnen, welche aufgrund der Eigenschaften und des Stadiums ihres Brustkrebses keine adjuvante Chemotherapie verabreicht bekommen und somit als Niedrigrisikogruppe gelten, profitieren nicht von einer ovariellen Suppression. Patientinnen dieser Gruppe wiesen nach 5 Jahren ein fernrezidivfreies Überleben von 98,6 % unter Tamoxifen allein versus 98,7 % unter Tamoxifen in Kombination mit ovarieller Suppression und versus 99,3 % mit ovarieller Suppression kombiniert mit einem Aromatasehemmer auf (statistisch kein signifikanter Unterschied).
3. Patientinnen, welche aufgrund der Tumoreigenschaften oder des Stadiums eine adjuvante Chemotherapie erhalten und danach innerhalb von 8 Monaten noch einen prämenopausalen Hormonstatus aufweisen, profitieren von einer ovariellen Suppression in Kombination mit Tamoxifen oder mit einem Aromatasehemmer (fernrezidivfreies Überleben von 84,8 % bzw. 87,8 % im Vergleich 83,6 % für Tamoxifen allein).
4. Sehr junge Patientinnen (< 35 Jahre) zeigen den größten Nutzen einer ovariellen Suppression, sei es in Kombination mit Tamoxifen (krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben bei 79 %) oder noch mehr mit einem Aromatasehemmer (83 %), im Vergleich zu Patientinnen, welche nur Tamoxifen erhalten (68 %).

Therapiealgorithmus für prämenopausale Patientinnen

Rezidivrisiko	Niedrig: G1, T1, N0	Mittel: G1, T2/3, N+ G2/3, T1, N0		Hoch: G2/3, T2/3, N+ oder Alter <35a, HER2+
Adjuvante Chemotherapie	nein	nein	ja	ja
Ovarielle Suppression (GnRH)	nein	nein	ja	ja
Endokrine Therapie	Tamoxifen (5 Jahre)	Tamoxifen 5-10 Jahre oder Exemestane 5 Jahre	Tamoxifen 5-10 Jahre	Exemestane 5 Jahre

5. Die Subgruppe der HER2- und östrogenrezeptorpositiven Patientinnen profitiert sehr deutlich von einer ovariellen Suppression gegenüber Tamoxifen (Hazard Ratio von 0,42 [95%-KI: 0,22 - 0,80]). Allerdings erhielt in den Studien fast die Hälfte der Patientinnen keine HER2-gerichtete Therapie (Trastuzumab), sodass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu betrachten sind. Basierend auf den neueren Daten der SOFT- und der TEXT-Studie kann aufgeführte angeführter Algorithmus in der endokrinen Therapie der zur prämenopausalen Patientin vorgeschlagen werden.

8.4 Adjuvante Chemotherapie

Der optimale Beginn einer adjuvanten Chemotherapie ist innerhalb der ersten 4 - 6 Wochen nach der Operation, eine Verzögerung über 12 Wochen hinaus sollte vermieden werden um keinen Wirkungsverlust in Kauf zu nehmen. Die Einhaltung der geplanten Dosis ist ebenfalls wichtig, um die volle Wirksamkeit zu erhalten. Um dieses Zeitfenster einzuhalten, Dosiskompromissen vorzubeugen und Dosisdichte und Dosisintensität konstant zu halten, sollte die Strahlen-therapie erst nach vollständig abgeschlossener Chemotherapie begonnen werden.

Derzeitiger Standard der adjuvanten Chemotherapie

Derzeit gelten bei **nodalpositiven Mammakarzinom-Patientinnen** aufgrund der übereinstimmenden Datenlage anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapien als Standardempfehlung, wenn eine Chemotherapie indiziert wird, unabhängig von der Biologie des Tumors. Dies ist der momentane Endpunkt einer Entwicklung, die von der klassischen CMF-Therapie über anthrazyklinhaltige Zwei- und Dreifachkombination geführt hat. Seit der Publikation

Nodalpositives
Mammakarzinom

Nodalnegatives Mammakarzinom

der ersten Studie zum Vergleich einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie gegenüber einer taxanfreien Therapie, sind zwischenzeitlich insgesamt 14 Studien mit Patientenzahlen über mindestens 900 mit einer vergleichbaren Fragestellung publiziert worden. Vor allem Frauen mit ausgedehntem Lymphknotenbefall und Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor Status profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie. Die Auswahl der Schemata ist nicht endgültig geklärt.

- Nach derzeitigem Stand der Publikationen scheinen die FEC × 3-Doc × 3 (PACS-01) und DocAC („TAC“, BCIRG 006) die effektivsten Therapie-schemata zu sein.
- Die Sequenz 4 Zyklen AC/EC gefolgt von Taxanen („Henderson-like“) scheint nach den Daten der kanadischen MA-21 ebenfalls besser zu sein als 4 Zyklen AC
- Epirubicin sollte mindestens mit einer Dosierung von 30 mg/m² pro Woche und Doxorubicin mit mindestens 20 mg/m² pro Woche gegeben werden. FAC wird 3-wöchentlich appliziert mit 60 mg/m² Doxorubicin, FEC wird entweder in der französischen Version (3-wöchentlich, 100 mg/m² Epirubicin analog oder in der kanadischen Version (4-wöchentlich, 60 mg/m² Epirubicin Tag 1 und 8, analog.
- Paclitaxel sollte nur in der wöchentlichen Gabe und Docetaxel nur in der 3-wöchentlichen Dosierung verabreicht werden

