

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

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

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Zuckschwerdt Verlag GmbH
München

Inhaltsverzeichnis

Levels of Evidence and Grades of Recommendation

Abbreviations

Members of the AGO Breast Committee

Conflict of Interest

How to Use these Slides

Editor & Copyright

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Empfehlungen der AGO Kommission Mamma

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

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Zuckschwerdt Verlag GmbH
München

Oxford Levels of Evidence (LOE)

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

Oxford Grades of Recommendation (GR)

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

AGO Grades of Recommendation

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

Abbreviations – I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

10+ LN

A

ABCSG-8

AC

ACR

AD

ADH

adj. A

AGO

AH

AI, AIs

ALH

A_{iip}

ALND

AML

ANC

AP

ARNO

ASCO

ATAC

autolog LADO

AxDiss

BC, bc

Bc-spec

BCS

BCSF

≥ 10 tumor infiltrated axillary lymph nodes

Doxorubicin

Austrian Breast- and Colorectal Cancer Study Group

Doxorubicin / cyclophosphamide

American College of Radiology

Doxorubicin / docetaxel

Atypical ductal hyperplasia

Adjuvant doxorubicin

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

Atypical hyperplasia

Aromatase inhibitor(s)

Atypical lobular hyperplasia

Liposomal doxorubicin

Axillary lymph node dissection

Acute myeloid leukemia

Absolute neutrophil count

Doxorubicin / paclitaxel

Arimidex® versus Nolvadex® (trial on adjuvant therapy)

American Society of Clinical Oncology

Arimidex®, Tamoxifen Alone or in Combination Trial

Autologous latissimus dorsi muscle flap

Axillary dissection

Breast cancer

Breast cancer specific

Breast conserving surgery

Breast cancer-free survival

Abbreviations – II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

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

C
CA
CAF
Castr.
CB
CBC
CBE
Cc
CC
CEA
CEF
CEF 120 F
CF
CGF
CGF
CHF
CHT

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

Cyclophosphamide
Cancer
Cyclophosphamide / doxorubicin / 5-fluorouracil
Castration
Clinical benefit
Contralateral breast cancer
Clinical breast examination
CCNU (chemotherapy)
Capsular contracture
Carcinoembryonic antigen
Cyclophosphamide / epirubicin / 5-fluorouracil
“Canadian FEC” (“Levine”): Cyclophosphamide/ *epirubicin* 120 / 5-fluorouracil
Cyclophosphamide / 5-fluorouracil
Cyclophosphamide / gemcitabine / 5-fluorouracil
Cyclophosphamide / gemcitabine / 5-fluorouracil
Congestive heart failure
Chemotherapy

Abbreviations – III

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Circ.
Cis / Capec
CisG
CISH
CI
CMF
CMFP
CNS
CREC
CT
CTR
CTX
cum. Dose
CUP
CYP2D6

D
D & C
D / Carbo
DAC
DARB
DC
DCIS
dd
DepoCyt®
DFI
DFS
DI

Circulating
Cisplatin / capecitabine
Cisplatin / gemcitabine
Chromogenic in situ hybridization
Confidence interval
Cyclophosphamide / methotrexate / 5-fluorouracil
CMF + prednisolon
Central nervous system
Cardiac Review Evaluation Committee
Computed (assisted) tomography
Control (group)
Chemotherapy
Cumulative dose
Cancer of unknown primary
Cytochrome peroxidase P 450 2D6

Docetaxel
Dilatation and curettage
Docetaxel / carboplatin
Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide
Darbepoetin
Docetaxel / cyclophosphamide
Ductal carcinoma in situ
Dose-dense
Liposomal cytarabine, liposomal ara-C
Disease-free interval
Disease-free survival
Dose intensity

Abbreviations – IV

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

DIEP-flap
Doc + Cap
DOX, Doxo

E2, E₂
EBCTCG
EC
ECD
ECOG
ELISA
ENT
EORTC
Epi
EPO
ER
ErbB2

ESF
ETC
EWGBSP

F
F/U, f.-up
FA 60 C
FACT-F
FASG
FDG-PET / CT
FEA

Deep inferior epigastric perforator flap
Docetaxel + capecitabine
Doxorubicin

Estradiol
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
Epirubicin / cyclophosphamide
Extracellular-domain
Eastern Cooperative Oncology Group
Enzyme-linked immunosorbent assay
Ear-nose-throat (otorhinolaryngologic)
European Organization for Research and Treatment of Cancer
Epirubicin

Erythropoetin
Estrogen receptor
v-Erb-B2-erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 = neuro-glioblastoma-derived oncogene
homolog (avian) = human epidermal growth factor receptor = c-erbB2 = HER-2/neu = HER-2
Erythropoiesis-stimulating factor
Epirubicin / paclitaxel / cyclophosphamide (dose-dense chemotherapy)
European Working Group for Breast Screening Pathology

5-Fluorouracil
Follow-up
“US-FAC”: 5-Fluorouracil / *doxorubicin* 60 / cyclophosphamide
Functional Assessment of Cancer Therapy (fatigue scale)
French Adjuvant Study Group
(18)F2-fluoro-D-2-desoxyglucose – Positron emission tomography / in combination with computed tomography
Flat epithelial atypia

Abbreviations – V

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

FEC

FEC100

FISH

FNA / FNB / FNP

FSH

f-TRAM

G

GABG

GCP

G-CSF

GEICAM

GnRHa

GnRHa + AI

GOS

Gy

Hand-Foot-Sy.

Hb

HDCT

HER-2

high-dose / AST

HIP

HR

HRT

5-Fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide

“French FEC”, (“Bonneterre”): 5-fluorouracil / *epirubicin 100* / cyclophosphamide

Fluorescence in situ hybridization

Fine needle aspiration biopsy

Follicle stimulating hormone

Free TRAM-Flap

Gemcitabine

German Adjuvant Breast Cancer Group

Good clinical practice

Granulocyte-colony stimulating factors

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mamma (Spanish Breast Cancer Research Group)

Gonadotropin releasing hormone analogue / agonist

Gonadotropin releasing hormone analogue + aromatase inhibitor

Goserelin (Zoladex®)

Gray

Hand-foot-syndrome

Haemoglobine

High dose chemotherapy

Human epidermal growth factor receptor

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation

Health insurance plan

(Steroid) hormone receptor

Hormone replacement therapy

Abbreviations – VI

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

I/S-GAP-GRACILIS-Flap

IBC

IBCSG

ICE

IES

IGAP-Flap

IHC

Inh.

INT 0101

IR

ITA

JCO

Ki-67

KPS

LABC

LADO, LDF

LCIS

LDH

LHRH

LIN

LITT

LN

Lnn.

LoE / GR

Inferior / superior gluteal artery perforator-flap and gracilis-flap

Inflammatory breast cancer

International Breast Cancer Study Group

Ibandronat Capecitabine Elderly

International Exemestane Study

Inferior gluteal artery perforator-flap

Immunohistochemistry

Inhibitor

Intergroup study 0101

Implant reconstruction

Italian Tamoxifen Anastrozole Trial

Journal of Clinical Oncology

Kiel-antigen 67 (proliferation marker)

Karnofsky performance score

Locally advanced breast cancer

Latissimus dorsi muscle flap

Lobular carcinoma in situ

Lactat dehydrogenase

Luteinizing hormone releasing hormone

Lobular intraepithelial neoplasia

Laser-induced thermotherapy

Lobular neoplasia

Axillary lymph nodes

Level of evidence / grade of recommendation (Oxford Centre for Evidence-based medicine)

Abbreviations – VII

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

Locoreg	Loco-regional
LRR	Loco-regional recurrence
LVEF	Left ventricular ejection fractions
MBC	Metastatic breast cancer
MDS	Myelodysplastic syndrome
Med	Median
Menop.	Menopause
MG / MS	Mammography / breast sonography
MIB	Minimal invasive breast biopsy
Mitox	Mitoxantrone
Mo / mo	Months
mod.	Modified
MPA/MA	Medroxyprogesterone acetate / megestrol acetate
MRI	Magnetic resonance imaging
MRM	Modified radical mastectomy
MTX	Methotrexate
MUGA	Multiple-gated acquisition scan
Mx	Mastectomy, mammography
n.s., ns	Not significant
N+	Node-positive
Nab-Paclitaxel	Nanoparticle-albumin-bound-paclitaxel
NAC	Nipple-areola-complex
NBS	National Breast Screening Study (Canada)
NCI-CTC2	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria

Abbreviations – VIII

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

NEAT / SCTBG

Neg.

NMR

NSABP

NSABP B14

NSABP B17

NSABP B20

NSABP B-33

NSABP P1-trial

NX

NYHA

National Epirubicin Adjuvant Trial / Scottish Cancer Trials Breast Group

Negative

MRI

National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project

NSABP Breast trial 14

NSABP Breast trial 17

NSABP Breast trial 20

NSABP Breast trial 33

NSABP Prevention trial 1

Vinorelbine / capecitabine

New York Heart Association

OAS

OFS

ONJ

OP

OR

ORR

OS

OSNA

Oxford

Ovarian ablation or suppression

Ovarian function suppression

Osteonecrosis of the jaw

Operation

Odds-ratio

Overall response rate

Overall survival

One-step nucleic acid amplification

Oxford Centre for Evidence-based medicine levels of evidence and grades of recommendations

P + L

P weekly, Pw

p.o., PO

Pac + Cap

PAI-1

Paclitaxel + lapatinib

Paclitaxel weekly

Per os

Paclitaxel + capecitabine

Plasminogen-activator inhibitor type I

Abbreviations – IX

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

PAP	PAP-Smear (Papanicolaou), cytologic test of the uterine cervix
PBI	Partial breast irradiation
PEG-Liposomal Doxo	Pegylated liposomal doxorubicin
PET	Positron emission tomography
PFS	Progression free survival
PgR	Progesterone receptor
PMMA	Polymethylmethacrylate
PMRT	Postmastectomy radiotherapy
Pos. Cells	Positive cells
prosp.-rand. Phase III	Prospective and randomized phase III
PS	Performance score
PST	Primary systemic therapy
Pts.	Patients
R0	No microscopic tumor residual
RAD	Radiotherapy
rand. Pat.	Patients randomized
RCT	Radiochemotherapy
Rec pos	Receptor positive
reg. CT + OP	Regional chemotherapy and operation
Rel. Risk	Relative risk
Reop	Re-operation
resp.	Respectively
RFA	Radiofrequency ablation
RFS	Recurrence-free survival
RPA	Recursive partitioning analysis
RR	Relative risk

Abbreviations – X

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

RT	Radiotherapy
RT-PCR	Reverse transcriptase – polymerase chain reaction
S3	Highest level of evidence based guidelines according the Delphi-technique
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
Scottish CTPG and ICRF Breast Unit	Scottish Cancer Trials Breast Group and Imperial Cancer Research Foundation
SD	Standard deviation
SERD	Selective estrogen receptor down-regulator
SERM	Selective estrogen receptor modulator
SF	Shortening fraction
SGAP-flap	Superior gluteal artery perforator-flap
signals/nucl.	Signals per nucleus
SIRT	Selective internal radiation therapy
SN	Sentinel lymph node
SNB-	Sentinel lymph node negative (not tumor infiltrated)
SNE, SLNE	Sentinel lymph node excision
Solitary Meta.	Solitary metastasis
Sonogr.	Sonography
SPF	S-phase fraction
SSM	Skin-sparing mastectomy
supra-/infraclav	Supraclavicular, infraclavicular
SWE	Sweden
T	Taxane
TAM	Tamoxifen
TAM + C	Tamoxifen and chemotherapy
TBP	Treatment beyond progression
TCH	Docetaxel / carboplatin and trastuzumab

Abbreviations – XI

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer

Members of the AGO Breast Committee

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Members of the Breast Committee 1

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

- **Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg**
- **Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut**
- **PD Dr. Joachim Bischoff, Dessau**
- **Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin**
- **Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg**
- **Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim**
- **Prof. Dr. Nina Ditsch, Augsburg**
- **PD Dr. Eva Fallenberg, Augsburg**
- **Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen**
- **Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld**
- **Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock**
- **Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth**
- **Prof. Dr. Nadia Harbeck, München**
- **Prof. Dr. Jens Huober, Ulm**
- **Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach**
- **Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm**
- **Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke, Berlin**
- **Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover (DGP)**
- **Dr. David Krug, Kiel**
- **Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen**
- **Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen**

Members of the Breast Committee 2

- Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg / Frankfurt
- Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover
- Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin
- Prof. Dr. Michael Lux, Paderborn
- Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel
- Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt
- Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg
- Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Bayreuth
- Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach
- PD Dr. Kerstin Rhiem, Köln
- Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck
- Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz
- Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg (AIO)
- Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg
- Prof. Dr. H. Peter Sinn, Heidelberg (Pathologie)
- Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt
- Prof. Dr. Erich F. Solomayer, Homburg
- Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen
- Prof. Dr. Marc Thill, Frankfurt
- Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle
- Prof. Dr. Michael Untch, Berlin
- Prof. Dr. Isabell Witzel, Hamburg
- Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg

Previous Members of the Breast Committee

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

- **Prof. Dr. Werner Audretsch, Düsseldorf**
- **Dr. Michael Böhme, Magdeburg**
- **Dr. Klaus E. Brunnert, Osnabrück**
- **Prof. Dr. Dr. Serban D. Costa, Magdeburg**
- **PD Dr. Nikos Fersis, Duisburg**
- **PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg**
- **Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring, Bonn**
- **Dr. Georg Heinrich, Fürstenwalde**
- **Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel (DKH)**
- **Dr. H. Junkermann, Bremen**
- **Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt**
- **Dr. Björn Lisboa, Hamburg**
- **Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg / Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle, Frankfurt**
- **PD Dr. Carsten Oberhoff, Essen**
- **Dr. Mahdi Rezai, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Gerhard Schaller, München**
- **Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg**
- **Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln**
- **Prof. Dr. Ingrid Schreer, Hamburg**
- **Prof. Dr. H. Seegenschmiedt, Essen**
- **Prof. Dr. W. Simon, Stuttgart**
- **Prof. Dr. Rainer Souchon, Berlin**
- **Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg**

Potential Conflict of Interest (COI)

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

Potential Conflicts of Interest (COI)

2019–2020

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

Abbvie, ABC, ABCSG, AFT, Agendia, Amgen, AOK, Astra Zeneca, Aurikamed, Bayer, Berliner Krebsgesellschaft, BIG, BMBF, BMS, bsh medical communications, Carl Zeiss Meditec, Celgene, Cepheid Inc., Chugai, ClinSol Research, Clovis, Connectmedia, Daiichi-Sankyo, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Dialogservice GmbH, Dietmar-Hopp-Stiftung, Dt. Ges. f. Senologie, ECR, Eickeler Kongressmanagement, Eisai, EORTC, Erbe, ESOR, Ethicon, European School of Oncology, EUSOBI, FBA, GBA-Innovation-Fond, GBG, GE Healthcare Breast Academy, Gedeon Richter, Genentech, Genomic Health, GSK, Gyn-Onko-Update, HMO Ag Health Management, Hologic, if Kogressmanagement, I-MED Institute, Immunomedics, IQWIG, Janssen-Cilag, Karl Storz, KCR, LÄKH, Lilly, LIV Pharma, L'Oreal, MCI, Medac, Medconcept, Medexo, medpublico, Medtronic, Merck, MSD, Myelo Therapeutics, Mylan, Nanostring, Nektar Pharmaceuticals, Novartis, NSABP, Odonate, Onkowissen.de, Pantarhei Oncology, Patent K67 Quantifier an Institution, Pfizer, pfm medical, Phaonscientific, Pierre Fabre, prime, Promedicis, Puma Technology, Riemser, Roche, Saarländische Krebsgesellschaft, SAKK, Samsung, Sandoz Hexal, Sanofi, Schattauer Verlag, Schoeppl Kongressmanagement, Seattle Genetics, Siemens Healthineers Breast Care Day, Sirtex, Somatex, SonoScape, SurgVision, Tesaro Bio, Teva, Theraclion, Theramex, Universitätsspital Zürich, Vifor Pharma, WSG, Zuckschwerdt Verlag

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

How to Use these Slides

- The AGO Breast Committee encourages everyone to use these slides for his or her own information, improvement of patient care, medical education, presentations, and publications.
- For presentations, the slides should only be used in their original version and layout, e.g. by using a PDF-copy of each slide. The AGO-signet ("logo") should not be modified or erased. Extracting single phrases or parts of the slides may change the guideline content and is therefore not allowed.
- The following citation needs to be used: *"AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2020. www.ago-online.de"*
- Prior to any print media or electronic publication (except for oral presentations), the corresponding tables or figures have to be submitted to the chairman of the AGO Breast Committee in order to obtain written permission (currently at direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de).
- Further commercial distribution of the whole set of slides is only possible via W. Zuckschwerdt Verlag (for contact: post@zuckschwerdtverlag.de).
- A summary of the slides is available as publication in the journal „Breast Care“

AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019 Ditsch N., Untch M., Thill M., Müller V., Janni W., Albert U.-S. on behalf of the AGO Breast Committee Breast Care 2019;14: 224–245 (DOI:10.1159/000501000)

AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019 Thill M., Jackisch C., Janni W., Müller V., Albert U.-S. on behalf of the AGO Breast Committee Breast Care 2019;14: 247–255 (DOI:10.1159/000500999)

Editor & Copyright

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

www.ago-online.de

Address for correspondence:

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Janni

Frauenklinik, Dpt. Obst&Gyn

Universitätsklinikum Ulm

Prittwitzstr. 43

D-89075 Ulm

Tel. +49 731 500 58 500

Fax +49 731 500 58 502

direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de

Dr. Kristina Ernst

Editorial Assistance:

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2011–2019:**
Dall / Diel / Gerber / Hanf / Maass / Mundhenke / Solbach / Solomayer / Thomssen / von Minckwitz
- **Version 2020:**
Dall / Mundhenke

Risikofaktoren für Brustkrebs 1

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Höheres Alter**
- **Genetisches Risiko**
- **Familiäre Krebsanamnese**
- **Persönliche Brustanamnese**
 - Nicht-proliferative Läsionen
 - Proliferative Läsionen +/- Atypien
 - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
 - Brustkrebs (DCIS, Inv. MaCa)
- **Brustdichte**
- **Thoraxbestrahlung**
- **Typ II Diabetes mellitus**

- **Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens**
 - frühe Menarche, späte Menopause
- **Mütterliche Schwangerschaftsfaktoren (z.B. Präeklampsie => Risikoreduktion) und geringe körperliche Aktivität während der Schwangerschaft (Risikoerhöhung)**

Sozial definierte Risikofaktoren

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

Risikofaktoren für Brustkrebs 2

- Keine / kurze Stillperioden
- BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)
- Nahrungszusammensetzung
- Hormontherapie
 - Kürzlicher Gebrauch oraler Kontrazeptiva
 - Hormontherapie (Östrogen/Gestagen-Kombination) in der Postmenopause
- Alkoholkonsum
- Nikotin
- Schlafmangel (Nacht / Schichtarbeit) *widersprüchlich*
- Verminderte körperliche Aktivität
- Endokrine Disruptoren während der fetalen und frühkindl. Entwicklung (z.B. DES, Bisphenol-A, DDT)
- Einwirkung kanzerogener Substanzen / Arbeitsstoffe
- Exposition gegenüber ionisierender Strahlung

Deodorant-Gebrauch und Risiko

Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review.

Allam MF¹: Cent Eur J Public Health. 2016 Sep;24(3):245-247. doi: 10.21101/cejph.a4475.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Bisher gibt es keine Evidenz für eine Korrelation zwischen Aluminium-enthaltenden Deodorants und Brustkrebsrisiko

- All observational studies that evaluated the association between breast cancer risk and deodorants/antiperspirants use were reviewed. We have only identified two case-control studies, carried out between 2002 and 2006.
- There was no risk of antiperspirants use in the pooled risk (odds ratio 0.40, 95% confidence interval 0.35-0.46).
- Our comprehensive search has identified an insufficient number of studies to conduct a quantitative review and obtain reliable results. Further prospective studies are strongly needed.

High Proportion of Postmenopausal Breast Cancer Attributable to Lifestyle Factors

population attributable fractions (PAFs) of modifiable risk factors

Risk factors: obesity, physical inactivity, alcohol, low-fiber intake, smoking

Results: retrospective cohort study (Netherlands Cancer Registry)

2000:	subpopulations of obese women, inactive women, alcohol drinkers, smokers etc.
2010:	breast cancer incidence as compared to background incidence in these subgroups
25.7%	of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands in 2010 were attributable to lifestyle factors
8.8%	attributed to obesity
6.6%	attributed to alcohol
5.5%	attributed to physical inactivity
3.2. %	attributed to low fiber intake
4.6%	attributed to smoking

Update 2019: Tamimi et al, 2016
USA: more than a third of
postmenopausal breast cancers are
preventable through changes in
modifiable risk factors

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

Präventiver Einfluss durch Reproduktionsfaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Zahl voll ausgetragener Geburten	2b	B	
■ Anzahl der Schwangerschaften	2b	B	
■ Erste ausgetragene Schwangerschaft ≤ 30 Jahre	2b	B	
■ Stillen (schützt, wenn Gesamtstilldauer 1,5–2 Jahre)	3a	B	
■ Assistierte Reproduktion (keinen Einfluss)	2b	B	
■ Geringeres Geburtsgewicht des Erstgeborenen (3000–3500g vs. > 4500g, RR = 1,53)	2b	B	
■ Geringere Schwangerschaftsdauer Erstgeborene (26-31. SSW vs. 40-41. SSW; RR = 2,38, p = 0,03)	2b	B	
■ Polycystic Ovarian Syndrome PCO (keinen Einfluss auf MaCa)	3b	C	

Medical Prevention

Kehm RD et al. Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or Genetic risk: a cohort study, Breast Cancer Res. 2019 Apr. 18;21(1):52

Prospective multinational cohort study, n=5606, healthy women questionnaire, regular intake of ASS, NSAID, COX2-inhibitors

Regular ASS-intake: HR 0.61, CI 0.33-1.14, breast cancer incidence

Regular COX2-inhibitors : HR 0.39, CI 0.15-0.97, breast cancer incidence other NSAIDs: n.s.

[independent of BRCA-status]

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Gewicht / Glucosestoffwechsel

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5 – 25 kg/m²)*			
■ Prämenopausal	2a	B	++
■ Postmenopausal	3a	B	++
	2a	B	++
■ Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus (Reduktion der Brustkrebsinzidenz und -mortalität)	2b	B	++

* die Menge an Körperfett kann auch bei normalem BMI erhöht sein und korreliert mit dem Brustkrebsrisiko.

The risk of breast, ovarian and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: A meta-analysis

SABCS 2019, B Ishihara, D Farah, M Fonseca and A Nazário.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Meta-analysis, of a total of 150,528 patients in the bariatric surgery arm and 1,461,938 women in the control arm.**
- **The risk of breast cancer was reduced by 61% [RR: 0.39 (95%CI [0.24 to 0.64]; I2= 90%; 6 studies).**
- **The risk of ovarian cancer was reduced by 53% [RR: 0.47 (95%CI [0.27 to 0.81]; I2= 0%; 3 studies).**
- **The risk of endometrial cancer was reduced by 67% [RR: 0.33 (95%CI [0.21 to 0.51]; I2= 88%; 7 studies).**

Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study.

Iyengar NM et al.: JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):155-163

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **WHI substudy**
- Among the 3460 women included in the analysis (mean [SD] age, 63.6 [7.6] years), multivariable-adjusted hazard ratios for the risk of invasive breast cancer were 1.89 (95% CI, 1.21-2.95) for the highest quartile of whole-body fat and 1.88 (95% CI, 1.18-2.98) for the highest quartile of trunk fat mass.
- The corresponding adjusted hazard ratios for ER-positive breast cancer were 2.21 (95% CI, 1.23-3.67) and 1.98 (95% CI, 1.18-3.31), respectively.

BMI and Epigenetics

Link between Obesity and Breast Cancer?

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Changing the ESR1-promoter activity by methylation of CpG-islands
- n = 120 breast tissue samples of cancer free patients
- ESR1-promoter methylation
- BMI ≥ 30 > BMI 25–29 > BMI 25 kg/m² (p < 0.001 resp.)
- postmenopausal > premenopausal (p = 0.046)
- [multivariate analysis]

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

BMI and Epigenetics

Link between Obesity and Breast Cancer?

- **The epigenetic code (methyl marks) determines how the genome functions, dictating which genes are turned on and which genes are turned off**
- **Development is the critical period when this programming occurs, directing cell and organ development**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Walker, CL, SABCS 2011

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

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

** Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	+
2a	B	+
2b	B	+
2a	B	+
2b	C	+
2a	B	-
1b	B	+
2a	B	+/-
2a	B	+/-
2a	B	+
2b	C	+/-
2a	B	+/-
2b	B	+

- **Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung***
- **mediterrane Kost**
- **Nahrungszusammensetzung**
 - Olivenöl (Natives O. extra) i. Rahmen mediterr. Diät
 - Fettreduzierte Nahrung
 - Verminderter Konsum an rotem Fleisch
 - Ergänzung von Vitaminen, Mineralien, Spurenelem.
 - Vitamin-D-Substitution zur Prävention (MaCa RR1,02)
 - Gemüse / Obst **
 - Phytoöstrogene / Soja
 - Ballaststoffreiche Ernährung
 - Vegetarische/Vegane Diät (keine sign. Risikoreduktion)
 - Kaffee reduziert das MaCa Risiko (bes. Rezeptor-neg)
 - Nüsse/Erdnüsse (> 10g/d) (Erdnussbutter ohne Effekt)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Coffee Consumption and Risk of Breast Cancer: An Up- To-Date Meta-Analysis

Xiu Juan Li: PlosOne, January 2013 | Volume 8 | Issue 1 | e52681

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

49497 breast cancer cases

26 studies (16 cohort and 10 case–control studies)

The pooled RR showed a borderline significant influence of highest coffee consumption (RR = 0.96; 95% CI 0.93–1.00), low-to moderate coffee consumption (RR = 0.99; 95% CI 0.95–1.04), or an increment of 2 cups/ day of coffee consumption (RR = 0.98; 95% CI 0.97–1.00) on the risk of breast cancer.

In stratified analysis, a significant inverse association was observed in ER-negative subgroup. However, no significant association was noted in the others.



Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10.

randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D₃(cholecalciferol) at a dose of 2000 IU per day and marine n-3 (also called omega-3) fatty acids at a dose of 1 g per day

Primary end points were invasive cancer of any type and major cardiovascular events

25,871 participants

median follow-up of 5.3 years

124 breast cancers (Vit D group) vs. 122 (placebo group) Hazard Ratio: 1,02

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Epidemiological Evidences on Dietary Flavonoids and Breast Cancer Risk: A Narrative Review

Sak, K.: Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Sep 27;18(9):2309-2328.

Conclusions and further perspectives

...probably the most apparent relationship prevails for consumption of isoflavones, whereas beneficial effects seem to be expressed only at high intake levels typical to Asian womencompared to Western countries where the intake of soy products is remarkably low.

protective activities of isoflavones might appear only in females consuming soy foods since their early age as childhood and adolescence can be crucial periods of exposure

At present: “recommendations for consumption of high-dose isoflavones ... to reduce the individual susceptibility towards breast carcinogenesis are still premature and can also be not completely without .. risks.”



Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Alkohol

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko (ideal < 10g/d, class II evidence)**
Insbesondere für
 - ER+/PgR+ Tumoren
 - Invasiv lobuläre Tumoren

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	
2a	B	

Nature, Nurture and cancer risks: Genetic and nutritional contributions to cancer

Theodoratou, E.: Annu Rev Nutr. 2017 August 21; 37: 293–320.
doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051004

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



No association was classified as convincing (class I). The association between alcohol intake and ER+ breast cancer was classified as highly suggestive (Class II) based on a **meta- analysis of 20 prospective studies** (≥ 30 g/d of alcohol consumption versus non-drinkers

RR (95% CI): 1.35 (1.23, 1.48, p-value = 5.2×10^{-10} , I² = 26%,
P_{small effect bias} = 0.184, P_{excess significance bias} = 4×10^{-8})

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Rauchen

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	++

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

Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort

Jones, M.E.:Breast Cancer Res. 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



102,927 women recruited 2003–2013

average of 7.7 years of follow-up

**The HR (reference group was never smokers) was
1.14 (95% CI 1.03–1.25; $P = 0.010$) for ever smokers,
1.24 (95% CI 1.08–1.43; $P = 0.002$) for starting smoking at ages < 17 years
1.23 (1.07–1.41; $P = 0.004$) for starting smoking 1–4 years after menarche**

**Women with a family history of breast cancer (ever vs never smokers HR 1.35;
95% CI 1.12–1.62; $P = 0.002$) had a significantly larger HR ... than women without
(ever smoker vs never smoker HR 1.07; 95% CI 0.96–1.20; $P = 0.22$).**

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a ⁽⁻⁾	B	++

- **Körperliche Aktivität**
Metabolisches Equivalent zu 3–5 Std. Spaziergänge pro Woche mit moderater Schrittgeschwindigkeit

Diese Effekte gelten auch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und für Frauen mit erhöhtem familiärem Risiko.

Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk.

Kehm RD et al.: Cancer Res. 2020 Jan 1;80(1):116-125. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1847. Epub 2019 Oct 2.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Prospective cohort study**
- **N=15550, women with fam. Hx of breast cancer**
- **multiplicative interactions of physical activity with predicted absolute breast cancer familial risk based on pedigree data and with BRCA1 and BRCA2 mutation status**
- **Higher physical activity => 20% reduction of breast cancer incidence**
- **(HR0.80, CI 0.68-0.93), independent of BRCA-status or pedigree risk**

Prävention durch Lifestyle-Faktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Vermeidung von Hormontherapie in der Postmenopause

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	+
1b	A	+/-

Epigenome-wide association study for lifetime estrogen exposure identifies an epigenetic signature associated with breast cancer risk.

Johansson A et al.: Clin Epigenetics. 2019 Apr 30;11(1):66.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

epidemiological data from EPIC-Italy (n = 31,864)

Study: estimated lifetime estrogen exposure

Method: epigenome-wide association study, blood DNA samples, N=216 ,
and 440 healthy controls

Results: an estimated 5% increase in breast cancer risk per 1-year longer ELEE
(OR = 1.05, 95% CI 1.04-1.07, $P = 3 \times 10^{-12}$) in EPIC-Italy.
694 CpG sites were associated with ELEE (FDR $Q < 0.05$)

Prevention of

Hormones in Postmenopausal Patients

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	N	MC-RR (95%CI)	Further information
WHI WHI: JAMA 2002, JAMA 2017	~ 27 000	1.3 (1,0-1,6)	1.3 (1.1-1,6) coronary events 1.4 (1,1-1,9) insults 2.1 (1,4-3,3) pulmonary embolism 2.1 (1,5-2,9) deep vein thrombosis
HERS Hulley S: JAMA 2002	I 2763 RCT, med. 4.1 J II 2321 open-label, 2.7J	1.2 (0.95-1.5)	med. age 67 J no secondary prevention side effects as comp. to WHI + cholecystectomy ⁷
Million Women Beral V: Lancet 2003	1.084 110 ~ 50% HRT 4.1 J. follow-up	1.66 (1.6-1.8)	EPC > E mode of applic. not relevant duration > 5 yrs. Tibolon RR 1.45 (1.2-1.7)
EPIC Int J Cancer 2010	1.153 747 person-years	1.4 (1.2-1.6) 1.8 (1.4-2.2)	E-Mono EPC > E
Metaanalyse Nelson HD: JAMA 2002	16 Studies	1.21-1.40	side effects as compared to WHI +

Chlebowski et al., Climacteric 2015, 18:336-8

Chlebowski et al., J Natl Compr Canc Netw 2015, 13:917-24

Manson JE et al., JAMA 2017; 318: 927-938

Prevention of Hormones (EGC) in Postmenopausal Patients

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	N	MC-RR (95% CI)	Further statements
CLEAR-study (NSW)	1236 BC cases	2.09 (1,57-2.78)	current user
		1.03 (0.82-1.28)	past user
Case-Control-Study, retrospect. Australia		2.62 (1.56-4.38)	E/P combination
		1.80 (1.21-2.68)	E only

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

Oxford
LoE

- Insgesamt erhöht die OC nicht das Risiko an Brustkrebs zu versterben
- Risiko für Mammakarzinom leicht erhöht, Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinom wird erniedrigt

1a

1a⁽⁻⁾

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustkrebsrisiko und Prävention



Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2003–2019:**
Schmutzler mit Albert / Bischoff / Blohmer / Ditsch / Fasching / Fehm / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen /
- **Version 2020:**
Fasching / Rhiem

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

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

(Primum nil nocere)

Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden?

(Teil 1 von 2)

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)*

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Lebensjahr) erkrankt ist
- mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen

* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei $\geq 10\%$.

Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive populations-basierter Untersuchungen).

Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden?

(Teil 2 von 2)

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)*

- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter unter 50 J. (= vor dem 51. LJ).
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau unter 35 J.
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs
- Weitere empfohlene Kriterien
 - eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahre
 - eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
 - bei therapeutischer Relevanz (e.g. PARPi)

* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei ≥ 10 %.

Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive Populations-basierter Untersuchungen).

Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: ____/____/____

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (wie angegeben)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	☐ 1	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	☐ 1	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	☐ 1	1	☐
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	☐ 1	2	☐
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	☐ 1	2	☐
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Vätern/Neffen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder			A
B. Weitere mütterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe weitere mütterliche Linie			B
C. weitere väterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	☐
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	☐
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	☐
Summe weitere väterliche Linie			C
D. Der höhere Wert aus B und C			D
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ >7		A+D

Version: 06. Januar 2016 (© Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs) Formelzitat: AEWL, HOBIS, Version 2.1

www.ago-online.de

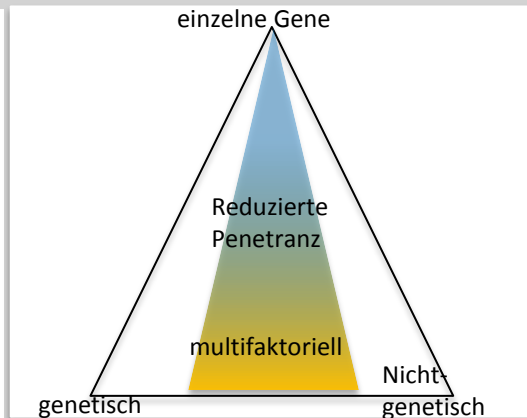
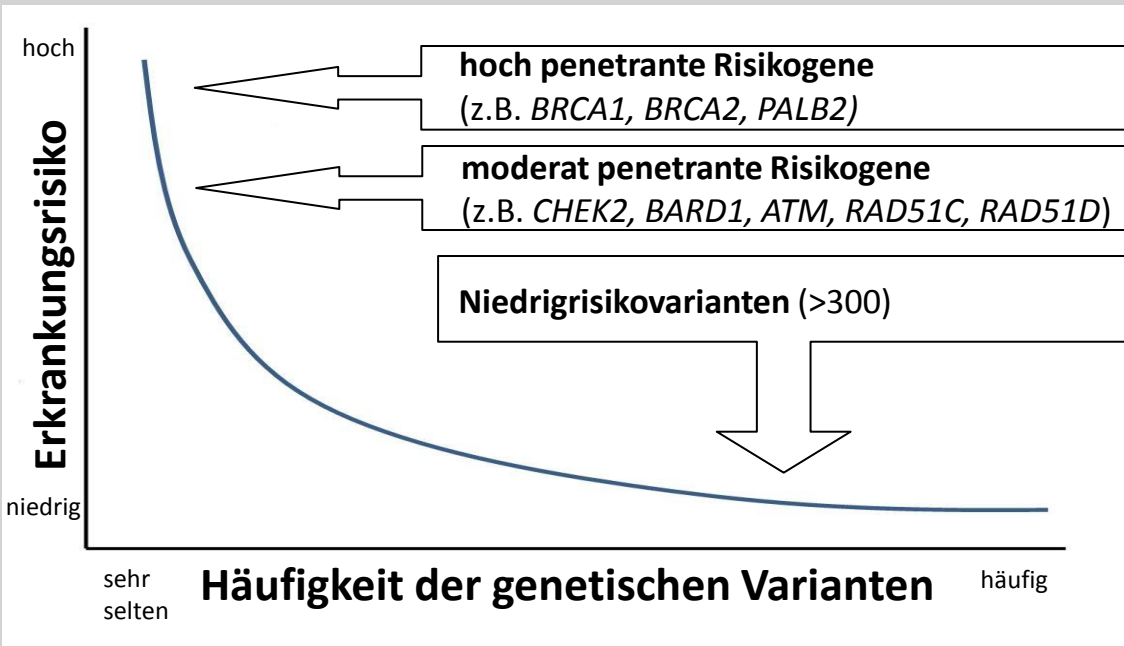
* online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC (Kast et al., J Med Genet 2016;53:465-71)
<https://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/2018-07-17-CL-Genetik.pdf>

Stand der Forschung:

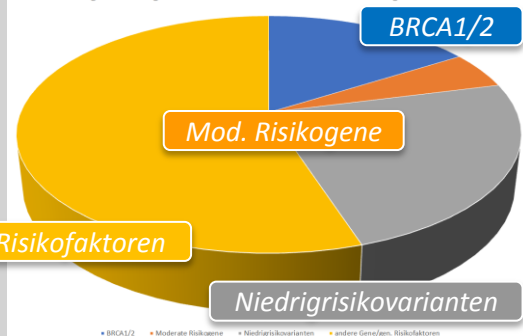
Bedeutung genetischer und nicht-genetischer Risikofaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Beitrag bekannter genetischer Risikofaktoren zur familiären Häufung von Brustkrebs



Brustkrebsrisikogene mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko

Für folgende Gene liegen Risikokalkulationen unterschiedlich starker Evidenz vor. Der klinische Nutzen muss durch die Effektivität präventiver Maßnahmen belegt sein. Odds ratios aus Studien mit selektierten Populationen können nicht auf andere Populationen übertragen werden.

Klinischer Nutzen einer genetischen Untersuchung von	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <i>BRCA1</i> (#), <i>BRCA2</i> *	1b	A	++ [°]
■ <i>PALB2</i> (#), <i>CDH1</i> , <i>TP53</i> **	3a	B	+/- [°]
■ <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BARD1</i> (#), <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> ***	3a	B	+/- [°]

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

** Hohe OR lassen die Vermutung zu, dass es sich um Gene mit hohem Risiko handelt. Prospektive und altersabhängige Penetranzen liegen noch nicht vor.

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

(#) Diese Gene sind mit einem erhöhten Risiko für triple-negative Mammakarzinome assoziiert.

[°] Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.

Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene

- Weitere moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können oligo- oder polygen einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben.
- Die Penetranz dieser Genveränderungen ist abhängig von der eigenen und familiären Krebsbelastung
- Einzelne Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, so dass die Analyse multipler Genregionen zukünftig von klinischer Relevanz sein kann.
- Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten daher nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien wie der des Deutschen Konsortiums untersucht werden.

- Genetische Analyse von moderaten Risikogenen
e.g. Genpanel
- Genetische Analyse von Niedrigrisikovarianten
- Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	B	+/-
3b	D	--
5	D	+

Nicht BRCA-assoziierte erbliche Krebs syndrome mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Syndrom	Gen	Risiken für Malignome
Li Fraumeni	<i>TP53</i>	Mamma, Endometrium, kolorektal, Dünndarm, Magen, hepato-biliär, Haut, Osteo-/Weichteilsarkom, urogenital, ZNS, adrenocortical, Leukämien, Lymphome, Lunge
Cowden	<i>PTEN</i>	Mamma, Endometrium, Schilddrüse, kolorektal, Niere, Melanom
Hereditäres diffuses Magenkarzinom	<i>CDH1</i>	diffuses Magenkarzinom, lobuläres Mammakarzinom
Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	kolorektal, Dünndarm, Magen, Pankreas, Hoden, Endometrium
Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Endometrium, Ovar, kolorektal, Dünndarm, Magen, hepato-biliär, Pankreas, Niere, ableitende Harnwege, ZNS
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Mamma, ALL, NHL, Magen, Melanom, Sarkom
Fanconi Anämie	<i>BRCA2, BRIP1, RAD51C, PALB2</i>	AML, MDS, Plattenepithel (Kopf, Hals, Vulva, anogenital), Medullo-/Nephroblastom, Mamma, Ovar

Aktuelle Version TruRisk® BC/OC Genpanel des Dt. Konsortiums

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

<i>ATM</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>PALB2</i>
<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TP53</i>	<i>EPCAM</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
<i>PTEN</i>	<i>STK11</i>	<i>APC</i>	<i>FAM175A</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCM</i>	<i>HOXB13</i>	<i>MEN1</i>
<i>MRE11A</i>	<i>MUTYH</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>RAD50</i>	<i>RECQL</i>
<i>SMARCA4</i>	<i>XRCC2</i>						

Genselektion:

- **11 BC/OC 'Kerngene'** (Daten zur Risikoerhöhung)
- **7 weitere Syndrom-assoziierte Gene** (Lynch, Cowden, Peutz-Jeghers) mit vermuteter BC/OC Assoziation
- **16 BC/OC Kandidatengene** aus wissenschaftlichen Projekten (Validierung im Konsortium)

Strategie:

- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung

Distinkte genetische Subtypen definieren distinkte Tumorentitäten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

- **altersabhängige Krankheitspenetranz**
- **histologische Charakteristika**
- **Sensitivität des Screening-Verfahrens**
- **besseres Überleben bei früher Diagnosestellung**
- **natürlicher Krankheitsverlauf**
- **Ansprechen auf Antitumorthherapie**



**Genotyp-Phänotyp-Korrelationen
müssen vor Durchführung klinischer Maßnahmen bekannt sein**

VUS: Probleme und Fragen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Proposed Classification System for Sequence Variants Identified by Genetic Testing

Class	Description	Probability of being pathogenic
5	Definitely pathogenic	> 0,99
4	Likely pathogenic	0,95 – 0,99
3	Uncertain	0,05 – 0,949
2	Likely not pathogenic or of little clinical significance	0,001 – 0,049
1	Not pathogenic or no of clinical significance	< 0,001

Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant.

Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten

Die Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten erfordert weitere Informationen und Analysen*, z.B.

- **Daten in großen Datenbanken**
- **Segregationsanalysen**
- **Funktionsanalysen etc.**
- **Daten sollten in großen Studiengruppen (z.B. ENIGMA) zusammengeführt werden.**

***Die meisten Klasse 3 Varianten können durch diese Analysen in die klinisch nicht relevanten Klassen 1 oder 2 heruntergestuft werden. Wenige werden in die klinisch relevanten Klassen 4 oder 5 hochgestuft. Jedwede Neubewertung der IARC Klasse sollte den Getesteten mitgeteilt werden (siehe beispielsweise Konzept der Betreuung in Zentren des Dt. Konsortiums).**

Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver diagnostischer genetischer Marker

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

Gem. dem Positionspapier zur risikoadjustierten Krebsfrüherkennung des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit, z.B. "Präventive Gendiagnostik - Hoffnung und Fluch der Genanalyse", Heft 26 des Deutschen Ärzteblattes vom 29.06.2012; Dtsch. Ärztebl. 2012; 109(26): A-1371 / B-1183 / C-1163)

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

- Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes
- Berücksichtigung des Medizin-
produktegesetzes (e.g. Risikokalkulation)
- Anwendung von Software zur Risikokalkulation erfordert ein professionelles Training und Erfahrung
- Kommunikation absoluter Erkrankungsrisiken in einem überschaubaren Zeitraum
- Kommunikation von Risiko und Nutzen der intensivierten Früherkennung
- Kommunikation von Risiko und Nutzen präventiver Maßnahmen
- Kommunikation konkurrierender Risiken, e.g. Rezidiv- und Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen
- Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen

Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

			Oxford		
			LoE	GR	AGO
■	Früherkennungsprogramm bei <i>BRCA</i> -Mutation				
■	Zum Nachweis früher Tumorstadien		2b	B	++
■	Ärztliche Tastuntersuchung	> = 25 Jahre	halbjährlich		
■	Ultraschall	> = 25 Jahre	halbjährlich		
■	Mammographie	> = 40 Jahre	1-2 jährlich		
■	Kernspintomographie	> = 25 Jahre	jährlich		
■	Zur Verbesserung des metastasenfreien Überlebens		2b	B	+
■	Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Radiatio der Brustwand (z.B. M. Hodgkin)		2a	B	++

* Das multimodale intensivierte Früherkennungsprogramm sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

High risk screening including MRI

- A cohort of 4,573 high-risk, previously unaffected women (954 BRCA1 carriers, 598 BRCA2 carriers, 3,021 BRCA1/2 non-carriers) participated.
- Screening outcomes for 14,142 screening rounds with MRI between 2006 and 2015 were analyzed and stratified by risk group, type of screening round, and age.
- A total of 221 primary breast cancers (185 invasive, 36 in situ) was detected.
- 84.5% (174/206, 15 unknown) were stage 0 or I.
- Program sensitivity was 89.6% (95%CI 84.9–93.0) with no significant differences in sensitivity between risk groups or by age.
- Of all cancers, only 1,4 % were symptomatic interval cancers.
- The rate of MRI-only- detected cancers was 15/71 in BRCA 1 carriers (21%), 17/47 in BRCA 2 carriers (36%), and 29/80 high risk BRCA 1,2 non carriers (36%).
- The rate of MG-only detected cancers was 7/198 cases, the rate of US-only cancers 2/198 cases (BRCA 1 carriers in the 6 month interval of first round).

Bick U, Engel C, Krug B, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):217–228. doi:10.1007/s10549-019-05152-9

Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Table 5 Detection performance of annual multimodality screening rounds with MRI by risk group, type of screening round and age

	No. of rounds	No. of cancers	Detection rate		Sensitivity		Specificity		PPV	
			%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
<i>BRCA1</i> carriers	2,750	83	25.5	20.2 to 32.0	84.3	75.0 to 90.6	90.1	88.9 to 91.2	21.0	17.0 to 25.7
First rounds	954	24	19.9	12.8 to 30.9	79.2	59.5 to 90.8	86.2	83.9 to 88.3	12.9	8.4 to 19.3
Subsequent rounds	1,796	59	28.4	21.7 to 37.1	86.4	75.5 to 93.0	92.2	90.9 to 93.4	27.4	21.5 to 34.2
<30 years	247	3	8.1	2.2 to 29.0	66.7	20.8 to 93.9	94.3	90.6 to 96.6	12.5	3.5 to 36.0
30–39 years	579	28	43.2	29.4 to 63.0	89.3	72.8 to 96.3	89.1	86.2 to 91.4	29.4	20.8 to 39.8
40–49 years	642	17	21.8	13.0 to 36.3	82.4	59.0 to 93.8	93.4	91.2 to 95.1	25.5	15.8 to 38.3
≥50 years	328	11	30.5	16.6 to 55.2	90.9	62.3 to 98.4	93.7	90.5 to 95.9	33.3	19.2 to 51.2
<i>BRCA2</i> carriers	1,724	53	27.8	21.1 to 36.7	90.6	79.7 to 95.9	90.2	88.7 to 91.6	22.7	17.6 to 28.9
First rounds	598	27	43.5	29.8 to 62.9	96.3	81.7 to 99.3	85.1	82.0 to 87.8	23.4	16.5 to 32.1
Subsequent rounds	1,126	26	19.5	12.9 to 29.4	84.6	66.5 to 93.8	92.9	91.2 to 94.3	22.0	15.0 to 31.1
<30 years	119	0	0.0	0.0 to 31.3			89.1	82.2 to 93.5	0	0.0 to 22.8
30–39 years	309	9	22.7	11.0 to 46.0	77.8	45.3 to 93.7	92.3	88.8 to 94.8	23.3	11.8 to 40.9
40–49 years	452	12	24.3	13.6 to 43.0	91.7	64.6 to 98.5	93.4	90.7 to 95.4	27.5	16.1 to 42.8
≥50 years	246	5	16.3	6.3 to 41.1	80.0	37.6 to 96.4	94.6	91.0 to 96.8	23.5	9.6 to 47.3
<i>BRCA1/2</i> non-carriers with high risk	9,668	85	8.3	6.7 to 10.3	94.1	87.0 to 97.5	88.5	87.9 to 89.2	6.8	5.5 to 8.4
First rounds	3,021	41	13.6	10.0 to 18.4	100	91.4 to 100	84.1	82.7 to 85.3	7.9	5.9 to 10.6
Subsequent rounds	6,647	44	5.9	4.3 to 8.0	88.6	76.0 to 95.0	90.6	89.8 to 91.2	5.9	4.3 to 8.0
<30 years	481	0	0.0	0.0 to 7.9			93.6	91.0 to 95.4	0	0.0 to 11.0
30–39 years	2,089	6	2.9	1.3 to 6.3	100	61.0 to 100	90.2	88.8 to 91.4	2.8	1.3 to 6.1
40–49 years	3,254	28	7.4	5.0 to 11.0	85.7	68.5 to 94.3	89.7	88.6 to 90.7	6.8	4.6 to 9.9
≥50 years	823	10	10.9	5.8 to 20.7	90.0	59.6 to 98.2	93.1	91.2 to 94.7	13.8	7.5 to 24.3
Total	14,142	221	14.0	12.2 to 16.1	89.6	84.9 to 93.0	89.1	88.5 to 89.6	11.5	10.1 to 13.1

CI confidence interval, PPV positive predictive value

Bick U, Engel C, Krug B, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):217–228. doi:10.1007/s10549-019-05152-9

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm

■ Zum Nachweis früher Tumorstadien

- | | |
|------------------------------|--------------|
| ■ Ärztliche Tastuntersuchung | > = 25 Jahre |
| ■ Ultraschall | > = 25 Jahre |
| ■ Mammographie | > = 40 Jahre |
| ■ Kernspintomographie | > = 25 Jahre |

■ Zur Mortalitätsreduktion

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	++
halbjährlich		
halbjährlich		
1–2 jährlich		
jährlich		
3a	C	+/-*

* Die Nachsorge sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen*

Für *BRCA1* Mutationsträger gilt ein der Allgemeinbevölkerung entsprechendes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs (ca. 1%), ein ca. 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren.

BRCA2 Mutationsträger haben ein ca. 5–7%iges Lebenszeitrisiko für Brustkrebs, ein ca. 2.5- bis 8.6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren.

Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm

- Für Brustkrebs:
Selbstuntersuchung und Watchful waiting*
- Für Prostatakarzinom:
Vergleiche Empfehlung zum Prostatakarzinom
(https://www.prostatakrebs-bps.de/images/DGU-Stellungnahme_PSA_Pressemappe_2019.pdf)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
3b	C	+

* Früherkennung wie Nachsorge in diesem Kollektiv sollten im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

Modifiziertes Früherkennungsprogramm bei Frauen aus *BRCA1/2*-negativen Familien mit erhöhtem Risiko oder Überlebenden nach Morbus Hodgkin

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Rationale:

- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Mantelfeldbestrahlung wegen Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter (9-18 Jahre)
- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen aus BRCA-negativen Risikofamilien, welches jedoch niedriger ist als für Frauen aus BRCA-positiven Familien
- Überweisung an die Zentren des GC-HBOC oder kooperierende Zentren zur Evaluation der Früherkennung und des Follow-up

Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Eine sekundär Risiko-reduzierende, unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert weil sie zu keiner Mortalitätsreduktion führt.

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+

*Studienteilnahme empfohlen

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)**	2a	B	*
■ reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität			++*
■ reduziert die Gesamtmortalität			++*
■ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)	2a	B	+
■ reduziert die Brustkrebsinzidenz			
■ reduziert die Mortalität bei <i>BRCA1</i> Mutationsträgerinnen***	2b	B	+

* Studienteilnahme empfohlen

** Die RRSO wird ab ca. 35 Jahren für *BRCA1* und ab ca. 40 Jahren für *BRCA2* Mutationsträgerinnen unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters in der Familie und des Familienplanungs-Status empfohlen.

*** Für *BRCA2* Mutationsträgerinnen konnte keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden. RRM Beratung sollte individualisiert durchgeführt werden.

Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) ■ reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ■ reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)	2b	B	+*
■ Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität	2b	B	+*
■ Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)	2b	B	+/-*
■ Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.	2a	B	++*
■ Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom	4	C	+/-**

* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen

** in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

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

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

Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032. Epub 2014 Jul 8.

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

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

Therapie des *BRCA1/2*-assoziierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

- **Brusterhaltende Operation: Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up)**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards**
- **gBRCA Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom**
- **PARP-Inhibitor bei metastasiertem Mammakarzinom**

Oxford		
LoE	GR	AGO

2a	B	+
----	---	---

3a	B	+
----	---	---

2b	B	+
----	---	---

2b	B	+
----	---	---

1b	B	+
----	---	---

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre**
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN
- **Raloxifen für postmenopausale Frauen**
Reduktion des invasiven MaCa
- **Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1b	A	+
1b	A	+

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

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

* Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren) oder nach #Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).

Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom

- Tamoxifen*
- Aromatasehemmer*
- GnRHa + Tamoxifen*

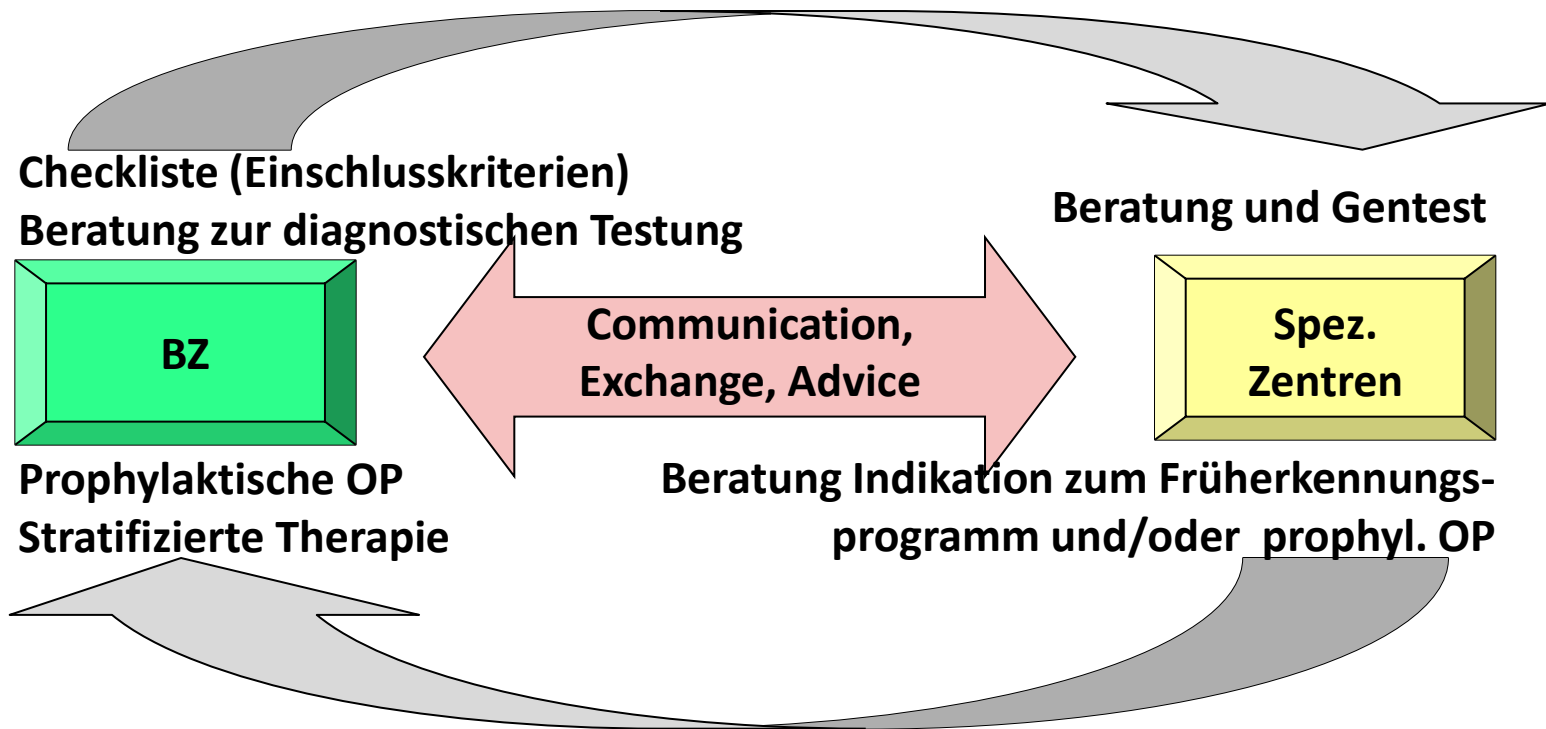
Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+

* Nur für das HR positive sporadische MaCa belegt

Kooperation von Brustzentren (BZ) mit spezialisierten Zentren des DK-FBEK*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Früherkennung und Diagnostik

Früherkennung und Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2005–2019:**
**Albert / Blohmer / Fersis / Junkermann /
Maass / Müller-Schimpfle / Scharl / Schreer**
- **Version 2020**
Fallenberg / Maass

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

Mammographie (normales Risiko)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

* Nationales Mammographie-Screening-Programm

** Abhängig von Gesundheitszustand + Lebenserwartung mehr als 10 Jahre

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

Tomosynthese

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	LOE	Oxford GR	AGO
Digitale Tomosynthese (DBT+/-DM)*	2a	B	+
Ersatz der DM durch synthetische DM+DBT**	3b	B	+

Es muss immer auch der komplette Datensatz der Tomosyntheseschichten zur Beurteilung zur Verfügung stehen, die alleinige synthetische Mammographie ist nicht ausreichend

* Sign. höhere Sensitivität, heterogene Spezifität und höhere Kosten [Gerät, Befunder, Archivierung] im Vgl. zur digitalen Mammographie;)

** Evaluation für D in laufender prospektiver Studie (TOSYMA)

Brustkrebs Mortalitätsreduktion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Metaanalyses

RR 95%CI

Independent UK Panel, 2012

13-year metaanalysis

0.80 (0.73–0.89)

Cochrane Review, 2011

Fixed-effect metaanalysis of 9 RCT-trials

0.81 (0.74–0.87)

As above, but excluding women <50 years

0.77 (0.69–0.86)

Canadian Task Force, 2011

Women aged 50–69 years

0.79 (0.68–0.90)

Duffy et al, 2012

Review of all trials and age groups

0.79 (0.73–0.86)

Brustkrebs Mortalitätsreduktion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metaanalyses

RR 95%CI

Case-Control Studies

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

Incidence-based Mortality Studies

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

Randomized Clinical Trials

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

ECIBC

Screening MX

45-49	0.88 (0.76 - 1.02)
50-69	0.77 (0.66 - 0.90)
70-75	0.77 (0.54 - 1.09)

Brustkrebsinzidenz und Mortalität

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Annual incidence of breast cancer and mortality in the EU (GLOBOCAN 2012)

Age	Incidence/1000	Mortality/1000
40 to 44	1,2	0,1
45 to 49	1,7	0,2
50 to 69	2,7	0,5
70 to 74	3,0	0,8

Mammographie-Screening

Vor- und Nachteile

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Grundgesamtheit: per 10.000 gescreente Frauen über 10 Jahre Breast Cancer Surveillance Consortium Registry Data

Lebensjahr	40-49	50-59	60-69	70-74
Vermiedene Brustkrebstodesfälle (CI95%)	3 (0-9)	8 (2-17)	21 (11-32)	13 (0-32)
Falsch-positive Fälle (n)	1212	932	808	696
Brustbiopsien (n)	164	159	165	175
Falsch-negative Fälle (n)	10	11	12	13

Früherkennung Sonographie /MRT

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Screening-Mammasonographie alleine	■ Autom. 3D-Sonographie	5	D	--
		3a	C	--
■ Mammasonographie als Ergänzung bei:	■ Dichtem Parenchym (inhomogen dicht-extrem dicht)	2a	B	++
	■ Erhöhtem Risiko	1b	C	++
	■ Mammographischer Läsion	2b	B	++
	■ Zur Abklärung susp. Läsionen im MRT	2b	C	++
	■ MRT bei neg. MG und extrem dichter Brust* 50-75 LJ	1b	B	+

* Definition von extrem dicht entspricht BIRADS-Dichtekategorie D inhomogen dicht Kategorie C nach ACR BI-RADS-Atlas 5. ed. 2013

Früherkennung

Klinische Untersuchung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Als alleinige Untersuchung

- Selbstuntersuchung
 - Klinische Untersuchung (CBE) durch ärztliches Personal
 - CBE wegen mammo-/sonographischer Läsion
- CBE in Kombination mit Bildgebung

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	-*
3b	C	-*
5	D	++
BCP		++

Abklärung von Symptomen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Klinische Untersuchung**
- **Mammographie**
 - Tomosynthese
 - Alleine oder zus. Kontrastmittelmammographie
- **Sonographie**
 - Elastographie (Shear wave)*
 - Automat. 3D-Sonographie
- **Minimalinvasive Biopsie**
- **MRT****

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	B	++
1b	A	++
2b	B	+
3a	B	+/-
2b	B	++
2b	B	+
3b	B	+/-
1b	A	++
3b	B	+

* Zusatzuntersuchung

** Wenn klinische, mammographische und sonographische Diagnostik inkl. Nadelbiopsie keine endgültige Diagnose erlauben.

Prätherapeutische Mamma- und Axilladiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Klinische Untersuchung**
- **Mammographie**
 - + Tomosynthese
 - + Kontrastmittelmammographie
- **Sonographie (Mamma und Axilla)**
- **MRT***
- **Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)**
 - Axilla CNB, wenn auffälliger LK-Befund
- **Mamma-CT**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	B	++
2a	B	+
3a	B	+/-
2b	B	++
1b	B	+
1b	A	++
2b	B	++
5	D	-

* Die Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie ist Voraussetzung für die MRT-Untersuchung. MRT erwägen bei hohem familiären Risiko, eingeschränkter Beurteilbarkeit in MG & US (Beurteilbarkeit C/D), invasiv lobulärem Karzinom. Keine Reduktion der Nachresektionsrate.