Bei der **nodalnegativen Patientin** ist die Datenlage schwächer und uneinheitlicher, dennoch konnte keine in der Patientinnengruppe durchgeführte Studie eine schlechtere Prognose bei taxanhaltiger Therapie zeigen. Allerdings besteht in dieser Patientengruppe derzeit immer noch eine Konkurrenz von taxanfreier (v.a. FAC oder FEC) und taxanhaltiger Therapie (z.B. FEC-Docetaxel, TAC oder EC-Paclitaxel weekly). Die Verwendung von Taxanen sollte unter Berücksichtigung der Risiko/Nutzen Abwägung erfolgen. Bei Taxanen stehen die potenziell bessere Wirksamkeit und die geringere Kardiotoxizität durch niedrigere Anthrazyklin-Dosis in den meisten Schemata den neurologischen, kutanen und hämatologischen Nebenwirkungen gegenüber. Seitens der Tumorbiologie findet sich derzeit kein plausibles Argument, das für eine unterschiedliche Wirksamkeit der Taxane bei nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen sprechen würde.

- Bei negativen Lymphknoten ist eine alleinige Anthrazyklinhaltige Therapie zulässig (z.B. FEC), allerdings kann eine zusätzliche Taxangabe im Einzelfall durchaus von Vorteil sein (z.B. FEC-Docetaxel)

Derzeit verfügbare Chemotherapieschemata für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)	Zyklen	Indikation	häufige Nebenwirkungen
1. Schemata der ersten Wahl					
FEC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid	500 100 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	N0 (N+)	febrile Neutropenie ca. 3% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2%
FEC-DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Docetaxel	500 100 500 100	3 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N+	wie FEC (s.o)
TEC	Docetaxel Epirubicin Cyclophosphamid	75 90 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	N+	febrile Neutropenie ca. 24% (!!) Stomatitis ca. 7% Kardiotoxizität ca. 2%
EC-T	Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Paclitaxel	90 600 80	4 Zyklen alle 3 Wochen 12 Zyklen wöchentlich	N+	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2% zusätzlich bei Taxol: allerg. Reaktionen ca. 6% Neuropathie II – IV° 27%
EC-D	Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Docetaxel	90 600 100	4 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N+	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 5% Kardiotoxizität < 2% zusätzlich bei Taxotere: Ödeme ca. 5%
EC-T dosisdicht	Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Paclitaxel	90 600 80	4 Zyklen alle 2 Wochen 4 Zyklen wöchentlich (12x)	N+	febrile Neutropenie > 20% GCsF obligatorisch (Pegfilgrastrim)
2. Schemata der 2. Wahl; KI bei obigen Schemata; bei N0-Fällen					
EC	Epirubicin Cyclophosphamid	90 600	4 Zyklen alle 3 Wochen	N0	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2%
TC	Docetaxel Cyclophosphamid	75 600	3 Zyklen alle 3 Wochen	N+ N0	febrile Neutropenie 5%
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	500 - 600 40 d1+8 600 d1+8	3 Zyklen alle 3 Wochen	N0	febrile Neutropenie 1 - 2%
E(C)-CMF	Epirubicin (Cyclophosphamid) <i>danach</i> Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	90 (600) 500 - 600 40 d1+8 600 d1+8	4 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N0 N+	

Adjuvante Therapie

Therapieempfehlung

Drei alternative Therapiestrategien

8.5 Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

Der monoklonale humanisierte Antikörper Trastuzumab hat sich bei Frauen mit metastasierter Erkrankung und HER-2/neu Überexpression ausgezeichnet bewährt, sodass sein Einsatz im Rahmen von adjuvanten Studien der nächste Schritt war. Es wurden zwei große internationale und zwei US-amerikanische Zulassungsstudien neben kleineren Studien initiiert, die den adjuvanten Stellenwert einer Trastuzumab-Therapie bei Frauen mit HER-2/neu Überexpression (HER-2 3+ oder HER2 2+/FISH positiv) untersuchten.

Therapieempfehlungen

Basierend auf den Studienergebnissen der US-amerikanischen Studien und der HERA-Studie ist die adjuvante Trastuzumab-Therapie seit dem Jahr 2006 zugelassen.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die adjuvante 1-jährige Trastuzumab-Therapie nach primär systemischer oder adjuvanter Chemotherapie beim HER-2/neu-positiven Mammakarzinom (HER-2 3+ oder HER2 2+ / FISH positiv) Standard. Die Indikationsstellung sollte unabhängig vom Nodal-status oder Alter der Patientin erfolgen, vorausgesetzt es besteht keine Kontraindikation zur geplanten Therapie.