** Histologische Sicherung von Zusatzbefunden im Fall therapeutischer Relevanz.

MRT: Präoperatives Staging

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

MRT: Präoperatives Staging bei Lobular Invasive Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

MRT und DCIS

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

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

Sensitivities CESM

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Author	n	MG	CESM	MRI	US	Analyse
Dromain 2011	110	78	92			Per patient
Fallenberg 2014	118	77.9	94.7			Per patient
Mokhtar 2014	60	93.2	97.7			Per patient
Lobbjes 2014*	113	96.9	100			Per patient
Perez 2015 ECR	98		78		66	Per lesion
Luczinska 2014	152	91	100			
Jochelson 2012	52	81 59	96 83	96 93		Per patient Per lesion
Fallenberg 2013	80	81	100	97		Per patient
Fallenberg 2016	155	81 55	94 72	95 76		Index Per Lesion
Lalji 2016*	199	93	96,9			Per patient 10 reader
Tennant 2016	100	84	95			
Luczynska 2016	116	90	100		92	

* Recall from Screening

CESM is comparable to MRI regarding index, a bit inferior for additional lesions

Prätherapeutisches Staging

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

■ Anamnese und klinische Untersuchung

Nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen und / oder Symptomen oder bei geplanter Entscheidung zur (neo-)adjuvanten Chemo-/Antikörpertherapie:

■ CT Thorax/Abdomen	2a	B	+
■ Skelettszintigraphie	2b	B	+
■ Röntgen-Thorax	5	C	+/-
■ Leber-sonographie	5	D	+/-
■ Weiterführende Diagnostik je nach Befund (z.B. Leber-MRT/CEUS*/Biopsie etc.)	2a	B	+
■ FDG-PET oder FDG-PET /CT	3a	C	+/-
■ Ganzkörper MRT	4	C	+/-

* Contrast enhanced ultrasound

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Pathologie

Pathologie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2004–2019:**
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Huober /
Kreipe / Lück / Maass / Schneeweiss/ Sinn / Thomssen / Schmidt**
- **Version 2020:**
Harbeck / Kreipe

Präanalyse: Fixation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Minimierung der Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit)**
- **Einhaltung einer minimalen Fixationszeit von 6 Stunden zur Gewährleistung einer optimalen Antigenerhaltung**
- **Optimale Fixationszeit bei Stanzbiopsien: 6–72 h**
- **Optimale Fixationszeit bei Resektaten: 12–72 h**
- **Verwendung neutral gepufferter Formalinlösung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Indikationen der Mamma-Zytologie*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Mamillensekret
- Tumor*
- Zyste
- Lymphknoten

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
5	D	-
5	D	+/-
5	D	+/-

Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Aufarbeitung in Schnittstufen
(14G: 1 – 3 Stufen / 11G, 8G: 6 – 8 Stufen)**
- **Radiologisch-pathologische Korrelation (Mikrokalk /
Dichte), Anwendung der B-Klassifikation**
- **Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien**
- **Evaluation des ER/PgR und HER2-Status**
- **Umlaufzeit < 24 h (Dignität)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1b	B	++
5	D	--
3b	C	++
5	D	+

Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse)
- Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebeblock pro cm Resektat
- Tuschemarkierung der Resektionsränder
- Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparateradiographie, Photodokumentation oder Diagramm

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+

Aufarbeitung: Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Sampling der Resektionsränder**
 - Hautränder tumornah
 - dorsaler Rand
 - weitere Ränder, wenn knapp (< 1 cm)
- **Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie**
- **Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region**
- **Systematische Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1/2 pos. Patienten)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$**
- **Zytokeratin-Immunohistologie**
 - zum Nachweis von Mikrometastasen, wenn suspekt
 - zum Nachweis von Mikrometastasen nach NACT
 - routinemäßig
- **Schnellschnittuntersuchung**
(anschließender Paraffinschnitt erschwert)
 - bei klinischer Konsequenz
 - bei nicht zu erwartender Konsequenz
- **Abtupfzytologie anstatt oder zusätzlich zur Schnellschnittuntersuchung**
- **RT-PCR zum Nachweis von Metastasen**
 - OSNA

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	B	+
2b	B	+
5	D	+ / -
5	D	+
5	D	-
3b	C	+/-
4	D	-
3b	B	-

Aufarbeitung: Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung einschließlich Schnellschnitt

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom (anschließender Paraffinschnitt erschwert)

- bei klinischer Konsequenz
- bei nicht zu erwartender Konsequenz

■ Beurteilung der Resektionsränder

- wenn makroskopisch < 1 cm
- wenn makroskopisch > 1 cm

■ Läsion mit einer Größe von ≥ 1 cm, keine Corebiopsie erfolgt

■ Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm

■ Asservierung von unfixiertem Nativgewebe

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
5	D	-
5	D	+
5	D	-
5	D	+
5	D	--
5	D	+

Befundung: Histologischer Tumortyp

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

- **Histologischer Tumortyp entsprechend WHO-Klassifikation (5. Aufl. 2019)**
 - **Partielle spezielle Differenzierung:**
 - > 50% NST-Komponente
 - und < 50% spezieller Tumortyp (Minorkomponente)
 - **Gemischte Differenzierung:**
 - > 50% spezieller Tumortyp
 - und < 50% NST-Komponente
 - Beispiel: Muzinöses Mamma-Ca, Mischtyp
 - **Reine Typen:**
 - > 90% des Tumors vom speziellen Typ
 - Beispiel: tubuläres oder kribriiformes Ca.

Befundung: Differenzierungsgrad

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Anwendung des Nottingham-Grading (Elston & Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms	5	D	++
■ Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion	5	D	++
■ Grading des DCIS z.B. gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (5. Aufl., 2019)	5	D	++
■ Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3)	5	D	++

Befundung: Tumorgröße und gesamte Tumorausdehnung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Invasive Tumorgröße, unter Berücksichtigung des makroskopischen und histologischen Befundes und klinisch-bildgebender Befunde**
- **Bei Satellitenherden und Multifokalität zusätzlich Gesamtausdehnung des invasiven Karzinoms**
- **Angabe der Ausdehnung der DCIS- oder LCIS-Komponente, wenn extensiv (mehr als das Doppelte der Ausdehnung des invasiven Karzinoms)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Befundung: pTNM

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

■ Anwendung der aktuellen UICC-Klassifikation (8. Auflage)

pT 1–3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamtausdehnung, Multifokalität od. Multizentrität

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

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

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

Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen**
- **Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie**
- **R-Klassifikation**
 - R0: Kein Residualtumor**
 - R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand**
 - RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Befundung: Lymphgefäßinvasion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **L1: Nachweis einer Lymphgefäßinvasion**
- L0: Keine eindeutige Lymphgefäßinvasion**
- **IHC zum Nachweis einer Lymphgefäßinvasion**
- **Unterscheide: peritumorale und ausgedehnte Lymphgefäßinvasion**
- **Angabe der Blutgefäßinvasion (V0/V1) fakultativ, da prognostische Relevanz unklar**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
3b	C	-
3b	C	++
5	D	+

Befundung: Evaluation tumor-infiltrierender Lymphozyten (TIL)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+/-

- **Identifikation von Tumoren mit prädominantem lymphozytärem Infiltrat (> 50%) im Tumorstroma (n. Salgado et al.*)**
Nur das intratumorale Infiltrat im Stroma und nicht an der Invasionsfront berücksichtigen
Zentrale Fibrose- und Nekrosezonen nicht bewerten
Durchschnittswert des lymphozytären Infiltrates in Prozent angeben

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

Befundung: nach neoadjuvanter Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Identifikation des Tumorbetts, sonst ypTX
- Angabe der Tumorgröße als max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.
- pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms sowie Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.
- IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors (LK)
- Angabe von ypTN-Status nach CHT
- Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor
- Intraoperativer Schnellschnitt (verminderte Sensitivität)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	D	++
4	D	++
2b	D	+
2b	B	+/-
5	D	++
4	D	+/-
5	D	-

Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des ER mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne
(positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 9%)
- Ausschließlich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)
- Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triple-negativer Tumor

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
4	D	-
5	D	+

Low ER+ (1–10%)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

Sanford AS et al. Cancer 2015	High Incidence of Germline BRCA Mutation in Patients with ER Low-Positive/PR Low-Positive/HER-2 neu Negative Tumors	314 Pat. 1–9% ER, Anteil BRCA mutierter Fälle wie bei ER -
Deyarmin B et al. Ann Surg Oncol (2013) 20:87–93	Effect of ASCO/CAP Guidelines for Determining ER Status on Molecular Subtype	26 Pat. 1–9% ER, Genexpression eher wie TN oder HER2 enr
Prabhu YS et al. 2014; J Cancer 5(2): 156–165.	A Majority of Low (1–10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors	21 Pat. 1–9% ER, Genexpression wie ER- Überleben < ER+
Yi et al. Annals Oncol. 2014	Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients	251 Pat. 1–9% ER Überleben = ER-

Zusatzuntersuchungen:

Bestimmung des PgR mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 10\%$)
- Ausschlieflich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
4	D	-

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PgR

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	A	+/-
5	D	-
3b	A	+/-

HER2-Bestimmung mittels IHC

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **3+ Färbemuster: HER2 + wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von > 10% invasiver Zellen**
- **2+ Färbemuster: Wenn > 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca: ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH)**

1a A ++

1a A ++

HER2-Bestimmung: ISH bei IHC 2+

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Einfarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - HER2 + wenn ≥ 6 Signale in mindestens 20 kohäsiven Zellen
 - negativ bei < 4 Signalen/Kern
 - 2-Farben ISH empfohlen bei ≥ 4 und < 6 Signalen / Kern
- **Zweifarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - Gruppe 1: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 -> HER2+
 - Gruppe 2: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 3: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 6.0
-> HER2+ (Nutzen einer anti-HER2 Therapie jedoch unklar)
 - Gruppe 4: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 und < 6
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 5: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0 -> HER2-

3a C ++

3a D ++

HER2 testing by validated dual-probe ISH assay when IHC = 2+

Batch controls and on-slide controls show appropriate hybridization

HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0

HER2/CEP17 ratio < 2.0

Group 1
Average *HER2*
copy number ≥ 4.0
signals/cell

Group 2
Average *HER2*
copy number < 4.0
signals/cell

Group 3
Average *HER2*
copy number ≥ 6.0
signals/cell

Group 4
Average *HER2*
copy number ≥ 4.0
- < 6.0 signals/cell

Group 5
Average *HER2*
copy number < 4.0
signals/cell

mostly

mostly

mostly

HER2
positive

HER2
negative

HER2
positive

HER2
negative

HER2
negative

HER2 Testing on Core Biopsies

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

False positive immunohistochemical labeling may occur in core biopsies.

Therefore, methods of individual laboratories should be validated by comparison of core biopsies and resection specimens. Background staining should be evaluated by comparison with normal duct epithelium.

Alternatively, all G1 and G2 cases with HER2 3+ in core biopsies may be analyzed by ISH or may be re-evaluated in the resection specimen.

False positivity is likely when HER+ was reported in G1 tumors of the following types: Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive, Tubular (at least 90% pure), Mucinous (at least 90% pure) Cribriform (at least 90% pure), Adenoid cystic carcinoma (90% pure).

In case of discrepancy between core biopsy and specimen, the HER2 overexpressing sample should be re-evaluated by a different method. If still discrepancy – anti-HER2-treatment if amplified in one of both samples. Expected rate of HER2-overexpression: 15% HER2 positive

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von HER2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Therapieentscheidungen sollten nur auf IHC und ISH basieren
- Bestimmung des HER2-Status durch validierte Genexpressions-Testkits
- Bestimmung der HER2-Amplifikation durch NGS
- Verwendung der molekularen HER2-Bestimmung zur Subtypisierung

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	B	-
5	D	-
3b	B	+/-

Zusatzuntersuchungen: Ki-67 Bestimmung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Auszählung von Zellkernen an der Invasionsfront des Tumors**
- **Semiquantitative Schätzung oder Auszählen an Stanzbiopsaten**
- **Berücksichtigung auch schwach positiver Zellkerne**
- **Angabe des Ki-67 positiver Tumorzellen in Prozent**
- **Etablierung laborinterner Standards und Schwellenwerte**
- **Bildanalyse zur Objektivierung der Ki-67 Auszählung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2	A	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+

Prädiktive PD-L1 Bestimmung

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	

■ Immunhistochemische Bestimmung

- Prädiktion der Atezolizumab Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom
- Stanzbiopsien und Resektate geeignet
- Ventana Antikörper SP142 mit Positivkontrolle (Tonsille), andere Antikörper möglicherweise äquivalent (ggf. anderen Cut-Off beachten)
- Zytoplasmatische Anfärbung von mindestens 1% des leukozytären Stromainfiltrates (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Granulozyten außerhalb von Abszessen)
- Nichtbewertung von Tumorzellanfärbungen

■ Qualitätskontrolle

- Obligate Teilnahme an Fortbildungs- und Trainingsmaßnahmen
- Referenzpathologie bei noch nicht erfolgter Qualifikation

5

D

++

Mutationsdiagnostik beim mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exone	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exone 7,9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exone 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretorisches Mammakarzinom	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002–2019:**

**Costa / Fasching / Fersis / Friedrichs / Gerber / Göhring / Harbeck / Janni /
Kolberg-Liedtke / Loibl / Lück / Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller /
Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss / Simon / Solomayer / Thill /
Thomssen / Witzel / Wöckel**

- **Version 2020:**

Kreipe / Thomssen

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Prognostische Faktoren dienen der Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs (z.B. krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben). Die Vorhersage kann durch Therapie beeinflusst werden.

Prädiktive Faktoren dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet 379: 432-444, 2012

Quality Criteria

- **Biological hypothesis**
- **Simple and standardized assessment method, quality assurance (QA) of the test**
- **Prospectively planned statistical evaluation (primary goal)**
- **Validation of clinical significance according to**
 - „Oxford Level of Evidence (LoEOx2001)“ criteria and „Grades of Recommendation (GR)“
 - „Grades of Recommendation (GR)“ as well as modified LoE criteria for the use in archived specimen (LoE2009) and category of tumor marker study (CTS)
- **Clinical relevance for treatment decisions**

¹ Simon et al, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009
² Febbo et al, J Natl Compr Canc Netw 9 Suppl 5: S1-32, 2011
³ McShane, Hayes, J Clin Oncol 30: 4223 – 4232, 2012

Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

Prognosefaktoren I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tumorgröße - pT	1a	A	++
■ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
■ Histologischer Typ (mucinös, tubulär etc.)	2b	B	++
■ Grading (Elston & Ellis) – G	2a	B	++
■ Alter	2a	B	++
■ Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)	1b	B	++
■ pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)	1a	A	++
■ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+	2a ^a	B	+/-
■ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	1b	B	+
■ Resektionsstatus – R0 / R1	1a	A	+

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ ER / PgR	2a	B	++
■ HER2 (IHC, ISH)	2b	B	++
■ ER / PgR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs	2b	B	++
■ uPA / PAI-1 (Femtele® ELISA) in N0	1a	A	+
■ Proliferationsmarker			
■ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+

Reproducibility

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

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)			
▪ MammaPrint® (N0-1)	1b	A	+
▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	1b	A	+
▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+
▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+
▪ Breast Cancer Index SM (N0-1, HR+ HER2-)	2b	B	+/-*
▪ CTS Clinical Treatment Score**	2b	B	+
▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	1a	A	+/-
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	1b	A	+/-
▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	1b	B	+/-
▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	3a	C	-
▪ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	2b ^a	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen,
 ** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos; § Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index SM (BCI) §
Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon (Myrirads)	NanoString	Biotheranostics
Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay	5 + 2 (MGI+H/I)
Type of tissue	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE
Technique	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization (nCounter®)	q-RT-PCR
Central lab	yes	yes	no	no	yes
Indication and population studied	prognostic N-/+, < 70 Jahre	prognostic N-/+, ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	Prognostic pT1-3pNo – pN1 ER+ / HER2– Endocrine treated
Risk classes	Low - high	RS (Low – intermediate – high)	Low - high	ROR (Low – inter- mediate – high), molecular types	Low - high
Clinical Validation	yes	yes	yes	yes	Yes
Registration	FDA clearance as “In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)« CE-Mark (fresh tissue and FFPE)	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)-accredited ref lab	CE-Mark	CE-Mark FDA 510(k) Clearance	Service Mark (SM)

§ Validated clinical data only available for this assay

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index SM (BCI)
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	yes	yes	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes	not shown	not shown	EAT after 5 yrs
Prospective- retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)	Ma JCO 2006 Jansen JCO 2007 Jerevall BRCT 2008 Bartlett AnnOnc 2019
Prospective evidence	MINDACT (N0, N1) (5- year DFS, OS)	TAILORx (9-year DFS, OS), N0, low- risk, $S < 11$, intermediate risk $RS \leq 25$, high risk $RS \geq 26$) PlanB (N0, highrisk/N+) (5-year DFS, OS)	–	–	–

§ Validated clinical data only available for this assay

Prospektiv randomisierte Studien

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

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

	TailorX	PlanB	MINDACT
Nachbeobachtungszeit	Median 90 Mo	5-J-DFS	Median 60 Mo
Anteil klinisch definierte Niedrigrisikogruppe	6615 von 9427 (70.2%, adj-onl)	Chemotherpaie- Indikation war Einschlußkriterium	3336 von 6693 (49,8%, adj-onl)
Anteil klinisch hohes, genomisch niedriges Risiko (klinisch für Chemotherapie geeignet)	16,7% (RS 0–10)	15,3% (RS 0–11)	23,2% (high clinical / low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	2,9%	26% (fresh frozen tissue)
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX)	69,1% (RS 11–25)	60,4% (RS 12–25)	n.a.
Anteil high risk Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX)	14,3% (RS ≥ 26)	24,3% (RS ≥ 26)	27,0% (high clinical + high genomic risk)
10-Jahres-Follow-Up	---	---	---

Adjuvante Endokrine Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
• Endokrine Therapie	ER/PgR Status [%]	1a	A	++
	IHC Färbeintensität (ER/PgR)	1a	A	-
• Erweiterte endokrine Therapie (EAT)	Breast Cancer Index SM (5 J. Let (MA.17) bzw. 5 J. Tam (aTTOM) nach 5 J. Tam)	2b	B	+
• Tamoxifen	CYP2D6 Polymorphismus	2b	B	-
• Ovarieller Ablation oder Funktionsunterdrückung	Menopausenstatus	1c	A	++
• Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen	Menopausenstatus	1c	A	++
	ER / PgR / HER2 als Einzelmarker	1c	A	-
	Invasives lobuläres MammaCa	2b	B	+
	Ki-67 hoch	2b	B	+/-
	Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	2b	B	+/-

Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Adjuvante Chemotherapie	uPA / PAI-1 (ELISA, Femtelle®)	1a	A	+/-
	70-Gen-Signature (Mammaprint)	1b	A	+
	21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®)	1b	A	+
	EPclin (EndoPredict®)	2b	B	+
	PAM-50 (Prosigna®)	2b	B	+
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Junges Alter	↑	1a	A	+
■ cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3	↑↑	1a	A	++
■ Negativer ER- und PgR-Status	↑↑	1a	A	++
■ Tripelnegatives MammaCa (TNBC)	↑↑	1a	A	++
■ Positiver HER2-Status	↑↑	1a	A	++
■ Frühes klinisches Ansprechen	↑	1b	A	+
■ Invasives lobuläres Karzinom	↓	1a	A	+
■ Metaplastisches Karzinom	↓↓	4	C	+

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Genexpressions-Profil (Gensignaturen) (Mammaprint®, Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, Breast Cancer Index SM)	↑	2b	B	+/-
■ Ki-67	↑	2b	B	+
■ Tumor-infiltrierende Lymphozyten**	↑	2a	B	+
■ <i>PIK3CA</i> Mutation (für HER2-positives MaCa)	↑	2a	B	+/-
■ gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)	↑	2b	B	+
■ gBRCA Mutation (für Platin-Effekt)	↔	2b	B	+/-

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR

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

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Prognosefaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®)			
■ Prognose	1a	A	+
■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)	1b	B	+
■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen	1b	A	-*
■ Cell-free DNA (cfDNA/ctDNA im Blut)	2a	A	+/-

* Studienteilnahme empfohlen

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Endokrine Therapie	ER/PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
	autokrine Rezeptormutation (ESR1)	2b	B	+
■ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
■ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC Positivität [#] beim TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	+
■ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
■ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
■ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

≥1% bestimmt auf Immunzellen (IC) mit SP142 (siehe Kapitel „Pathologie“)

Mutationsdiagnostik bei mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7,9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

Therapierelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford

Therapie*

Faktor

LoE

GR

AGO

Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)

- | | | | | |
|---|--|----|---|-------|
| <ul style="list-style-type: none"> Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...) | Effektivität verschiedener Medikamente | 4 | D | +/-** |
| <ul style="list-style-type: none"> Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, lokale „hand selected“, Panels) | Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose | 3a | C | +/-** |

* Bestimmungsmethode somatischer Veränderungen nicht bewertet. Prinzipiell möglich aus Tumorfrischmaterial, Paraffin-Gewebe, zirkulierenden Nukleinsäuren

** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D



Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

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

Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2005–2019:**

**Albert / Audretsch / Brunnert / Ditsch / Fersis / Friedrich / Friederichs /
Gerber / Huober / Kreipe / Nitz / Rody / Schreer / Sinn / Thomssen**

- **Version 2020:**

Fallenberg / Schmidt / Sinn

Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

B-Klassifikation*

- B1 = Normalgewebe oder nicht verwertbares Material**
- B2 = Benigne Läsion**
- B3 = Benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial**
- B4 = Malignitätsverdächtig**
- B5 = Malignom**
 - B5a: In-situ-Karzinom**
 - B5b: Invasives Karzinom**
 - B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ**
 - B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase**

*AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0, Aktualisierung 2017

B3-Läsionen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

1. Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms

- Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalem Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Flache epitheliale Atypie (FEA)
- Lobuläre Neoplasie (LIN; LN; in älterer Nomenklatur zusammengefasst jetzt unterteilt in ALH und LCIS), klassischer und nicht-klassischer Typ
- Atypische apokrine Adenose

2. Potenziell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Sampling

- Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides tumor ohne Malignitätsverdacht
- Intraduktales Papillom ohne /mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung: B2)
- Hämangiom

3. Seltene Veränderungen

- Adenomyoepitheliom, Mikroglanduläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Faszitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Interdisziplinäre Konferenz:

Pathologie und Bildgebung konkordant?

- ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ
- nein: offene PE

Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)

Oxford		
LoE	GR	AGO

3a	C	++
----	---	----

3a	C	++
----	---	----

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

Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Synonyme:** Atypische intraduktale Epithelproliferation, atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (ADP)
- **Definition:** Atypische intraduktale Proliferation mit zytologischen und strukturellen Merkmalen eines gut differenzierten DCIS, wie Ausbildung starrer Brücken oder Mikropapillen, häufig gut erkennbaren Zellgrenzen und höchstens zwei ganz von atypischen Epithelproliferaten ausgefüllten Gängen. Die Summe der Durchmesser aller betroffenen Lumina in einer duktulolobulären Einheit (TDLUs) nicht mehr als 2 mm. Proliferationen größer 2 mm oder mehr als zwei komplett ausgefüllte Gänge werden als DCIS (low-grade) bezeichnet.
- **Indikator-/Vorläuferläsion:** Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: RR 3 - 5-fach nach 10 Jahren.
- Besonders hohes Risiko für Mamma-Ca bei zusätzlich BIRADS IV/V und hohem Brustvolumen

Strategie nach Diagnose einer ADH in der Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

ADH in Stanz-/ Vakuumbiopsie:

- Offene Exzisionsbiopsie
- Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
 - a) Kein radiologischer Herdbefund
 - b) Fokale Läsion (≤ 2 TDLU*) in Vakuumbiopsie und
 - c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt

ADH im Resektionsrand in offener PE:

- Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
5a	C	+/-
3a	C	++

*TDLU = terminale duktulo-lobuläre Einheit (unit)

Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

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

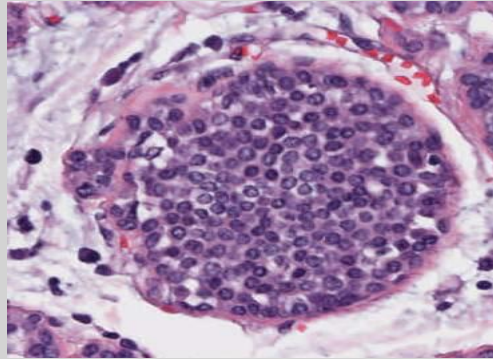
Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Umfasst:
 - Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)
 - Klassisches lobuläres Carcinoma in situ (klassische LIN)
 - Nicht-klassisches lobuläres Carcinoma in situ (nicht-klassische LIN)
- Eine Einteilung in LIN 1 - 3 ist prognostisch nicht ausreichend validiert
- Nicht-klassische LIN (pleomorphe LIN, floride LIN) werden als prämaligne klassifiziert → B5a
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:
Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:
7-fach nach 10 Jahren

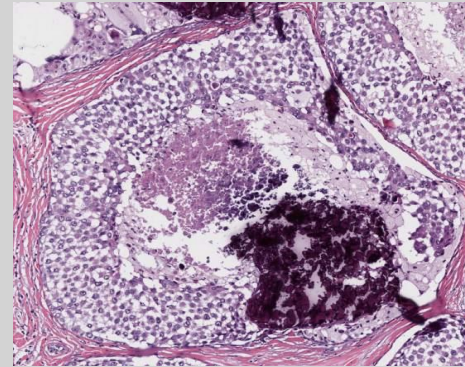
Klassische LIN und Varianten der LIN (nicht-klassisches LCIS)

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

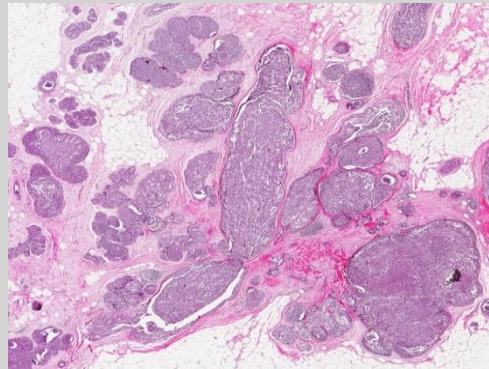
Guidelines Breast
Version 2020.1D



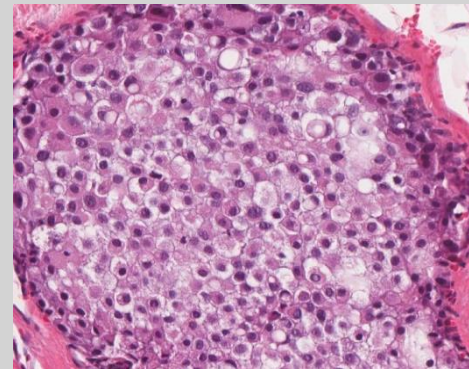
Klass. LIN



LIN mit Komedonekrose



Floride LIN



Pleomorphe LIN

LIN mit hohem Risiko

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Nicht-klassisches LCIS:**

- **Pleomorphes LCIS:** höhergradige zelluläre Atypien, häufig Befall der Gänge mit Komedotyp-Nekrosen und Mikroverkalkungen
- **Florides LCIS:** Befall zahlreicher Läppchen mit maximaler Distension bis Konfluenz und Übergreifen auf Duktuli und benachbarter TDLU

- **Mikroinvasion bei ILC*:**

- **klass. LCIS:** n = 11
- **florides LCIS:** n = 4
- **pleomorphes LCIS:** n = 1

Strategie nach Diagnose einer LIN

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie

- Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassisches LCIS) mit Befall von ≤ 3 TDLU (terminale duktulolobuläre Einheit) in Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung
- Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN, LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist

2b C ++

2b C ++

■ LIN am Resektionsrand von BET

- Keine Nachresektion

2a C ++

Ausnahmen

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

Flache epitheliale Atypie (FEA)

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

FEA ist häufig mit Mikrokalk assoziiert und es besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer FEA und der Entdeckung von ADH und low-grade DCIS. Gehäuftes Vorkommen in dichter Brust (OR 1.3)

Hohes Risiko für assoziiertes Mamma-Ca bei Vorliegen von ausgedehnten Kalzifikationen (auch wenn 75% verblieben nach Biopsie), Alter ≥ 57 J., > 1 cm in Bildgebung, ≥ 4 Foci.

Strategie nach Diagnose einer FEA

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ FEA in Stanz- / Vakuumbiopsie:

- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter folgenden Voraussetzungen:
 - a. Kleinherdiger Befund (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie) und
 - b. Entfernung oder weitgehend vollständige Entfernung der auffälligen Läsion in der Bildgebung

3b	C	+
----	---	---

- Repräsentative offene Biopsie nur bei radiologisch ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund

5	C	+
---	---	---

■ FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

3b	C	++
----	---	----

* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

Papillom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Umfasst:** Zentrales und peripheres Milchgangspapillom > 2 mm, Papillom mit Atypien (B3)
- **Abzugsgrenzen** von peripheren Mikropapillomen, von den TDLUs ausgehend, ≤ 2 mm, gelegentlich multipel
- Abzugsgrenzen vom Papillom mit DCIS, vom intraduktalen papillären Karzinom und dem gekapselten papillären Karzinom
- **Vorläufer-Läsion:**
Assoziation mit in situ- oder invasiven Karzinomen (bis zu 6% ohne Atypie bei konkordanter Bildgebung, bis 30% mit Atypie), erhöhtes ipsilaterales Karzinomrisiko (bis zu 4,6% und bis zu 13% bei atypischen Papillomen).

Vorgehen nach Diagnose eines Papilloms

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz-/Vakuumbiopsie**
 - Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm²) und keine Diskordanz zur Bildgebung
- **Multiple Papillome**
 - Offene Biopsie
- **Atypisches Papillom in Stanz-/Vakuumbiopsie**
 - Offene Biopsie
- **Papillom am Rand von Resektaten**
 - Keine verfügbaren Daten

Oxford		
LoE	GR	AGO

3a	C	++
----	---	----

3a	C	++
----	---	----

3a	C	++
----	---	----

Radiäre sklerosierende Läsion (RS)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Benigne pseudoinfiltrierende Läsion mit zentralem fibroelastischem Kern und radiärem Aufbau.**
- **Beinhaltet:**
 - radiäre Narbe
 - komplexe sklerosierende Läsion (> 1 cm)
- **Zusätzlicher Risikofaktor bei Pat. mit benignen Epithelhyperplasien (proliferierender Mastopathie)**
- **Risiko für Upgrade in offener PE nach Diagnose einer radiär-sklerosierenden Läsion in der Stanzbiopsie in Abhängigkeit der Größe der Nadel (CNB) bzw. Methode (VAB) und zusätzlicher Atypie: 1–18%**

Vorgehen bei radiärer Narbe, komplexer sklerosierender Läsion (CSL)

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Radiäre Narbe / CSL in Stanz- oder Vakuumbiopsie:

- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden, wenn Läsion klein (≤ 5 mm) oder in der Vakuumbiopsie bereits vollständig oder weitgehend vollständig enthalten

5a	C	+
----	---	---

■ Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion

3b	C	++
----	---	----

Management Radial Scar

- “When RS (radial scar) is associated to atypia (such as flat epithelial atypia (FEA), atypical ductal (ADH), or lobular neoplasia (classical LN)), management can the same as recommended in cases of atypia alone.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ FEA, Papillom ohne Atypien, RS, CSL			
■ Screening-Mammographie	5	C	++
■ LIN			
■ Kurative Mammographie (12 Monate)	3a	C	++
■ ADH			
■ Kurative Mammographie (12 Monate)	3a	C	++
■ Frauen mit LIN und ADH sind über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko zu informieren	3a	C	++

Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (insbes. LIN, ADH)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Tamoxifen 20mg für Frauen > 35 Jahre**
- **Low-dose Tamoxifen 5mg (3 Jahre)**
- **Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen**
- **Raloxifen für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+/-
2b	B	+/-
1b	A	+/-
1b	A	+/-*

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

* Risiko entsprechend der Definition des NSABP P1-trial (1,66% in 5 years)

Low-dose Tamoxifen als Prophylaxe

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- 500 Frauen $\leq$ 75 postoperativ mit intraepithelialer Neoplasie (ADH, LCIS, DCIS)
- Tamoxifen 5 mg/d für 3 Jahre vs. Placebo
- Brustkrebsereignisse: 14 vs. 28
 - invasiv: 11 vs. 19
 - HR 0,48; 95% CI 0,26-0,92; P = 0,02
- NNT 22
- PROM bis auf Hitzewallungen vergleichbar

Tamoxifen Chemoprevention— End of the Road?

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Placebo	Verum
Studienteilnehmer	18.322	18.355
Invasives Mammakarzinom	805	537
ER-positiv	632	350
ER-negativ	144	173
Todesfälle durch Mammakarzinom	48	60

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Narod. JAMA Oncol 1:1033-4, 2015

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)



Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- **Versionen 2002–2019:**

**Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Budach / Costa / Fersis /
Friedrich / Gerber / Hanf / Junkermann / Kühn / Lux / Maass / Möbus /
Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Scharl / Schütz / Solomayer / Souchon /
Thill / Thomssen / Wenz**

- **Version 2020:**

Friedrich / Gerber

Prätherapeutische Abklärung suspekter Läsionen (BIRADS 4-5)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Original Investigation

Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Narod A. et al.: JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):888-96

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **108.196 Patientinnen aus der SEER data base**
- **Retrospektive Analyse**
- **Brustkrebspezifische Mortalität 3,3 %**
- **Erhöht bei jungen Frauen und schwarzer Rasse**
- **Patientinnen mit invasiven Rezidiven haben eine ungünstigere Prognose quoad vitam
HR 18 (95%CI, 14,0–23,6)**
- **Die Reduktion von invasiven Rezidiven durch Radiotherapie verbessert nicht das Überleben nach 10 Jahren**

Original Investigation

Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ

Narod A. et al.: JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):888-96

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Generelle therapeutische Prinzipien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Exzision (drahtmarkiert)	2b	B	++
■ Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen	3a	C	+
■ Präparatradiographie bei Drahtmarkierung	2b	B	++
■ Intraoperative Sonographie (darstellbarer Befund)	3a	C	+/-
■ Sofortige Nachresektion bei knappen Resektionsrändern (Präparateradiographie)	1c	B	++
■ Intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Einzelfall für Schnittränder)	3a	D	+/-
■ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation	2b	C	++

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

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS II

	LoE	GR	AGO
■ Histologisch freie Resektionsränder (pR0)	1a	A	++
■ Multifokalität: BEO falls möglich (inkl. RT)	2b	B	+
■ Nachresektion bei knappem Resektionsrand (< 2 mm im Paraffinschnitt)*	2b	C	+
■ Mastektomie** (große Läsionen; keine sicheren Ränder im Nachresektat)	2a	B	++
■ SLNE			
■ Mastektomie	3b	B	+
■ BET	3b	B	--
■ DCIS beim Mann	5	D	+/-
■ Axilladissektion	2b	B	--

* besonders, wenn nicht nachbestrahlt wird

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

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford LoE
■ Resektionsränder	1a
■ Alter	1a
■ Größe	1a
■ Grading	1a
■ Komedonekrose	1a
■ Diagnostische Methode	1a
■ Fokalität	1a
■ HER2-Überexpression	1a
■ ER/PgR (positiv vs. negativ)	1a
■ Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen	2b
■ Architektur	2b
■ (mod.) Van Nuys Prognose Index	2b
■ Palpables DCIS	2b
■ Palpabel und ER-, HER2, +Ki-67+	2b
■ DCIS-Score (9 gene recurrence score)	2b
■ MSKCC Nomogram	2b
■ Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER+, triple negativ)	2b

DCIS Strahlentherapie Statements

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

LOE 1a

LOE 1a

LOE 2b

adjuvante Strahlentherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO

Radiotherapie nach:

- Brusterhaltender Operation (BEO) ; (gesamte Brust, WBI)
- Mastektomie

1a	A	++
2b	B	--

Sonderformen der Radiotherapie:

- Teilbrustbestrahlung (DCIS < 3 cm)
- Hypofraktionierte Radiotherapie
- Boost-RT des Tumorbettes
 - Bei Patientinnen unter 45–50 Jahren
 - Intraoperative Strahlentherapie

2a	B	+/-
2b	D	+/-*
2b	D	--
2b	C	+/-
2b	C	-

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

* Analyse im Rahmen laufender Studien

adjuvante Systemtherapie

- **Adjuvante endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LOE 1a**
- **Endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven und DCIS-Rezidive haben.** **LOE 1a**
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralateralen invasiven und in-situ Karzinome** **LOE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes In-Brust-Rezidiv) ist 15.** **LOE 1a**

DCIS –

adjuvante Systemtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Tamoxifen (nur ER+) 20mg
- Tamoxifen (nur ER+) 5mg (Langzeitdaten fehlen)
- Aromataseinhibitor (nur ER+) bei postmenopausalen Patientinnen
- Trastuzumab (nur HER2+)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+/-*
2b ^a	B	+/-*
1b	A	+/-*
5	D	--

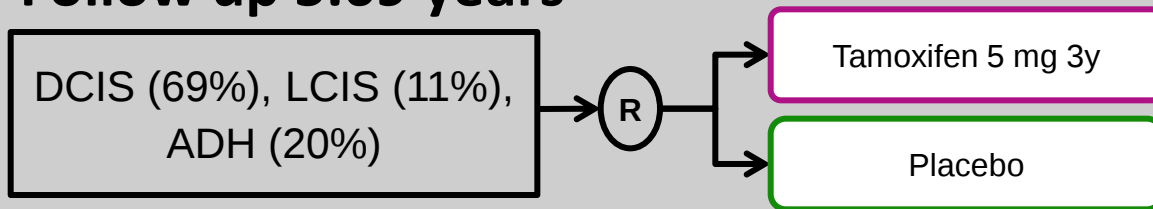
* Indikation zur Therapie ist von Risikofaktoren, Nebenwirkungen und Patientinnenpräferenz abhängig.

Low dose Tamoxifen (5mg) in premalignant lesions

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **N = 500**
- **Follow up 5.69 years**



- **EFS: TAM 5.5% (14/253) vs. PLAC 11.3% (28/247)**
- **Severe adverse Event with same incidence
(Endometriumkarzinom TAM 1 vs. PLAC 0, thrombo-
embolic event TAM 1 vs. PLAC 1)**
- **Adhärenz TAM 65% vs. PLAC 61%**

Lazzeroni M et al: Breast 2019

Behandlung des Lokalrezidivs des DCIS nach Tumorektomie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Nach vorangegangener Bestrahlung:

- Einfache Mastektomie
+ SLNE
- Sekundäre brusterhaltende Operation

Ohne vorangegangene Bestrahlung:

- Therapieindikation wie bei primärer Erkrankung

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	+
5	D	+
5	D	+/-
3	C	++

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

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002–2019:**
**Bauerfeind / Blohmer / Böhme / Brunnert / Costa / Fersis / Gerber /
Hanf / Janni / Junkermann / Kaufmann / Kühn / Kümmel / Möbus/ Nitz /
Rezai / Simon / Solomayer / Thomssen / Thill / Untch**
- **Version 2020:**
Thomssen / Wöckel

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

AGO: ++

Die operative Therapie ist einer von mehreren Teilschritten bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Für jeden Brustoperateur ist eine umfangreiche diagnostische und onkologische Expertise erforderlich.

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Prätherapeutische Mamma- und Axilladiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Klinische Untersuchung**
- **Mammographie**
 - + Tomosynthese
 - + Kontrastmittelmammographie
- **Sonographie (Mamma und Axilla)**
- **MRT***
- **Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)**
 - Axilla CNB, wenn auffälliger LK-Befund
- **Mamma-CT**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	B	++
2a	B	+
3a	B	+/-
2b	B	++
1b	B	+
1b	A	++
2b	B	++
5	D	-

* Die Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie ist Voraussetzung für die MRT-Untersuchung. MRT erwägen bei hohem familiären Risiko, eingeschränkter Beurteilbarkeit in MG & US (Beurteilbarkeit C/D), invasiv lobulärem Karzinom. Keine Reduktion der Nachresektionsrate.