Als Therapiestrategie bieten sich momentan drei Alternativen an:

- Eine sequentielle EC-Taxan (Paclitaxel/Docetaxel)-Therapie mit Beginn einer einjährigen Trastuzumab-Therapie bei Start der Taxan-Therapie (analog den US-amerikanischen Studien und BCIRG 006)
- Eine 1-jährige Trastuzumab-Therapie nach Abschluß der Standardchemotherapie (analog HERA-Studie) z.B. einer FEC Therapie
- 6 Zyklen der Kombination Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab, danach Weiterführung der Trastuzumab Therapie für insgesamt 1 Jahr

Die adjuvante Trastuzumab-Therapie kann wöchentlich (loading dose 4 mg/kg KG, dann Erhaltungsdosis 2 mg/kg KG q7) oder 3-wöchentlich (loading dose 8 mg/kg KG, dann Erhaltungsdosis 6 mg/kg KG q21) erfolgen. Die adjuvante Trastuzumab-Gabe hat sich in den Zulassungsstudien als gut verträglich erwiesen. Aufgrund der potenziellen Kardiotoxizität, gerade in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Anthrazyklin-Therapie, sollte die Herzfunktion klinisch (Symptomatik, Gewicht, Herzfrequenz usw.) und apparativ engmaschig überwacht werden: Vor der Trastuzumab-Gabe sowie in 3-monatlichen Intervallen wird die LVEF (linksventrikuläre Auswurfsfraktion) mittels Echokardiographie oder alternativ, falls die Echokardiographie nicht durchführbar ist, mittels der nuklearmedizinischen MUGA-Scan Methode (**M**ultiple **G**ated **A**cquisition scan) empfohlen.

8.6 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten

Aufgrund der derzeit noch fehlenden Zulassung muss eine Therapieempfehlung zur adjuvanten Bisphosphonat-Gabe derzeit zurückhaltend sein. Die zunehmend eindeutigere Datenlage zur adjuvanten Bisphosphonat-Therapie hat jedoch schon mehrere wissenschaftliche Gesellschaften dazu bewegt, die adjuvante Bisphosphonattherapie in ihre Leitlinien aufzunehmen. Insbesondere die Ergebnisse der österreichischen ABCSG-12 Studie hat zu einem Umdenkprozess diesbezüglich geführt. Die Kombination von GnRH mit Tamoxifen bzw. mit Exemestane ist bei jungen Frauen mit einem substantiellen Knochendichteverlust verbunden. In einem Knochen-Subprotokoll der Studie zeigte sich, dass dieser Knochendichteverlust durch eine halbjährliche i.v. Gabe von Zoledronsäure 4 mg verhindert werden kann. Bei der Auswertung des rezidivfreien Überlebens wurde bei den mit Zoledronat behandelten Patientinnen eine signifikant niedrigere Rezidivquote festgestellt. Der Unterschied im Bezug auf Rezidiv besteht dabei nicht nur bei den Knochemetastasen, sondern auch bei anderen Metastasen und Lokalrezidiven. Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus der Zo-Fast-Studie und der Azure Studie berichtet. Eine vorliegende Metaanalyse zeigt zusammenfassend, dass eine adjuvante Behandlung mit einem Bisphosphonat das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert. bei postmenopausalen Patientinnen berichtet. Solange keine offizielle Zulassung für Zoledronsäure als adjuvante Therapie besteht, sollte wie folgt vorgegangen werden:

- Patientinnen sollten über die Datenlage zur Bisphosphonat-Therapie informiert werden, da die beobachteten Unterschiede durchaus dem zu erwartenden Effekt einer Chemotherapie – zumindest in manchen Patientengruppen (ER+, PR+, geringes bis mittleres Risiko) – gleichkommen
- Solange keine Zulassung erteilt ist, sollten die Patientinnen aufgeklärt werden, dass kein eindeutiger Rechtsanspruch gegenüber dem Kostenträger auf Gegenfinanzierung besteht, aber, dass eine Kostenübernahme für einen gerechtfertigten off-label use angestrebt werden kann.
- Von den Autoren dieser Leitlinie wird die adjuvante Therapie mit Zoledronsäure bei prämenopausalen Frauen unter endokriner Therapie eindeutig befürwortet. Ebenso erscheint eine 6-monatliche Gabe von Zoledronsäure bzw. eines anderen Bisphosphonates 4 mg bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromataseinhibitoren vertretbar.

Adjuvante Bisphosphonatgabe

Empfohlene Vorgangsweise

8.7 Empfehlungen zur Knochengesundheit bei prae- und postmenopausalen Frauen

- Adjuvante Therapie (endokrine Therapie und Chemotherapie) beschleunigen den Knochendichteverlust und erhöhen das Frakturrisiko
- Im Rahmen der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms ist eine Bestimmung der Knochenmineraldichte mittels DEXA zu Beginn und entsprechend während der Therapie zu bestimmen.
- Eine frühzeitige Substitution von Kalzium 500mg und Vitamin D 800 U ist unabhängig der Knochendichte sinnvoll
- Denosumab reduziert durch frühzeitige Gabe die Frakturrate signifikant
- Die Gabe von Bisphosphonaten und Denosumab verhindert nicht nur einen Verlust der Knochenmineraldichte, sondern scheint auch das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom zu verbessern

9 Strahlentherapie

9.1 Radiatio nach Brusterhaltung

Nach brusterhaltender Operation ist eine Strahlenbehandlung beim DCIS indiziert, da die Nachbestrahlung das Rezidivrisiko signifikant senkt. Damit werden unabhängig vom Alter sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert.

Eine Indikation zur Nachbestrahlung besteht auch bei histopathologischer Vollremission nach neoadjuvanter systemischer Therapie (ypT0)..