** Histologische Sicherung von Zusatzbefunden im Fall therapeutischer Relevanz.

Prätherapeutische Ganzkörperuntersuchung (Staging)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

■ Anamnese und klinische Untersuchung

Nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen und / oder Symptomen oder bei geplanter Entscheidung zur (neo-)adjuvanten Chemo-/Antikörpertherapie:

■ CT Thorax/Abdomen	2a	B	+
■ Skelettszintigraphie	2b	B	+
■ Rö-Thorax	5	C	+/-
■ Leberzonographie	5	D	+/-
■ Weiterführende Diagnostik je nach Befund (z.B. Leber-MRT/CEUS*/Biopsie etc.)	2a	B	+
■ FDG-PET oder FDG-PET /CT	3a	C	+/-
■ Ganzkörper MRT	4	C	+/-

* Contrast enhanced ultrasound

Stellenwert der operativen Optionen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Die Überlebensraten nach BET (Tumorektomie + RT) und MRM sind äquivalent	1a	A	
■ Die Lokalrezidivraten nach „skin sparing mastectomy“ (SSM) und MRM sind äquivalent	2b	B	
■ Die Erhaltung des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) ist bei R0-Resektion onkologisch sicher	2b	C	

Brusterhaltende Operation (BEO)

Vorgehensweise, Technische Aspekte

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Nicht palpable Läsionen - Bildgebend gestützte Drahtmarkierung - Andere Markierungsarten (Radionuklidmarkierung, Radar-Reflexion, Magnetic Seeds, RFID etc.) - Präparateradiographie oder -sonographie Tumorfremde Resektionsränder (auch bei ungünstiger Biologie ist "no ink on tumor" ausreichend) Intraoperative Nachresektion bei randbildendem Tumor in der Präparateradiographie oder -sonographie und/oder intraoperativer pathologischer Untersuchung Sekundäre Nachresektion bei invasivem Tumorausläufer bis in den Resektionsrand (Paraffinschnitt) Stereotaktische Befundentfernung als alleinige Therapie Intraop. Sonographie zur Reduktion der Nachresektionsrate Intraop. Schnitttrandbeurteilung (mit Margin Probe®)	2b 2a 2b 2a 1c 3b 4 1a 1b	B B B A B C D A A	++ +/- ++ ++ ++ + -- +/- +/-

Brusterhaltende Operation (BEO) ohne neoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Multizentrität (MF/MZ) (Voraussetzung: R0-Resektion aller Herde)	2b	B	+
■ Histologisch befallene Resektionsränder trotz wiederholter Nachresektion	2b	B	--
■ Inflammatorisches MaCa	2b	B	--

OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“

Primäre Axilläre Lymphknotendisektion (ALND) I

Oxford		
LoE	GR	AGO
3	D	-
3	A	-
2a	A	+/-
2a	B	+
1b	A	--
2b	B	--
1b	A	-
1b	B	+*
5	D	+/-*
1b	B	+

- Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)
- Endpunkt: Staging
- Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle
 - pN+ (präoperativ histologisch gesichert) ohne neoadjuvante Systemtherapie
 - cN0 pN0 (sn)(i+)
 - cN0 pN1 (sn) (mi)
 - cN0 pN1 (sn) (cT1/2, <3SN+, BEO + RT + adäquate Systemtherapie)
 - cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)
 - cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (T1/2,<3SN+) Strahlentherapie der Thoraxwand
- ALND indiziert, aber nicht möglich
 - Radiatio analog AMAROS-Studie (evaluiert für cN0 pN1sn)

* Studienteilnahme empfohlen

Axilläre Interventionen bei NACT

Oxford		AGO
LoE	GR	
2b	B	++
2b	B	+/-

SLNE nach NACT
SLNE vor NACT

cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	N-Status (nach NACT)	Axilläre Intervention (nach NACT)			
cN0	pN0(sn)	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1b	B	+
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	ALND oder Axilla-RT	2b	B	+
cN0	Nicht erhoben (keine SLNE)	ypN0 (sn)	SLNE alleine	2b	B	++
		ypN1 _{mic} (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	+ +/-
		ypN1 (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	++ +/-
cN+	pN+ _{CNB}	ycN0	SLNE alleine* TAD (TLNE + SLNE)* ALND*	2b 2b 2b	B B B	+/- + +
cN+	pN+ _{CNB}	ycN+	ALND Axilla RT	2b 5	B D	++ -

NACT=Neoadjuvante Chemotherapie; ALND=Axillary Lymph Node Dissection; SLNE=Sentinel Lymph Node Excision;
TAD=Targeted Axillary Dissection; TLNE=Targeted Lymph Node Excision; RT=Radiotherapie – *Studienbeteiligung empfohlen

Verbesserung der Falsch-Negativ-Rate des operativen Stagings bei pN^+_{CNB} vor NACT und $ycN0$ nach NACT

- Entfernung von > 2 SLNs
(SLNE, kein ungezieltes axilläres Sampling!)
- Kombinierte Tracermethode
- IHC zur Detektion von ITC oder Mikrometastasen
- Markierung von positiven LK vor NACT
(Clip / Coil / Tattoo)
- Targeted Axillary Dissection (TAD = TLNE + SLNE)**
- Alleinige TLNE

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	+/-
2b	B	+
2b	B	+*
2b	B	+*
2b	B	+/-*

Verminderung der individuellen Versagerrate für die SLNB bei pN1 ypN0

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Prädiktive Faktoren für eine Konversion von pN1 (vor NACT) nach ypN0_{sn/TAD} (nach NACT)**
 - Junges Alter
 - Intrinsischer Subtyp (ER neg, HER 2 pos)
 - Grade 3
 - N1 (vs N2)
 - pCR (Brust)

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Klinisch / sonographisch neg. Axilla (cN0)	1b	A	++
■ Zusätzliche CNB bei cN1 um eine SLNE zu ermöglichen	2a	B	+
■ cT 1–2	2b	A	++
■ cT 3–4c	3b	B	+
■ Multifokales / multizentrisches MaCa	2b	B	+
■ DCIS			
■ Mastektomie	3b	B	+
■ BET	3b	B	-
■ DCIS beim Mann	5	D	+/-
■ MaCa des Mannes	2b	B	+
■ Bei der älteren Patientin	3b	B	+

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Während Schwangerschaft oder Stillzeit
(nur ^{99m}Tc-Kolloid, keine Markierung mit Patentblau)
- Nach vorausgegangener Tumorektomie
- Nach vorausgegangener „großer“ Brust-Operation
(z.B. Reduktionsplastik)
- Ipsilaterales intramammäres Rezidiv nach
vorheriger BET und SNLE
- SLNE entlang der A. mammaria interna
- Nach Axilla-Voroperation
- Prophylaktische bilaterale / kontralaterale Mastektomie
- Inflammatorisches MaCa

Oxford		
LoE	GR	AGO
3	C	++
2b	B	+
3b	C	+/-
4	D	-
2b	B	-
3b	B	+/-
3b	B	--
3b	C	-

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Markierung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- ^{99m}Tc Kolloid
- Präoperative Lymphszintigraphie (diagnostischer Zugewinn limitiert, aber gesetzlich vorgeschrieben)*
- Patentblau
- Methylenblau
- Indocyaningrün (ICG)
- SPIO[#]

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1b	A	+
1a	A	+/-
4	D	-
2a	B	+/-
2a	B	+/-

* Qualitätssicherung Nuklearmedizin
SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide;

Operatives Vorgehen nach Neoadjuvanter Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Frühzeitige Clip-Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation**
- **Operative Entfernung des Tumors / Tumorbettes**
- **Freie Resektionsränder**
- **Exzision in neuen Tumorgrenzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	C	++
2	B	++
2	C	+

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

Beginn adjuvanter Therapiemaßnahmen nach primärer Operation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Zeitnaher Anschluss systemischer Therapie und adjuvanter Radiotherapie (RT) nach OP**
- **Beginn der Chemo- $\pm$ AK-Therapie nach OP baldmöglichst, vor Radiotherapie**
- **Wenn keine Chemo- $\pm$ Antikörpertherapie:**
 - **Beginn der adjuvanten RT innerhalb von 6–8 Wochen nach OP**
 - **Beginn der endokrinen Therapie nach OP baldmöglichst**
 - **Endokrine Therapie gleichzeitig mit Radiotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
1b	A	++
2b	B	++
5	D	++
3b	C	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Plastisch-rekonstruktive Aspekte nach Mastektomie

- **Versionen 2002–2019:**

**Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Dall / Ditsch / Fersis /
Friedrich / Gerber / Hanf / Kümmel / Lux / Nitz / Rezai / Rody / Scharl /
Solbach / Thomssen /**

- **Version 2020:**

Blohmer / Kühn

Definition der onkoplastischen Operation

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

Fokus auf günstige Narbenplatzierung, adäquate Weichteilformierung, Wahl des geeigneten Wiederaufbauverfahrens (auch unter der Bedingung einer Radiatio) und Rekonstruktion der Gegenseite, um eine Symmetrie zu erreichen.

Onkoplastische brusterhaltende Operation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

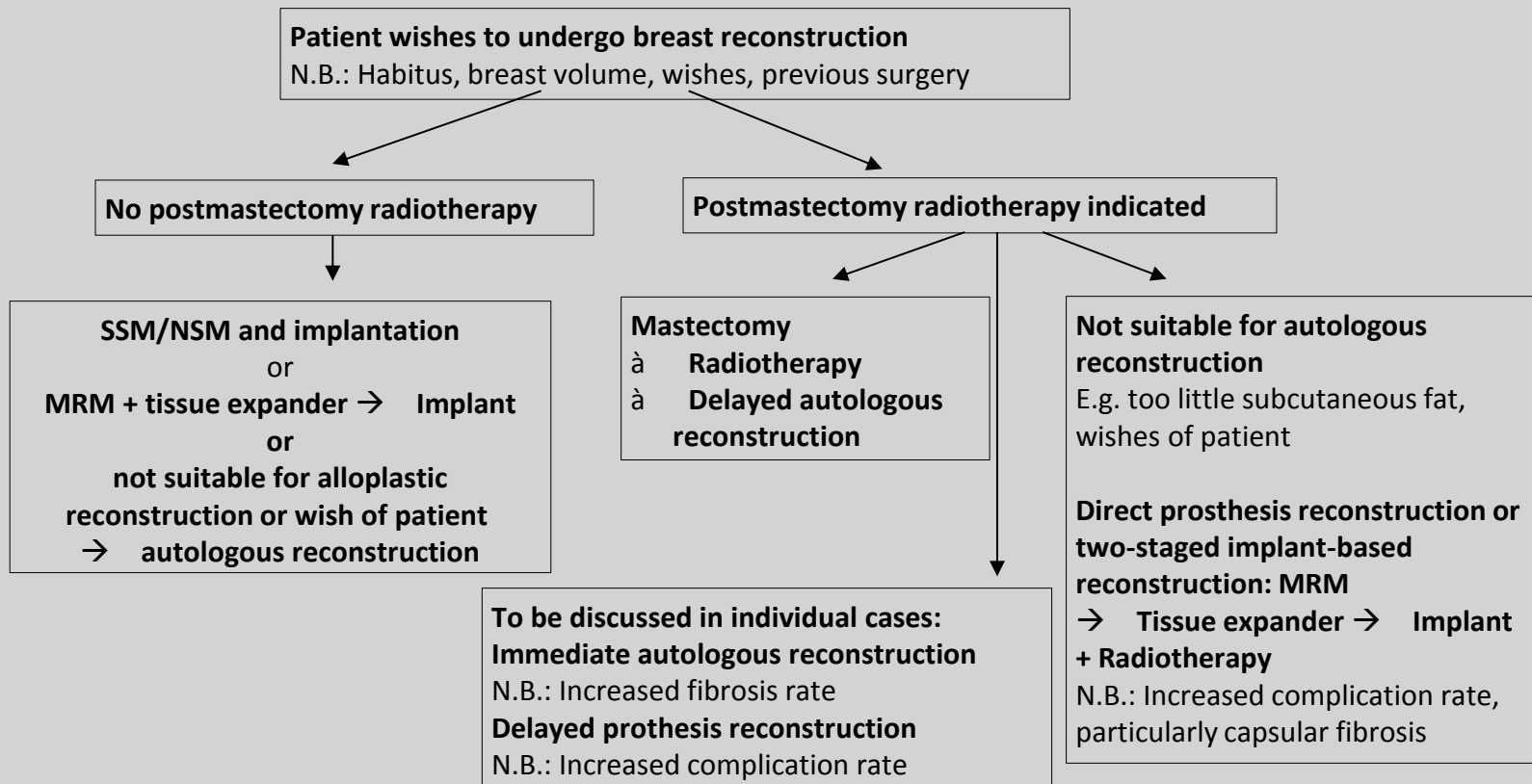
- **Tumoradaptierte Reduktionsplastik**
- **Lokale Lappen-/Verschiebetechniken**
- **Partielle Mastektomie mit Gewebetransfer**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	+
3b	B	+/-

Algorithmus der Brustrekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Brustrekonstruktion

Grundsätze

AGO: ++

- **Planung der Rekonstruktion im interdisziplinären Tumorboard vor einer Mastektomie**
- **Beratung hinsichtlich aller OP-Techniken, sowie deren Vor- und Nachteile**
- **Möglichkeit zum Einholen einer Zweitmeinung**
- **Besprechung einer neoadjuvanten Systemtherapie bei ungünstiger Tumor-Brust-Relation**
- **Berücksichtigung der kontralateralen Brust;**
 - mögliche Angleichung-/Folge-OPs zur Symmetrieherstellung besprechen; i.d.R. sekundär nach Abstand von mindestens 3–6 Monate (Cave: Notwendigkeit Nachresektionen, Effekte der Radiotherapie der betroffenen Seite berücksichtigen)
- **Bevorzugung einer die Patientin wenig belastenden OP-Technik mit langfristig stabilem ästhetischen Ergebnis (BET gegenüber Mastektomie zu präferieren)**
- **Cave: keine Verzögerung in der adjuvanten Therapie durch die Rekonstruktion**
- **Erfassung der Ergebnisse, z.B. mit PROM**
- **Onkologische Sicherheit gegeben**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Möglichkeiten der Rekonstruktion nach Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Einsatz von mit Silikongel gefüllten Implantaten
einzeitig (primär) oder zweizeitig nach Expander**
 - Sicherheit vergleichbar mit Kochsalzimplantaten
- **Autologer Gewebettransfer**
- **Gestielter Gewebettransfer**
- **Freier Gewebettransfer (mit Gefäßanastomosen)**
- **Autologer Gewebettransfer kombiniert mit
Implantaten**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2b	B	
2a	B	+
2a	B	+
2a	B	+
3a	C	+

Zeitpunkt der Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Sofortrekonstruktion**
 - Obligat bei SSM/NSM
 - Vermeiden des Postmastektomie-Syndroms
- **Intervallrekonstruktion**
 - Keine Behinderung von adjuvanten Therapien (CHT, RT)
 - Nachteil: Verlust des Hautmantels
- **Verzögerte Sofortrekonstruktion („Delayed-immediate BR“)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	B	++
3b	B	++
3b	B	+/-

Zeitpunkt der Rekonstruktion mit Implantaten in Bezug zur Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Implantat-Rekonstruktion (IR)**
 - IR ohne Strahlentherapie (RT)
 - IR vor RT
 - IR nach RT
 - IR nach sekundärer Mastektomie nach BET
 - Perioperativ verlängerte antibiotische Prophylaxe (mind. 24 Stunden)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	++
2a	B	+
2b	B	+/-
2a	B	+/-
2b	B	+

Radiotherapie und Implantatrekonstruktion

**Cave: Hohe Komplikationsrate in Kombination mit
Radiotherapie (Kapselkontraktur, Revisionsoperationen, Versagen
der Rekonstruktion, reduzierte Kosmetik und
Patientenzufriedenheit)**

**Cave: Niedrigere Patientenzufriedenheit bei
Implantatrekonstruktion plus Radiotherapie im Vergleich zur
autologen Rekonstruktion plus Radiotherapie**

LoE 2b B

Possible Associations between Implants and rare Diseases

US FDA Breast Implant Postapproval Studies (LPAS)

Long-term Outcomes in 99,993 Patients

(Primary Augmentation: N= 71.937 / Primary Reconstruction: N= 9942)

- 56% of implants were silicone implants

Possible Associations:

- Sjogren syndrome: (SIR*8.14)

- scleroderma: (SIR 7.00)

- rheumatoid arthritis: (SIR5.96)

- stillbirth: (SIR4.50)

- melanoma: (SIR3.71)

At 7 years, reoperation rate is 11.7% for primary augmentation, and 25% for primary/revision reconstruction.

One case of BI-ALCL

Associations need to be further analyzed with patient-level data to provide conclusive evidence !

*Standardized incidence ratio

Possible Associations between Implants and rare Diseases

Rare Systemic Harms Compared With the General Population:

	Manufacturer	Study Events	Study Event Rate (Per 10,000 Person Yr)	General Population Event Rate (Per 10,000 Person Yr)	SIR	SIR 95% CI	P Value
Fibromyalgia	Allergan	9	1.8	112.8	0.02	0.01–0.03	<0.001
	Mentor	307	28.4	112.8	0.25	0.22–0.28	<0.001
Rheumatoid arthritis	Allergan	4	0.8	5.4	0.15	0.04–0.38	<0.001
	Mentor	349	32.2	5.4	5.96	5.35–6.62	<0.001
Scleroderma	Mentor	46	4.2	0.6	7.00	5.12–9.34	<0.001
Sjogren syndrome	Mentor	62	5.7	0.7	8.14	6.24–10.44	<0.001
Systemic lupus erythematosus	Allergan	3	0.6	5.4	0.11	0.02–0.32	<0.001
	Mentor	66	6.0	5.4	1.11	0.86–1.41	0.398
Cancer	Allergan	80	16.0	41.3	0.39	0.31–0.48	<0.001
	Mentor	532	63.8	41.3	1.54	1.42–1.68	<0.001
Breast cancer	Mentor	116	13.9	12.5	1.11	0.92–1.33	0.26
Lung cancer	Mentor	5	0.6	5.2	0.12	0.04–0.27	<0.001
Brain cancer	Mentor	3	0.4	0.6	0.67	0.14–1.95	0.639
Melanoma	Mentor	65	7.8	2.1	3.71	2.87–4.73	<0.001
Neurological disorder	Allergan	18	3.6	22.5	0.16	0.09–0.25	<0.001
	Mentor	394	35.8	22.5	1.59	1.44–1.76	<0.001
Multiple sclerosis	Mentor	47	4.3	2.5	1.72	1.26–2.29	0.001
Myositis	Mentor	17	1.5	0.8	1.88	1.09–3.00	0.018

Allergan follow-up 2 years

Mentor follow-up 7 years

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brust-Implantat-assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)

- Selten, 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome, 0,04–0,5% aller malignen Brusterkrankungen
- geschätzte jährliche Inzidenz 0,6–1,2 je 100,000 Frauen mit Implantaten (medianes Patientenalter 54 J.)
- Auftreten überwiegend bei texturierten Implantaten
- 5-Jahres-OAS 89%
- Intervall zur Lymphomdiagnose: 8 Jahre (Median)
- Klinische Präsentation
 - Schwellung und Serom (60%)
 - Tumoröse Raumforderung (17%)
 - Serom und Raumforderung (20%)
- Histologisch: CD30+ / ALK- T-Zell-Lymphom
- Meldepflicht als SAE nach §3 MPSV an das BfArM

BIA-ALCL - Implantatoberflächen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- The cause of BIA-ALCL is not established; however, it has been proposed that lymphomagenesis may be driven by a chronic inflammatory reaction induced by capsule contents or surface. **The risk for BIA-ALCL has been shown to be significantly higher for implants with grade 3 and 4 surfaces.**

Process	Polyurethane foam	Salt Loss (Biocell/ Eurosilicone)	Gas Diffusion	Salt Loss (Nagotex)	Imprinting	Smooth/ Nano
Surface Area	high	intermediate	intermediate	low	low	minimal
Roughness	high	intermediate	low	low	low	minimal
SURFACE TYPE	4	3	3	2	2	1

BIA-ALCL– Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund)	3a	D	++
▪ Mamma-MRT bei Bestätigung Verdachtsdiagnose	3a	D	++
▪ Staging (Bildgebung, z.B. CT, PET-CT)	3a	D	++
▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom			
▪ Untersuchung von mind. 50ml			
▪ komplette Aufarbeitung	3a	D	++
▪ Flowzytometrie (T-Zell-Klon)			
▪ BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (CD 30+)			
▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden			
▪ Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging	3a	D	++
▪ Dokumentation des Implantates (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer) und Eingabe in Register	5	D	++

BIA-ALCL – Therapie

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

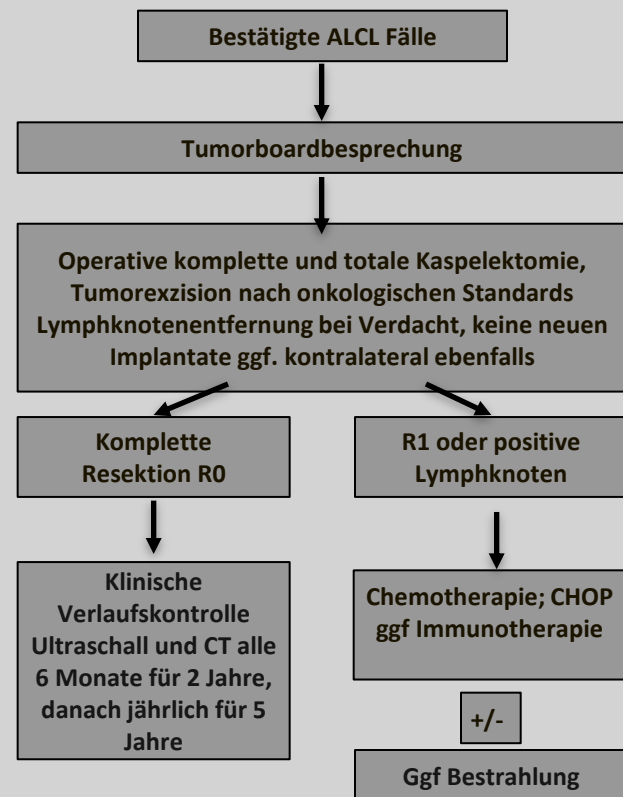
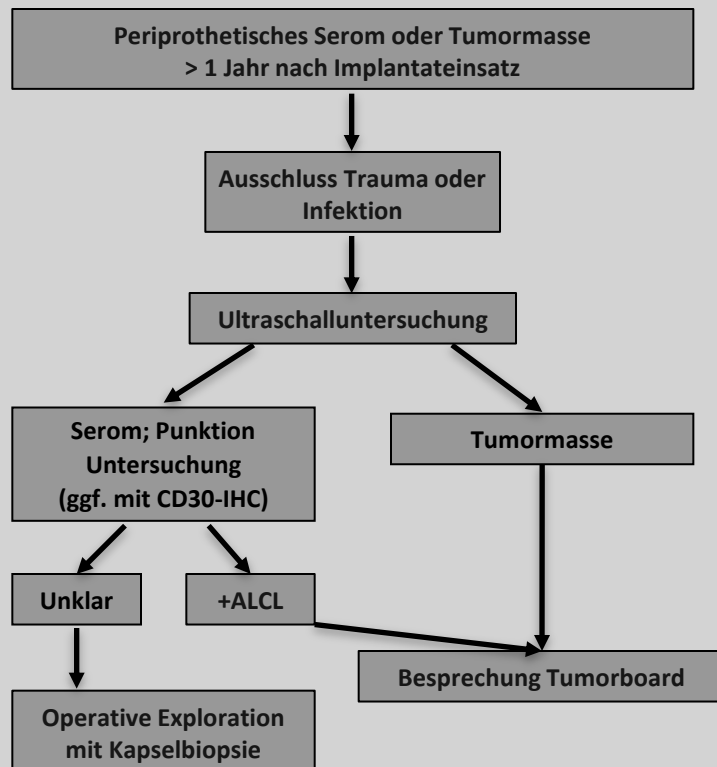
Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Implantatentfernung und vollständige Capsulektomie einschließlich Tumorentfernung**
- **Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routinemäßige Sentinel-Node Biospie, keine Axilladissektion**
- **Polychemotherapie (z.B. CHOP) bei extrakapsulärer Tumorausbreitung**
- **Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1**
- **Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
4	D	++
4	D	+
5	D	+/-
5	D	++

BIA-ALCL

– Schemata zum Management (n. Noah 2017) –



Stadiumspezifische Therapie des BIA-ALCLs

TNM	Description
T= tumor extent	
T1	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule
T2	Early capsule infiltration
T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule
T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
N= lymph node	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lympho nodes positive
N2	Multiple regional lymph nodes positive
M= metastasis	
M0	No distant spread
M1	Spread to other organs /distant sides

IA-IC/(IIA): chirurgische **vollständige** Resektion der Implantatkapsel, des Implantates, auffälliger knotiger Veränderungen und ggfs. auffälliger LK
Keine Indikation für Mastektomie, SNB oder Axilladisektion

IIA/IIB-IV: 2-18%

- Chirurgische Entfernung s.o.
- **CHO(E)P** (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison) +/- Etoposid
- **Brentuximab Vedotin** (Adcetris®)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), in dem Konjugat ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen humanes CD30-Antigen richtet, kovalent an drei bis fünf Moleküle des Zytostatikums Monomethylauristatin E gebunden
- **CHT & Stammzelltransplantation** und **Strahlentherapie** sind Fällen mit unvollständiger Resektion und fortgeschrittenem Erkrankungsstadium vorbehalten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

- **Despite an increase of BIA-ALCL in association with texture implants the use of textured implants is still permitted!**

„For the moment, textured implants can safely continue to be used with patient's fully informed consent, and that women that have these type of implants already in place don't need to remove or substitute them, which would undoubtedly cause harm to many tens of thousands of women, to prevent an exceptionally rare, largely curable and currently poorly understood disease.“

Techniken / Netze im Rahmen der Rekonstruktion (Details zur Implantatrekonstruktion)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Eigengewebe (z.B. deepithelialisierter Corium-Fett-Lappen, TDAP[§], LDF*)**
- **Azelluläre Dermis (ADM)**
- **Synthetische Netze**
- **Prä- und subpektorale Impl. vergleichbar**
- **(mit und ohne ADM oder Netz)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	+
2a	B	+ [#]
2b	B	+ [#]
2b	B	+ [#]

§ Thorakodorsaler Arterien Perforator-Lappen

* Latissimus dorsi Lappen

Teilnahme an Studien empfohlen

Lipotransfer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Lipotransfer nach ME und Rekonstruktion**
- **Lipotransfer nach brusterhaltender Therapie**
- **Mit Stammzellen (ACS) angereicherte, autologe Fettgewebstransplantation**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	+
4	C	-

Gestielte Lappen zur Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustrekonstruktion (BR) mit autologem Gewebe

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

(erhöhte Rate an Fibrosen, Wundheilungsstörungen, Lipoidnekrosen, reduziertes ästhetisches Outcome)

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	+
3a	B	+
3b	A	+
2a	B	+
2a	B	+/-

Freie Lappen zur Rekonstruktion

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+
2a	B	+
3a	C	+/-
4	C	+/-
4	C	+/-

Freier Gewebetransfer

- DIEP
- Freier TRAM
- SIEA
- Gluteallappen (SGAP- / IGAP, FCI)
- Free gracilis flap (TMG)

Vorteil

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

Nachteile

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

Gestielter vs. freier Gewebetransfer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	A	++

Lappen-Implantat-Kombination

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

LDF* + Implantat

- Nach RT
- Vor RT

Weitere Lappentechniken + Implantat

Vorteile:

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

Nachteil:

- Muskelkontraktion (LDF)

* LDF = Latissimus dorsi flap

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	+
3b	C	+
5	D	-
5	C	+/-

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Hautsparende Mastektomie (SSM/NSM)

- Sicher (gleiche Rezidivrate wie bei MX bei geeigneter Pat.auswahl)
- Höhere Lebensqualität für Patientin
- Erhalt des Mamillen-Areola-Komplex (NAC) unter bestimmten Bedingungen
 - Möglich nach Mastopexie / Reduktionsplastik
- Nutzung von ICG* zur Vorhersage von Nekrosen

■ Hautschnitte → verschiedene Möglichkeiten:

- Periareolär
- Hemi-Periareolär mit/ ohne medialer/ lateraler Erweiterung
- Reduktionsschnittbild: „inverses T“ oder vertikal
- Inferior-lateraler Zugang / Inframammärfalte
 - Niedrigste Inzidenz von Komplikationen

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	++
4	C	++
1b	B	+
2b	B	+

* ICG = Indocyanine Green

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **RRBM verringert die Brustkrebsinzidenz**
- **RRBM bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen**
- **RRBM bei hohem Mammakarzinomrisiko (individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von Mutationsstatus und familiärer Belastung – z.B. high-risk/moderate Gene/Hodgkin-Lymphom)**
 - Hohes Risiko und keine Beratung in spezialisierten Zentren*
 - Nicht direktive Beratung vor RRBM
 - RRBM sollte im Zusammenhang mit anderen Risiko-reduzierenden Op. wie BSO und vorbestehenden Erkrankungen gesehen werden
 - Weitere Notwendigkeit der Fortbildung von Ärztinnen und Ärzten in Bezug auf Möglichkeiten und Vorteile der RRBM

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2a	B	+*
4	D	+/-*
5	D	--
2b	B	++*
2a	A	++*
1b	A	++

* Beratung, Risikoberechnung und Nachsorge in spezialisierten Zentren empfohlen

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)**

- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
- reduziert die Gesamtmortalität

■ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)

- reduziert die Brustkrebsinzidenz
- reduziert die Mortalität bei *BRCA1*

Mutationsträgerinnen***

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	*
		++*
		++*
2b	B	++*
2b	B	++*

* **Studienteilnahme empfohlen**

** Die RRSO wird ab ca. 35 Jahren für *BRCA1* und ab ca. 40 Jahren für *BRCA2* Mutationsträgerinnen unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters in der Familie und des Familienplanungs-Status empfohlen.

*** Für *BRCA2* Mutationsträgerinnen konnte keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden. RRM Beratung sollte individualisiert durchgeführt werden.

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Einfache Mastektomie	2b	B	+
▪ RRBM mittels SSM*	2b	C	+
▪ RRBM mittels NSM* (MAK# erhaltend)	2b	C	+
▪ Kontralaterale prophylaktische Mastektomie	4	C	+/-

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

MAK: Mamillen-Areola-Komplex

** in Abhängigkeit von Vorerkrankungen, z.B. bei vorbestehendem Ovarialkarzinom 1-2%

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Versionen 2002–2019:

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

■ Version 2020:

Nitz / Huober

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A

AGO: ++

**„Endokrines Ansprechen“ (früher rezeptorpositiv):
Immunhistologie (ER und / oder PgR)**

0%	pos. Zellen:	endokrin nicht sensitiv
1–9%	pos. Zellen:	endokrin fraglich sensitiv
≥ 10%	pos. Zellen:	endokrin sensitiv

Hormonrezeptor-Status

unbekannt:

endokrin sensitiv

Bei ER negativ / PR positiv (> = 10% Zellen): immunhistochemische Reevaluation erforderlich

Adjuvante endokrine Therapie

Bestimmung des Menopausenstatus

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese
- FSH, E2

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
		++

Adjuvante endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Endokrine Therapie:

- Endokrin sensitiv
- fraglich endokrin sensitiv

- Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie

- Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	D	+
1a	A	++
1a	A	++

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

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

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 0–5)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Tamoxifen* 5–10 Jahre**
- **GnRHa Monotherapie**
(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)
- **Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:**
 - Tamoxifen
 - Tamoxifen + OFS
 - AI + OFS
- **Nach neo/-adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion **:**
 - Tamoxifen + OFS 5 Jahre
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre
 - AI + OFS 5 Jahre
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	B	+
1b	B	++
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+
1b	B	++
1b	B	+/-
1b	B	+

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist

** Bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten

TEXT /SOFT Joint Analysis

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

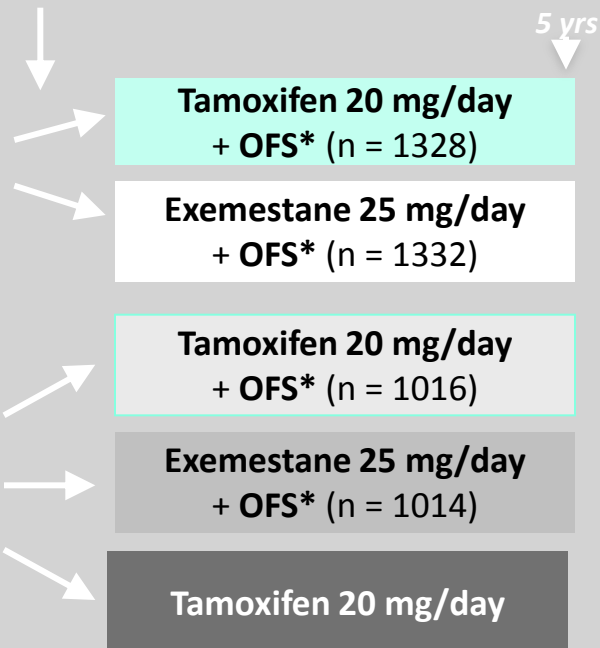
Guidelines Breast
Version 2020.1D

TEXT

**Premenopausal
Patients with HR+ BC
≤ 12 wks after
surgery
(N = 2672)**

SOFT

**Premenopausal
patients with HR+
BC
≤ 12 wks after
surgery
(if no chemo) or
≤ 8 mos after chemo
(N = 3066)**



Joint Analysis

Tamoxifen + OFS*
(n = 2344)

Exemestane + OFS*
(n = 2346)

*OFS

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

Nach Pagani O, et al. N Eng J Med, 371(2) 2014

Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 0-5)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre			
■ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom	1a	A	++
■ Hohes Rezidivrisiko	2b	B	+
■ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*			++
■ Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	
■ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1b	C	
■ Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre**	1a	A	+

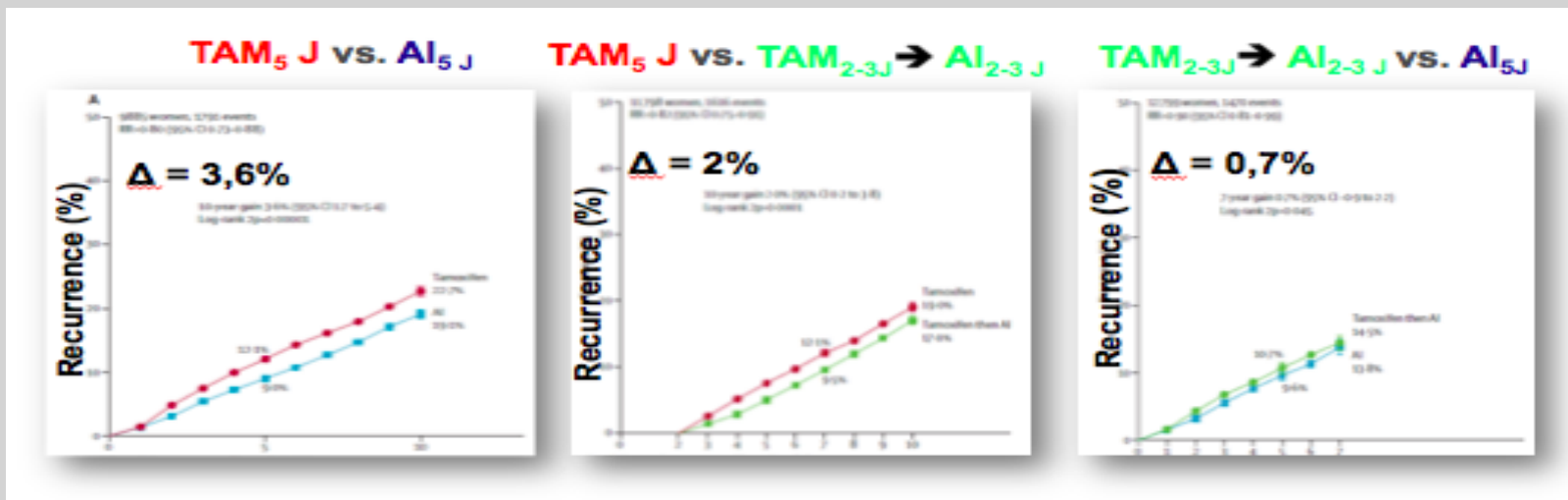
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann bei Patientinnen im Senium, bei niedrigem Risiko oder bei Kontraindikation für Aromatasehemmer eingesetzt werden

Aromatase Inhibitor vs. Tamoxifen vs. Sequentieller Therapie - 5 Jahre Upfront Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) bei prämenopausalen Patientinnen (Jahre 6–10)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen	1a	A	++
■ 2,5–5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation	1b	B	+
■ 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahre endokriner Therapie + OFS	5	D	+

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko:

- Nach 5 Jahren Tamoxifen, Tamoxifen für 5 Jahre
- Nach 5 Jahren Tamoxifen, AI für 2 bis 5 Jahre
- Nach initialer AI-haltiger Therapie (upfront oder Switch)
Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI für 2 bis 5 *
Jahre
 - höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs
 - niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs
- Therapiepause bis zu 3 Monaten unter kontinuierlicher EAT mit AI

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	A	++
1a	A	+
1a	A	-
1b	B	+/-

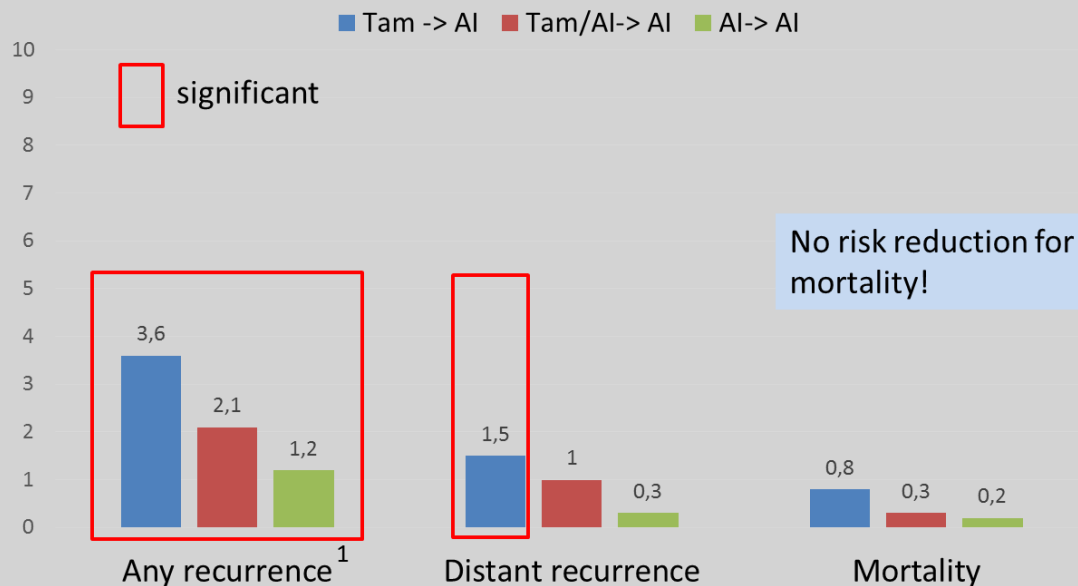
* Kein Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS)

Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a metaanalysis of 22192 women in 11 randomised trials (EBCTCG)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Absolute risk reduction (in %) of extended AI therapy differs after 10 years by type of prior endocrine therapy



¹ (new primary breast cancer, local and distant recurrence)

Entscheidungskriterien für die erweiterte Adjuvanz

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Kriterien, die auf einen klinischen Benefit hinweisen:

- Alleinige adjuvante Therapie mit Tamoxifen
- Z. n. Chemotherapie (höheres Risiko)
- Positiver Lymphknotenstatus
- T2/T3-Tumoren
- hohes Rückfall-Risiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multi-Gen Assays
- Erhöhter CTS5-Score

Weitere Entscheidungsfaktoren:

- Patientenwunsch
- bisherige gute Verträglichkeit der AI-Therapie bzw. Nebenwirkungen
- Knochengesundheit
- jüngeres Alter
- Adhärenz

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assist. reprod. Therapie (Information: www.fertiprotekt.com)			++
■ CHT + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CHT + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	1b	A	+/-

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

N = 837 patients from 5 trial, median follow-up time 5.0 years (IQR, 3.0–6.3 years)

	Control	GnRH	HR (95%-CI)	P-value
POI ^{1,2}	30.9%	14.1%	0.38; 0.26 to 0.57	< 0.001
Pregnancy ³	5.5%	10.3%	1.83; 1.06 to 3.15;	0.03

¹premature ovarian insufficiency, ² different definitions and time points were used

³in most trials POI and not pregnancy was defined as the primary endpoint

No significant differences in disease-free survival and overall survival were observed between groups.

Lambertini M et al. J Clin Oncol 2018

Adjuvante endokrine Therapie im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Studie	Therapien											De-facto- Vergleiche (Jahre)	HR für DFS	AI-Therapie Jahre 0-5 (%)
Jahre nach Diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15			
Studien mit Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen														
ATLAS					*							5 vs 10	0,75 – 0,99 †	0
ATTOM					*							5 vs 10	0,75 – 0,99 †	0
Studien mit AI nach 5 Jahren Tamoxifen														
MA. 17					*							5 vs 10	0,57	0
NSAPB B-33					*							5 vs 10	0,68	0
ABCSG 6a					*							5 vs 8	0,62	0
Studien mit erweiterter AI-Th. nach 5 Jahren endokrin inkl. AI														
DATA			*									6 vs 9	0,79	100
NSABP B-42					*							5 vs 10	0,85	100
MA.17R										§		10 vs 15	0,66	100
Studien bzgl. optimaler Dauer in Jahr 5-10														
BOOG 2006-05 IDEAL					*							7,5 vs 10	0,92	88
ABCSG 16					*							7 vs 10	1,007	49

Braun: Tamoxifen,

Grün: Tamoxifen oder AI,

Blau: AI

Gestreift: Zeit der
randomisierten
Intervention vs keine
Therapie od. Plazebo,

*: Randomisierungs-
zeitpunkt,

§ : MA17R nach 5 Jahren
AI mit /ohne Tam zuvor

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

START

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002 – 2019:**

**Dall / Harbeck / Jackisch / Janni / Loibl / Lux/
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Schmidt /
Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomayer /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**

- **Version 2020:**

Fehm / Stickeler

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

- Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugt
- HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie
- HR+/HER2- mit „hohem Risiko“
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime)
 - Anschließend endokrine Therapie
- HER2+
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT)
 - Sequentielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Th.
 - Anthrazyklin-freies, Platin-haltige Regime
 - Anthrazyklin-freies, Taxan-haltige Regime
- Triple-negativ (TNBC)
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)
 - Dosisdichte sequentielle A/T-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata)
 - Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie

++

+

++

++

++

++

+

+

+

++

+

Adjuvante Chemotherapie: TNBC

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Indikation zur Chemotherapie bei nodalnegativer Erkrankung

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	-

Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)	1a	A	++
■ Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)	1a	A	+
■ „Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert	1b	B	+/-
■ Wenn Anthrazykline nicht gegeben werden können			
■ Docetaxel plus Cyclophosphamid	1b	B	+
■ Paclitaxel mono wöchentlich	1b	B	+/-
■ CMF	1a	A	+/-
■ Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie	1b	B	-

Gray R et al., Lancet 2019

Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG)

Increasing the dose-density of adjuvant chemotherapy: an EBCTCG meta-analysis

Same chemotherapy drugs and doses (**n = 10,004**)

Recurrence-free survival: 10-y Gain 4.3% (95%-C.I. 2.2 – 6.5)

(RR = 0.83; 95%-C.I. 0.76 – 0.91; $p < 0.0001$)

Overall survival: 10-y Gain 2.8% (95%-C.I. 0.8 – 4.8)

(RR = 0.86; 95%-C.I. 0.77 – 0.96; $p = 0.0054$)

ER negative: **10-y Gain 4.7%** (95%-C.I. 2.3 – 7.1)

ER positive: **10-y Gain 3.1%** (95%-C.I. 1.5 – 4.7)

Empfohlene dosis-dichte und / oder dosis-eskalierte, sequentielle adjuvante Chemotherapie*

Oxford
LoE GR AGO

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$

1b	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	B	++

Dosis-dichtes und dosis-eskaliertes Regime ($N \geq 4+$)

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2500} \text{ q2w}$

1b	A	++
----	---	----

* G-CSF obligat

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

*Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Oxford		
LoE	GR	AGO

Anthrazyklin-/ taxan-basierte Regime

■ *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12		2b	B	++
■ AC q3w x 4 → Pac q1w x 12		1b	A	++
■ AC → D qw3	A ₆₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	A	+
■ *EC → D qw3	E ₉₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	B	+
■ DAC	D ₇₅ A ₅₀ C q3w x 6	1b	A	+