Durchführung der Strahlentherapie nach BET

Das Zielvolumen beinhaltet die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand. Die Dosis der Homogenbestrahlung beträgt 50 - 56 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche).

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) ist nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion in jeder Altersgruppe indiziert und auch nach Homogenbestrahlung bis 50 Gy, wobei der Vorteil für Patientinnen > 60a gering ist.

Teilbrustbestrahlung

Die Teilbrustbestrahlung ohne vorherige homogene Bestrahlung der gesamten Brust ist noch immer experimentell. Ein 5-Jahres-follow-up der bisher publizierten Studien ist frühestens 2017 verfügbar.

9.2 Radiatio nach Mastektomie

Eine postoperative Strahlenbehandlung ist nach Mastektomie indiziert:

- bei T3/T4 Karzinomen
- nach R1/R2-Resektion bei fehlender Möglichkeit zur Nachresektion
- bei Lymphknotenbefall (ab einem befallenen Lymphknoten, nicht jedoch bei Mikrometastasen pN1mic und bei Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknoten pN0(i+))
- nach neoadjuvanter systemischer Therapie richtet sich die Indikation nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom histopathologischen Ansprechen. Bei fehlender Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie muss aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Lymphknotenstatus von Lymphknotenbefall ausgegangen und entsprechend therapiert werden.

Brusterhaltung

Mastektomie

Axillärer Lymphknotenbefall

Axilla

Paraklavikulär

Mammaria Interna

Durchführung der Strahlentherapie nach Mastektomie

Das Zielvolumen beinhaltet die an die ehemalige Brust angrenzende Thoraxwand. Die Dosis der Homogenbestrahlung beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche).

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) ist nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion in jeder Altersgruppe indiziert.

9.3 Radiatio bei axillärem Lymphknotenbefall

Nach neoadjuvanter systemischer Therapie richtet sich die Indikation nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom histopathologischen Ansprechen. Bei fehlender Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie muss aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Lymphknotenstatus von Lymphknotenbefall ausgegangen und entsprechend therapiert werden.

9.3.1 Strahlentherapie der Axilla

Eine Strahlenbehandlung der Axilla ist nur bei manifestem Tumor indiziert, bei

- Resttumor nach Axilladisektion
- eindeutigem klinischen Befall bei fehlender oder inkompletter Axilladisektion

9.3.2 Strahlentherapie der paraklavikulären Lymphabflusswege

Eine Strahlenbehandlung der paraklavikulären Lymphabflusswege ist indiziert

- ab einem befallenen Lymphknoten (nicht jedoch bei Mikrometastasen pN1mic und bei Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknoten pN0(i+))
- bei Befall des Level III der Axilla
- bei Indikation zur Bestrahlung der Axilla

9.3.3 Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion

Eine Strahlenbehandlung der Mammaria-interna-Lymphabflussregion ist vor allem indiziert, bei großem Primärtumor, bei medialem oder zentralem Tumorsitz und bei eindeutigem klinischem Befall und immer ab vier befallenen axillären Lymphknoten (nicht bei ausschließlich immunhistochemischem Nachweis von Lymphknotenbefall (pN0(i+)) bzw. bei Mikrometastasen pN1mic)

9.4 Radiatio des duktales Carcinoma in situ

Nach brusterhaltender Operation ist eine postoperative Strahlentherapie beim DCIS indiziert, da sie die Rate an invasiven und nicht-invasiven Lokalrezidiven senkt.

Nach Mastektomie ist eine postoperative Strahlentherapie nur nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion indiziert.

9.5 Palliative Radiatio

9.5.1 Radiatio im lokal fortgeschrittenen Stadium

Die Radiotherapie als einzige Therapie oder in Kombination mit einer systemischen Therapie ist eine Behandlungsoption für primär fortgeschrittene inoperable Tumoren.

9.5.1.1 Radiatio bei Lokalrezidiven

Bei *radiotherapienaiven PatientInnen* mit resektablen Lokalrezidiven sollte eine adjuvante Radiotherapie erfolgen, bei inoperablen Lokalrezidiven sollte eine primäre Bestrahlung durchgeführt werden.

Bei *vorbestrahlten PatientInnen*, bei denen eine neuerliche brusterhaltende Operation möglich ist, sollte anschließend eine Teilbrustbestrahlung erfolgen. Ferner ist eine Re-Radiatio sinnvoll, wenn die Entfernung nicht im Gesunden erfolgte (R1-2). Die Grad IV Nebenwirkungsrate bei der Re-Bestrahlung liegt bei 12%.

9.5.2 Radiatio im metastasierten Stadium

ZNS-Metastasen

Ganzhirn

Die Ganzhirnbestrahlung ist bei multiplen Metastasen ($n > 3$ und/oder > 3 cm) indiziert. Zur Behandlung/Prophylaxe eines perifokalen Ödems ist eine Steroidmedikation angezeigt.

Stereotaktische Bestrahlung von 1 - 3 Hirnmetastasen

Eine stereotaktische/radiochirurgische Bestrahlung ist bei Vorliegen von 1 - 3 Hirnmetastasen bis zu einer Größe von maximal 3 cm indiziert. Die operative Entfernung von Hirnmetastasen ist nur noch bei akuter Symptomatik indiziert.

Duktales
Carcinoma in situ

Lokal fortgeschrittenes
Stadium

Lokalrezidiv

Multiple Hirnmetastasen

1-3 Hirnmetastasen

Meningeosis carcinomatosa

Meningeosis carcinomatosa

Bei Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa ist nach Abklärung durch MRT (Cerebrum und gesamte Neuroachse) eine Radiotherapie des Ganzschädels und etwaiger Herde im Myelon indiziert. Im MRT wird auch die Möglichkeit einer intrathekalen Chemotherapie abgeklärt, die jedoch mit der Strahlentherapie koordiniert werden muss. Die Liquorpunktion ist trotz begrenzter Sensitivität anzustreben, um neben der zytologischen Diagnostik eine Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung zu erhalten. Ein Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa muss frühzeitig abgeklärt und die Patientin ehestmöglich einer Therapie zugeführt werden, da nur dann die Rückbildung der neurologischen Symptomatik möglich ist.

Knochenmetastase

Knochenmetastasen

Die Radiotherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen empfohlen.

Indikationen:

- Lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (alternativ: Operation)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkung, besonders bei neurologischer Symptomatik (Notfall: Rückenmarkkompression – alternativ: Operation)
- Postoperativ nach operativer Therapie, wenn nicht vollständig resezierende Verfahren angewendet wurden

Solitäre Lungenmetastase

Stereotaktische Bestrahlung solitärer Lungenmetastasen

Als schonende Alternative zur Operation steht die extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie zur Verfügung, die sich durch eine hohe lokale Kontrollrate von über 90% und eine geringe Nebenwirkungsrate von unter 10% auszeichnet. Im Allgemeinen ist eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch diese Therapie nicht zu erwarten.

Solitäre Lebermetastase

Stereotaktische Bestrahlung solitärer Lebermetastasen

Die perkutane stereotaktische Bestrahlung bietet bei solitären Lebermetastasen eine Alternative zur Radiofrequenzablation und operativen Entfernung.

Haut-/Weichteilmetastase

Hautmetastasen und Weichteilmetastasen

Die Strahlenbehandlung von Haut- und Weichteilmetastasen ist als Nachbehandlung (nach in sano Resektion), nach non in-sano Resektion (R1-2) sowie als alleinige Therapie möglich.

10 Palliative Therapie des Mammakarzinoms

10.1 Allgemeine Prinzipien

Liegen Fernmetastasen vor, ist eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Die Aggressivität des Krankheitsverlaufes kann durch prognostische und prädiktive Faktoren abgeschätzt werden. Ein günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden wenn:

- Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und/oder Haut und/oder Weichteile betreffen.
- Patientinnen, deren Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus, einen günstigen Differenzierungsgrad (G1 oder G2) sowie einen negativen HER-2-Status aufwiesen
- das Rezidiv > 2 Jahre nach Erstdiagnose auftritt
- keine visceralen Metastasen vorliegen

Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptor-status und dem Menopausenstatus.

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Die Patientin ist über die Therapie aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen.

10.2 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

10.2.1 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus.

Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, deren Metastasen Knochen oder Weichteile betreffen, oder auch Patientinnen mit wenigen asymptomatischen viszerale Metastasen profitieren von einer endokrinen Therapie.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung

Günstiger
Krankheitsverlauf

Therapie der Wahl
bei positivem
Hormonrezeptorstatus

Postmenopausale Patientin

mTOR Inhibitor

aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie kann auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden. Nach alleiniger adjuvanter Gabe eines Aromatasehemmers oder des adjuvanten Einsatzes von Tamoxifen und eines Aromatasehemmers (Sequenz-, Switch- oder „extended“ Therapie“) gibt es für die weitere hormonelle Therapieabfolge im metastasierten Stadium keine ausreichenden Daten.

Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

Erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers der dritten Generation. Sowohl Anastrozol, Letrozol und Exemestane zeigten in randomisierten Studien eine Überlegenheit gegenüber Tamoxifen. Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach antihormoneller Vorbehandlung der Einsatz von Fulvestrant, Tamoxifen, Gestagenen dar. Dieser Behandlungsalgorithmus wird jedoch durch aktuelle Studienergebnisse nun in Frage gestellt. Sowohl der Umstand, dass Fulvestrant in die Erstlinientherapie gerückt ist, als auch die Tatsache, dass zwei neue zielgerichtete Substanzklassen zur Behandlung des hormonabhängigen metastasierten Mammakarzinom zu Verfügung stehen, macht die Selektion der für die einzelne Patientin richtige Therapie schwieriger.

mTOR-Inhibitor: Everolimus

Mit der Zugabe des mTOR-Inhibitors Everolimus gelingt es, eine Resistenz auf Hormontherapie, wie sie im Verlauf der Erkrankung entsteht, zu durchbrechen. Diese Resistenz wird über einen Signaltransduktionsweg vermittelt, der erst durch den vorhergehenden therapeutischen Hormonentzug aktiviert wird (PI3K/AKT/mTOR-Signalweg). Folglich stellt die Blockade von mTOR einen vielversprechenden Behandlungsansatz dar.

Everolimus erhielt im Juli 2012 von der EMA die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Exemestan in der Therapie des Hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. Das Medikament steht als täglich einzunehmende orale Medikation (Tablette) zur Verfügung. Everolimus verursacht als häufigste Nebenwirkungen Stomatitis, Infektionen, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall und verminderten Appetit, sowie birgt die Gefahr einer sog. „nichtinfektiösen Pneumonitis“. Viszerale Metastasen stellen keine Kontraindikation dar, erst eine „visceral crisis“ erfordert ein Verlassen der Hormonstrategie. Worauf großer Wert gelegt wird,

ORT der Metastasierung	Endokrine Therapie vor weniger als 12 Monaten beendet oder laufende endokrine Therapie (endokrine Resistenz)	Keine vorbestehende endokrine Therapie oder endokrine Therapie vor mehr als 12 Monaten beendet (endokrin responsiv)	De Novo Metastasierung
Knochenmetastasen bzw. Oligo-metastasierung	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatasehemmer (AI) + CDK4/6 Inhibitor • AI+Everolimus • Fulvestrant • AI 	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatasehemmer (AI) oder Fulvestrant • AI + CDK 4/6 Inhibitor • AI + Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatasehemmer (AI) oder Fulvestrant • AI+CDK4/6 Inhibitor • AI+Everolimus
Viszerale Metastasierung bzw. Ausgedehnte Metastasierung	<ul style="list-style-type: none"> • AI plus CDK 4/6 • AI plus Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • AI plus CDK 4/6 • AI plus Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • AI plus CDK 4/6 • AI plus Everolimus
Viszerale Krise	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie

ist die Patientenaufklärung über die möglichen Nebenwirkungen und prophylaktische Maßnahmen.

CDK4/6 Inhibitoren

Als neues Therapieprinzip beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, das in Österreich bereits zugelassen wurde, hat sich die Hemmung des Zellzyklus durch einen Inhibitor der Kinasen CDK4/6 bewährt. Der erste CDK4/6-Inhibitor, der in einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit endokrin vorbehandeltem, metastasiertem, HR+ Brustkrebs getestet wurde, ist Palbociclib. Aktuell ist das Medikament in der Erstlinientherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer und in der fortgeschrittenen Linie in Kombination mit Fulvestrant zugelassen und empfohlen. Ribociclib wird in naher Zukunft ebenfalls für dieselbe Indikation in Kombination mit Letrozole zugelassen und empfohlen werden. Der dritte CDK 4/6 Inhibitor Abemaciclib befindet sich derzeit noch in der klinischen Testung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Leukopenie und gastrointestinale Beschwerden. Somit empfehlen sich Palbociclib und Ribociclib wirksame Therapie für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem Mammakarzinom, das gegen eine Hormontherapie resistent geworden ist.

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl. In der Folge kann in der Prämenopause

CDK4/6 Inhibitor

Prämenopausale Patientin

Metastasiertes Mammakarzinom

Polychemotherapie versus Monochemotherapie

eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar. Bei erneuter Progression oder Unverträglichkeit eines Aromatasehemmers stellt die Gabe von Fulvestrant eine Alternative dar. Bei weiterer Progression ist dann der Einsatz von Gestagenen gerechtfertigt. Die Zulassung des CDK4/6 Inhibitors Palbociclib für das prämenopausale hormonabhängige Mammakarzinom erweitert das Therapiearsenarium um eine wesentliche Substanz und wird zukünftig in einer frühen Linie eingesetzt werden..

10.2.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor negativem Tumor, hormonresistenter Erkrankung oder bei multipler viszeraler oder symptomatischer Metastasierung muß eine zytostatische Therapie in Betracht gezogen werden. Nach Beginn einer Chemotherapie sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle drei Monate erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progress (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen. Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden. Als Monotherapie können z.B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Taxane, alkylierende Substanzen, Antimetaboliten und Vinca-Alkaloide. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.

Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z.B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheits-

verläufe existieren diesbezüglich jedoch keine Standardempfehlungen. Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so sollten diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind. Viele Patientinnen haben jedoch Anthracycline und Taxane bereits in der adjuvanten Situation erhalten. Bei großem zeitlichem Intervall (> 2 bis 3 Jahre) zwischen adjuvanter und metastasierter Situation kann durchaus erneut ein Taxan oder Anthracyclin gegeben werden. Zur Verminderung des Risikos einer kumulativen Kardiotoxizität kann in dieser Situation die liposomale Form des Doxorubicins (Myocet® oder Caelyx®) eingesetzt werden. Nach Anthracyclin-Vorbehandlung sind Taxane, nach Anthracyclin- und Taxan-Vorbehandlung Capecitabine, Vinorelbine, nab-Paclitaxel (Nanopartikel-Albumin gebundenes Paclitaxel oder Eribulin indiziert. Vinorelbin ist vor allem bei Kontraindikationen (zum Beispiel Leberfunktionsstörungen) für Taxane indiziert.

10.3 Zielgerichtete Therapien (targeted therapies)

HER-2-Inhibitoren (Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Lapatinib)

Die Bestimmung des HER-2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER-2-Inhibitoren indiziert. Die Bestimmung kann am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie (Metastase) durchgeführt werden. Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-über-exprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER-2/neu überexprimieren gilt derzeit die duale Blockade mit Trastuzumab (Herceptin) und Pertuzumab (Perjeta) in Kombination mit Docetaxel als Therapiestandard, da die duale HER-2/neu Blockade das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Kommt es nach Vorbehandlung mit Trastuzumab zur Progression, ist das Trastuzumab-Zytostatika-Konjugat Trastuzumab-Emtasin T-DM1 (Kadcyla) einer Kombinationsbehandlung aus Lapatinib und Capecitabin überlegen.

Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden. Kardiale Nebenwirkungen treten insbesondere in Kombination mit einer Adriamycin-haltigen Chemotherapie auf. Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor und während einer Therapie HER-2/neu Inhibitoren unerlässlich. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib kommt diese Substanz bei Hirnmetastasen zum Einsatz. Allerdings zeigte auch T-DM1 bei Hirnmetastasen vergleichsweise gute Wirksamkeit.

HER-2-Inhibitoren

Bevacizumab

Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

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

Bisphosphonattherapie

10.4 Behandlung von Skelettmetastasen

Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortherapieinduzierte manifeste Osteoporose. Bei einer Hyperkalzämie infolge einer ossären Metastasierung sind Bisphosphonate die Therapie der ersten Wahl. Die Therapie mit Bisphosphonaten sollte nach Überwinden der hyperkalzämischen Krise fortgeführt werden.

Bisphosphonate und Denosumab (ein monoklonaler anti-RANKL-Antikörper) sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung. Dabei scheint Denosumab dem dem Bisphosphonat Zoledronsäure in Bezug auf Reduktion von „skeletal related events“ überlegen zu sein. Dadurch können das Auftreten neuer ossärer Läsionen und die Progression vorhandener Metastasen verzögert werden. Auch metastasenbedingte Knochenschmerzen lassen sich durch Bisphosphonate und Denosumab lindern. Bisphosphonate und Denosumab können in wenigen Fällen zur Entstehung von Kieferosteonekrosen führen. Der Pathomechanismus ist nicht geklärt. Vor Einleitung einer Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie und unter der Behandlung ist deshalb die Zuziehung eines Zahnarztes oder Kieferorthopäden zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Erkennung von Kieferosteonekrosen erforderlich.

Strahlentherapie, Chirurgie

Neben der Bisphosphonatbehandlung von Skelettmetastasen sind immer auch strahlentherapeutische und operative Interventionen in Erwägung zu ziehen. Sie sind angezeigt zur Schmerzbehandlung, bei drohenden Frakturen und zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität.

Spezielle Behandlungen von Fernmetastasen

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung

Lebermetastasen

Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden.

Lungenmetastasen

Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer solitären Lungenmetastase oder bei Befall von nur einem Lappen nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen. Postoperativ wird eine systemische Therapie angeschlossen. Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 35 % angegeben.

Maligner Pleuraerguss

Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein. Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum).

Haut- und Weichteilmetastasen

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

Fernmetastasen

Lebermetastasen

Lungenmetastasen

Pleuraerguss

Haut- und Weichteilmetastasen

11 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie können zu Therapie-
folgestörungen führen, die eine somatische bzw. psychosoziale Rehabilitation
erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter/statio-
närer Rehabilitation sowie weiterer sozialrechtlicher Ansprüche frühzeitig
informiert werden (siehe Palliativ Care-Leitlinie).

11.1 Physiotherapeutische Rehabilitation in der postoperativen, stationären Phase nach Brustoperation

Therapiedauer:

- vom ersten postoperativen Tag bis zur Entlassung

Therapieziel:

- Erhaltung der freien Armbeweglichkeit
- Versorgung mit Hilfsmitteln (Armkompressionsstrumpf, Prothesen, BHs,...)
- Versorgung mit Infomaterial (Übungsprogramm, Broschüre zur Prophylaxe
des Lymphödems,...)

Alle Patientinnen:

- aktive Bewegungstherapie im schmerzfreien Bereich
- Anleitung zum Selbstüben zu Hause (Übungsprogramm)
- evtl. Versorgung mit Post-OP-BH

Patientinnen mit Axilladisektion:

- zusätzlich zur Bewegungstherapie soll eine Aufklärung zum Thema Lymph-
ödem und dessen Prophylaxe erfolgen
- Versorgung mit Informationsmaterial, Übungsball und Armkompressions-
strumpf

Patientinnen mit Mastektomie:

Zusätzlich zur Bewegungstherapie, Versorgung mit Erstversorgungsprothese
plus BH und Rezept für die Silikonprothese plus BH

Alle Patientinnen

Axilladisektion

Mastektomie

11.2 Physiotherapeutische Maßnahmen und Beratung während Strahlen und/oder Chemotherapie bzw. bei chronischen Beschwerden

Bei noch eingeschränkter Schulterfunktion ist Krankengymnastik, besonders Entspannungs- und Mobilisationstechniken, eventuell kombiniert Haltungsschulung, Dehnlagerung und Anleitung zum Selbstüben erforderlich. Persistierende Lymphödeme im betroffenen Arm, aber auch in der operierten und bestrahlten Brust können durch konsequente Lymphdrainagen deutlich gebessert werden. Sämtliche physiotherapeutische Maßnahmen sollten durch eine(n) spezialisierte(n) Physiotherapeuten(in) erfolgen.

12 Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie

12.1 Begriffsdefinition „Psychoonkologie“

Die Psychoonkologie umfasst zwei wesentliche Bereiche:

1. Die Auseinandersetzung mit psychischen Reaktionen der Krebs-patientInnen in allen Krankheitsstadien und die Entwicklung von adäquaten Betreuungs- und Behandlungskonzepten, sodass die Krankheitsbewältigung unterstützt und die Lebensqualität verbessert wird, weiters das Erkennen und Behandeln psychischer Belastungsreaktionen bei Angehörigen sowie bei den Mitgliedern der Behandlungsteams.
2. Die Untersuchung von psychosozialen Einflüssen und gesundheitsrelevanten Verhaltensfaktoren auf das Krankheitsrisiko und die Prognose von Krebserkrankungen.

Psychosoziale Aspekte der Prävention, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation von Krebserkrankungen werden in der psychoonkologischen Behandlung und Betreuung sowie in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung berücksichtigt.

12.2 Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene interdisziplinäre Fachrichtung, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der PatientInnen und deren Bezugspersonen umzusetzen.

Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.

Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Österreich Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind ÄrztInnen und PsychologInnen. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre

**Psychoonkologie
integriert im
Gesamtkonzept
der onkologischen
Behandlung**

Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder interdisziplinären Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden.

- Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.
- Alle Patientinnen sollten frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.

12.3 Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung sowie eine gezielte psycho-onkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen. Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen.

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

Themenbereiche psychoonkologischer Interventionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status
- Körperbild
- Selbstkonzept
- soziale Beziehungen, Kommunikation
- Sexualität
- Fatigue
- Schmerzen
- Behandlungcompliance
- neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit)

Psychoonkologische Interventionen sind

- am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten
- sollten frühestmöglich angeboten werden
- validierte Messinstrumente können zur Bedarfsfeststellung hilfreich sein, z.B.
 - psychoonkologische Basisdokumentation
 - deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale
 - der Hornheider Fragebogen
 - PO-BEST (Psychoonkologie-Behandlungsbedarf-Screening-Tool oder
 - Distress-Thermometer

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

- supportive Einzelgespräche
- Krisenintervention
- Patientenschulung, psychoedukative Gruppenintervention
- symptomorientierte Verfahren (Entspannung, Imagination)
- neuropsychologisches Training
- künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie)
- Paar- und Familiengespräche, Sexualberatung
- Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge
- sozialrechtliche Beratung
- Sterbebegleitung

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, niedergelassene PsychoonkologInnen, Selbsthilfegruppen, Sozialberatung etc.).

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen.

Für die Erfassung der Lebensqualität können neben dem Gespräch mit den BehandlerInnen auch strukturierte und standardisierte Fragebögen (wie bspw. der EORTC QIQ C30 oder FACTG) eingesetzt werden. Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patientinnen in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschrän-

**Behandlungs-
kontinuität**

kungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden. Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden. Mittlerweile liegen Studien zum Einsatz von Lebensqualitätsinstrumenten in der Routineversorgung vor.

Die Lebensqualität der Patientin sollte im Krankheitsverlauf regelmäßig beurteilt werden. Hilfreich hierbei können standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden.

12.4 Behandlungsbedarf und Indikationsstellung in der Psychoonkologie

Patientinnen mit Mammakarzinom sind durch Diagnose, Behandlung und Nachsorge einer Vielzahl von psychosozialen Belastungsfaktoren ausgesetzt. Zwischen 25 und 50% der Brustkrebspatientinnen zeigen behandlungsbedürftige psychische Auffälligkeiten, u.a. depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue, Schlafstörungen, Körperbildstörungen und Beeinträchtigungen in der Sexualität. Diese psychosozialen Belastungen sind mit einer Reihe negativer Auswirkungen verbunden, beispielsweise einer schlechteren Compliance, geringerer Behandlungszufriedenheit, einer eingeschränkten Krankheitsbewältigung und einer verminderten Lebensqualität. Unbehandelte psychische Auffälligkeiten können chronifizieren, zu länger andauernder Hospitalisierung und damit zu erhöhten Behandlungskosten führen. In Studien zu ökonomischen Auswirkungen psychoonkologischer Behandlungen finden sich klare Hinweise dafür, dass eine adäquate psychosoziale Versorgung onkologischer Patientinnen Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem mit sich bringt.

Im Rahmen der fachlichen Anforderungen an zertifizierten Brustzentren wird u.a. auch der Versorgungsbedarf bzw. die mindestens notwendige psychoonkologische Ressource mit mindestens 0,5 Stellen pro 150 Patientinnen festgelegt.

13 Literatur

Auf die Angabe von einzelnen Originalarbeiten wird verzichtet. Sämtliche Literaturangaben sind im Internet frei und gratis erhältlich und sowohl für Patientinnen und Ärzte einsehbar.

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

(<http://www.senologie.org/leitlinien.php>)

ACO ASSO (Österreichische Gesellschaft für onkologische Chirurgie)
Consensus-Bericht Mammakarzinom

(<http://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/consensus-bericht-mammakarzinom-inhalt/>)

Qualitätsstandards der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie

(<http://www.pathology.at>)

National Cancer Institute

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>)

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

(http://www.oerg.at/tl_files/kongresskalender/user_uploads/bi-rad-deutsch.pdf)

St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011

(<http://www.oncoconferences.ch/mm/Consensus2011.pdf>)

St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2016

(Editorial: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/8/1519.full.pdf+html>)