Anthrazyklin-freie Regime

■ DC entspricht EC → D	D ₇₅ C ₆₀₀ x 6	1b	B	+
■ DC >> 4 x AC	D ₇₅ C ₆₀₀ x 4	1b	B	+
■ Pac mono	P ₈₀ q1w x 12	1b	B	+/-
■ CMF		1a	A	+/-

Taxan-freie Schemata (bei pN0)

■ FE ₁₀₀ C x 6	F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ x 6	2b ^(a)	B	+
---------------------------	--	-------------------	---	---

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	+/-
1a^a	A	-
1a^a	A	+
5	D	+
1b	A	--

- **Capecitabine-haltige Therapie bei TNBC**
 - **generell**
 - **postneoadjuvant bei non-pCR***
- **Platin-haltige adjuvante Therapie bei TNBC**
- **Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC/AC-Pac**

*ohne Carboplatinvorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Van Mackelenbergh M et al., SABCS 2019, abstr. GS1-07

Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy

Meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials (n=15,457)

HR for DFS overall 0.952 (95%-C.I. 0.895-1.012, p=0.115)

X add. 0.888 (95%-C.I. 0.817-0.965, p=0.005)

X instead 1.035 (95%-C.I. 0.945-1.134, p=0.455)

HR for OS overall 0.892 (95%-C.I. 0.824-0.965, p=0.005)

X add. 0.837 (95%-C.I. 0.751-0.933, p=0.001)

X instead 0.957 (95%-C.I. 0.853-1.073, p=0.450)

Significance only for TNBC overall DFS 0.886 (95%-C.I. 0.789-0.994, p=0.040)

OS 0.828 (95%-C.I. 0.720-0.952, p=0.008)

X add.: DFS 0.818 (95%-C.I. 0.713-0.938, p=0.004)

OS 0.778 (95%-C.I. 0.657-0.921, p=0.004)

Adjuvante Therapie mit *Trastuzumab +/- Pertuzumab*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Trastuzumab + Pertuzumab

- pN+
- pN-

■ Trastuzumab bei nodal-negativer Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b ^a	B	+
1b ^a	B	+/-
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+/-

Aphinity-Trial - Update

Klinischer Benefit der dualen Blockade

HR (95%-KI) für IDFS			6-yr-IDFS rate		
Gruppe	Primäre Analyse (2017) *	Update (2019)**	Pertuzumab arm	Placebo arm	Absolute benefit 95%-KI
ITT	0,81 (0,66-1,00)	0,76 (0,64 -0,91)	90,6%	87,8%	2,8% (1,0-4,6)
N+	0,77 (0,62-0,96)	0,72 (0,59-0,87)	87,9%	83,4%	4,5% (1,9-7,1)
NO	1,13 (0,58-1,86)	1,02 (0,69-1,53)	95,0%	94,9%	0,1% (-2,0 -2,2)
HR pos	0,86 (0,56-1,13)	0,73 (0,59 – 0,92)	91,2%	88,2%	3,0% (0,8-5,2)
HR neg	0,76 (0,56-1,04)	0,83 (0,63-1,10)	89,5%	87,0%	2,5% (-0,7-5,6)

* FU: 45,5 Monate; ** FU: 74,1 Monate

OS difference after 74.1 mths of median follow-up did not reach statistical significance

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Beginn der Therapie

- **Simultan mit Taxanen**
- **Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie**
- **s.c. = i.v.**

Dauer

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1b	B	+
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	+
1b	A	-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Trastuzumab simultan mit

- Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC
- P q1w 12 x bei pT < 2 cm, pN0
- Docetaxel und Carboplatin

Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit

- Mit Paclitaxel q1w (oder Docetaxel q3w) nach EC /AC
- Mit Docetaxel + Carboplatin
- Mit Taxan dosis-dicht

Radiotherapie simultan zu Trastuzumab

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

1a	A	++
----	---	----

2b	B	+
----	---	---

1b	A	+
----	---	---

1b	B	++
----	---	----

1b	B	+
----	---	---

2b	B	+
----	---	---

2b	B	+
----	---	---

Adjuvante Therapie mit weiteren zielgerichteten Substanzen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Lapatinib**
 - (verzögerte adjuvante Therapie)
- **Lapatinib + Trastuzumab**
- **Neratinib* 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv)**
- **Bevacizumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b ^a	B	-
1b	B	-
1b ^a	B	-
1b	B	+
1b	B	--

*kombiniert mit endokriner Standardtherapie

Postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
HR positiv (pCR und non-pCR)		
1a	A	++
3b	C	+/-
HER2 positiv (bei pCR)		
2a	C	++
2b	C	+
HER2 positiv (bei non-pCR)		
1b	B	+
3b	B	+/-
2b	C	+/-
Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)		
1b	B	+

HR positiv (pCR und non-pCR)

- Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)
- Capecitabin (bei non-pCR)

HER2 positiv (bei pCR)

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (N+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

HER2 positiv (bei non-pCR)

- T-DM1
- Neratinib 1 Jahr* nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv)
- Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)

- Capecitabin (bis zu 8 Kurse)**

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

** Studienlage ohne platinbasierter Vortherapie

Biosimilars

Generelle Überlegungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Biosimilars, die in der Therapie (z.B. Trastuzumab) und Supportivtherapie des Mammakarzinoms (z.B. GCSF) eingesetzt werden, müssen vor dem Einsatz in der täglichen Routine den von den Zulassungsbehörden (EMA, FDA) geforderten Entwicklungs- und Zulassungsprozess erfolgreich durchlaufen haben.*

* Nach: Thill M et al. Einführung und Verwendung von biosimilaren Antikörpern in der Therapie des Mammakarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018;78(1):41-44

Lieblingsdia Nr.12

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

1. Postneoadjuvant Capecitabine bei triple negativ / non PCR / platinfreier NST
2. Dosisdichte Chemotherapie mit verbesserten DFS und OS bei HER2 negativem MammaCA
3. Adjuvante duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab bei pN1 indiziert

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002–2019:**

**Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fersis / Friedrich / Göhring /
Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux /
von Minckwitz /
Müller / Mundhenke / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Untch**

- **Version 2020:**

Jackisch / Schneeweiss

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugt
- HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie
- HR+/HER2- mit „hohem Risiko“
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime)
 - Anschließend endokrine Therapie
- HER2+
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NST)
 - Sequentielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Th.
 - Anthrazyklin-freies, Platin-haltige Regime
 - Anthrazyklin-freies, Taxan-haltige Regime
- Triple-negativ (TNBC)
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)
 - Dosisdichte sequentielle A/T-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata)
 - Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie

++

+

++

++

++

++

+

+

+

++

+

HER2+ frühes Mammakarzinom

Neo-/adjuvante und postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Adjuvante Therapie: niedriges Rezidivrisiko

Paclitaxel_{weekly x 12} + Trastuzumab¹

- Ältere oder fragile Patient
oder
- pT1, pN0

Adjuvante Therapie: hohes Rezidivrisiko

CHT + Trastuzumab + Pertuzumab²

- Nodal-positiv (pN+)
- Unabhängig vom ER-Status⁵

Neoadjuvante Therapie³

Trastuzumab + Pertuzumab

- Nodal-positiv (cN+/pN+)
- oder
- cT $\geq$ 2

Postneoadjuvante Therapie⁴

Trastuzumab +/- Pertuzumab
oder T-DM1

Bei pCR:

- Trastuzumab
- Trastuzumab + Pertuzumab
 - nodal-positiv vor NST
 - unabhängig von ER-status

Bei non-pCR:

- T-DM1

Gesamtdauer der anti-HER2-Therapie: 1 Jahr

1. Tolane SM, *et al.* J Clin Oncol April 2019; 2. von Minckwitz G, *et al.* N Engl J Med 2017; 377:122–131 (inkl. Suppl.); 3. Gianni L, *et al.* Lancet Oncol 2012;13:25–32;

4. von Minckwitz G, *et al.* N Engl J Med 2019; 380:617–628, 5. Piccart M, *et al.* SABCS 2019 (abs GS1-04)

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung	1b	A	
■ Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens stratifiziert wird)	1a	A	
■ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert	1b	A	
■ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen	1b	A	
■ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation	1b	A	
■ Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien	3b	C	
■ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen	1b	B	

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Inoperables Mammakarzinom**
- **Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung**
- **Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist**
- **Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1c	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	A	++

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	LoE ₀ x2001	CTS	GR	AGO
▪ Junges Alter	1a	B	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	1a	B	A	++
▪ Negativer Hormonrezeptorstatus	1a	B	A	++
▪ ER+ und negativer PgR-Status	2a	B	B	++
▪ Triple-negatives Mammakarzinom	1a	B	A	++
▪ Positiver HER2 Status	1a	B	A	++
▪ Nicht-lobuläre Histologie	1a	B	A	+
▪ Frühes klinisches Ansprechen	1b	B	A	+

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
■ Multigensignaturen	III	C	B	+/-
■ Ki-67	I	B	A	+
■ Tumor infiltrierende Lymphozyten*	I	B	B	+
■ <i>PIK3CA</i> Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom	I	B	B	+/-
■ <i>gBRCA</i>	II	B	B	+
■ Defizienz der homologen Rekombination	IV	C	C	+/-

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

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Regime und Schedules

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen***
- **Taxan gefolgt von Anthrazyklin**
- **Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)**
- **Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	+
1a	B	+
1b	B	+

Neoadjuvante systemische Therapie Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Mammasonographie**
- **Palpation**
- **Mammographie**
- **MRT**
- **PET(-CT)**
- **Clipmarkierung der Tumorregion**
- **Clipmarkierung des pN+**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+/-
5	D	++
3	C	+/-

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	B	++
2b	B	+/-

Neoadjuvante systemische Therapie

Vorgehen bei einem frühen Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

- Komplettierung der gesamten Chemotherapie
vor der Operation d.h. ≥ 18 Wochen Behandlung
- Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC beim
HR-positiven Mammakarzinom 8 statt 6 Zyklen
TAC erwägen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	C	+

Neoadjuvante systemische Therapie

Vorgehen bei fehlendem frühen Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Bei keiner Änderung:

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	++
2b	B	+
2b	B	+
1b	B	+

Bei Progression:

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

4	D	++
4	D	+/-

Axilläre Interventionen bei NST

Oxford		AGO
LoE	GR	
2b	B	++
2b	B	+/-

SLNE nach NST

SLNE vor NST

Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNE

cN-Status (vor NST)	pN-Status (vor NST)	N-Status (nach NST)	Axilläre Intervention (nach NST)			
cN0	pN0(sn)	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1b	B	+
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	ALND oder Axilla-RT	2b	B	+
cN0	Nicht erhoben (keine SLNE)	ypN0 (sn)	SLNE alleine	2b	B	++
		ypN1 _{mic} (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	+ +/-
		ypN1 (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	++ +/-
cN+	pN _{CNB} +	ycN0	SLNE alleine*	2b	B	+/-
			TAD (TLNE + SLNE)*	2b	B	+
			ALND*	2b	B	+
cN+	pN _{CNB} +	ycN+	ALND Axilla RT	2b 5	B D	++ -

NST=Neoadjuvante Systemtherapie; ALND=Axillary Lymph Node Dissection; SLNE=Sentinel Lymph Node Excision;
TAD=Targeted Axillary Dissection; TLNE=Targeted Lymph Node Excision; RT=Radiotherapie – *Studienbeteiligung empfohlen

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operationen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Prätherapeutische Clipmarkierung der Tumorregion	5	D	++
■ Adäquate Operation nach NST	2b	C	++
■ Mikroskopisch freie Absetzungsränder	2	B	++
■ Exzision innerhalb neuer Grenzen nach aktueller Bildgebung	2	B	+

Neoadjuvante systemische Therapie

Indikationen für Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Positive Absetzungsrän­der trotz mehrfacher Nachresektion**
- **Radiotherapie nicht durchführbar**
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
 - **Inflammatorisches Mam­makarzinom (bei pCR)**
 - **Multizentrisches Mam­makarzinom**
 - **cT4a-c Mam­makarzinom**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++
5	D	++
2b	C	+/-
2b	C	+/-
2b	B	+/-

Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Therapiebeginn

- Notwendige Therapieverzögerung führt nicht zu einer Prognoseverschlechterung (ggf. >4 Wochen)

2b B

Operation

- Nach Leukozyten-Nadir (2 bis 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus)

2b B ++

Radiotherapie innerhalb von 2–3 Monaten nach Operation

2b B ++

Neoadjuvante endokrine Therapie bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Postmenopausale Patienten	die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	2a	B	+
	Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen	1b	A	+
	Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)	1a ^a	B	+
	Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)	2b	B	+/-
■ Prämenopausale Patientinnen	die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	5	C	+
	Tamoxifen	2b	C	+
	Aromataseinhibitoren + LHRHa	1b	C	+/-
■ Simultane chemo-endokrine Therapie		1b	A	-
■ Prognostischer Score:				
	PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie	1b	B	+

^a Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.
Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)

Postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
HR positiv (pCR und non-pCR)		
1a	A	++
3b	C	+/-
HER2 positiv (bei pCR)		
2a	C	++
2b	C	+
HER2 positiv (bei non-pCR)		
1b	B	+
3b	B	+/-
2b	C	+/-
Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)		
1b	B	+

HR positiv (pCR und non-pCR)

- Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)
- Capecitabin (bei non-pCR)

HER2 positiv (bei pCR)

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (N+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

HER2 positiv (bei non-pCR)

- T-DM1
- Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv)
- Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)

- Capecitabin (bis zu 8 Kurse)**

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

** Studienlage ohne platinbasierter Vortherapie

Lieblingsdia NST

- Die neoadjuvante systemische Therapie stellt eine etablierte Behandlungsform für Karzinome mit einer Indikation für eine Chemotherapie dar.
- Das pathologische Ansprechen stellt eine wichtige prognostische Information dar
- Die operative Therapie der Brust nach Abschluss einer NST folgt den gleichen Kriterien wie bei primär operativem Vorgehen
- Die operativen Interventionen in der Axilla folgen einem komplexen Algorithmus (siehe Dia 16 in diesem Kapitel)
- Bei non-pCR bestehen für das HER2+, TNBC oder high-risk HR+ HER2- Karzinom die Möglichkeit der Prognoseverbesserung durch eine adaptierte postneoadjuvante Therapie
- Die endokrine postneoadjuvante Therapie orientiert sich nicht am pathologischen Ansprechen

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002 – 2019:**

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

- **Version 2020:**

Budach / Krug / Kühn

Vorbemerkung

- **Diese Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs basieren auf einer Konsensdiskussion zwischen Experten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**
- **Für technische Details zur Durchführung der Strahlentherapie verweisen wir auf die entsprechenden aktualisierten Leitlinien der DEGRO**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Bestrahlung der operierten Brust**
- **Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)**
- **Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)**
- **Bei Lebenserwartung <10 Jahre und pT1, pN0, R0, HR/PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	B	+
1a	B	+

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

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

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

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

Boostbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	++
2b	B	+
1a	A	++
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+

■ Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)

- Prämenopausal
- Postmenopausal, sofern >T1*, G3, HER2-positiv, tripel-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)

■ Techniken

- Perkutan (Photonen, Elektronen) als sequentieller Boost
- Multikatheter-Brachytherapie
- Perkutan als simultan integrierter Boost (bei normofraktionierter RT)
- Perkutan als simultan integrierter Boost (bei hypofraktionierter RT)
- Intraoperative Radiotherapie (als vorgezogener Boost)

* kontinuierliche Variable bzgl. Rezidiv

Boost vs no Boost: EORTC 22881-10882 Trial

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

(Median F/U 17.2 y)

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

(Median F/U 17.2 y)

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

Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Intraoperative Radiotherapie (niedriges Risiko)*

- Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)

- >50 Jahre
- >70 Jahre

1b	A	+/-
1b	A	+

■ Postoperative Teilbrustbestrahlung (niedriges Risiko)*

- Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie
- Intrakavitäre Ballontechnik
- Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5x6 Gy über 2 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (15x2,67 Gy über 3 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (10x3,8 Gy über 2 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (10x3,85 Gy über 1 Woche)

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

Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines

* nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, >50 J., kein extensives DCIS

Neue Daten zur Teilbrustbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

NSABP B-39/RTOG 0413 (Vicini FA et al. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2155-2164.)

- Randomisierte Phase III Äquivalenz-Studie, 4216 Pat., 2005-2013, DCIS oder invasives Karzinom ≤ 3 cm, 0-3 LK befallen, Alter >18 J.
- Randomisierung 50 Gy/25 Frakt. +/- Boost vs. APBI mit
 - 38,5 Gy/10 Frakt. in einer Woche (perkutan)
 - 34 Gy/10 Frakt. in einer Woche (Multikatheter- oder Single lumen-Brachytherapie)
- **“We observed an HR of 1.22 with a 90% CI of 0.94–1.58, which did not meet the equivalence criteria and favoured whole-breast irradiation. The 10-year cumulative incidence of IBTR was 3.9% (95% CI 3.1–5.0) in the whole-breast irradiation group and 4.6% (3.7–5.7) in the APBI group for an absolute difference of 0.7%.”**
- **“Significantly more evaluable patients in the APBI group had recurrence-free interval events than patients in the whole-breast irradiation group (figure 3). The 10-year point estimate of recurrence-free interval for the whole breast irradiation group was 93.4% (95% CI 92.1–94.6), and in the APBI group it was 91.8% (90.4–93.0; figure 3)”.**
- **“Our findings support whole-breast irradiation but the absolute outcome difference compared with APBI is small, so partial breast irradiation might also be an acceptable treatment for some patients. “**

Neue Daten zur Teilbrustbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

RAPID (Whelan TJ et al. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172.)

- Randomisierte Phase III Nicht-Unterlegenheitsstudie, 2135 Pat., 2006-2011, DCIS oder invasives Karzinom ≤ 3 cm, kein LK-Befall, Alter ≥ 40 J., kein ILC
- Randomisierung 42,56/16 Frakt. oder 50 Gy/25 Frakt. +/- Boost vs. APBI mit 38,5 Gy/10 Frakt. in einer Woche (perkutan)
- “In patients treated with **APBI**, the **5 year cumulative rate of IBTR was 2·3%** (95% CI 1·4–3·2) and the **8 year cumulative rate was 3·0%** (1·9–4·0). In patients treated with **whole breast irradiation**, the **5 year cumulative rate of IBTR was 1·7%** (0·9–2·5) and the **8 year cumulative rate was 2·8%** (1·8–3·9; figure 2). The HR for APBI versus whole breast irradiation was 1·27 (90% CI 0·84–1·91). Thus, **the upper bound of the estimated 90% CI did not exceed the non-inferiority margin of 2·02.**”
- “**Late radiation toxicity (grade ≥ 2 [...]) was more common in patients treated with APBI** (346 [32%] of 1070 patients) than whole breast irradiation (142 [13%] of 1065 patients; $p < 0·0001$). **Adverse cosmesis [...]** was more common in patients treated with APBI than in those treated by whole breast irradiation at 3 years (absolute difference, 11·3%, 95% CI 7·5–15·0), 5 years (16·5%, 12·5–20·4), and 7 years (17·7%, 12·9–22·3).”

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **>3 positive Lymphknoten**
- **1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)**
- **1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)**
- **T3 / T4**
 - **pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)**
- **R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)**
- **Bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko**

Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	+
5	D	+/-
1a	A	++
2b	B	+/-
1a	A	++
2b	B	++
1a	A	

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe nächste Folie Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT)

Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT) bei 1–3 axillären Lymphknotenmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Auf PMRT
kann verzichtet werden
LoE 3b B AGO +

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

Kyndi et al. 2009

PMRT
zu diskutieren
LoE 3b B AGO +/-

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

PMRT
empfohlen
LoE 3b B AGO +

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

Truong et al. 2005

<40 J. ODER
HER2 pos. ODER
Lymphovaskuläre Invasion

Shen H et al. 2015

G3 ODER
Lymphovaskuläre Invasion oder
triple-negativ

Verschiedene Publikationen

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

Boost bei PMRT

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand hat keinen Einfluss auf das brustkrebspezifische und Gesamtüberleben
- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand sollte nur bei nachgewiesener R1/R2-Situation ohne Möglichkeit einer Nachresektion erfolgen
- Reicht der Tumor nach Mastektomie (unter Mitnahme der Pectoralisfaszie) an den pectoralen Absetzungsrand heran und ist ein faszienüberschreitendes Tumorwachstum klinisch nicht zu erkennen, ist von einer R0-Situation auszugehen. Eine Boostbestrahlung ist nicht erforderlich

Oxford

LoE GR AGO

2a B

5 D ++

5 D ++

Radiotherapie der Axilla nach axillärer Dissektion oder negativem SN

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Tumorresiduen nach axillärer Dissektion
- Sentinel-Lymphknoten negativ
- Extrakapsuläres Tumorwachstum (ECS)
- Axilläre Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen
in regionalen Lymphknoten

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1b	B	--
2b	B	-
1b	B	--

Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten** ohne axilläre Dissektion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ erfüllt			
▪ Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV)	2b	B	++*
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt			
▪ Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	+++*
Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt oder ME und RT der Thoraxwand <u>nicht</u> geplant			
▪ Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	++
<u>>=3 pos. SLN</u>			
▪ Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	+

* = Study participation recommended

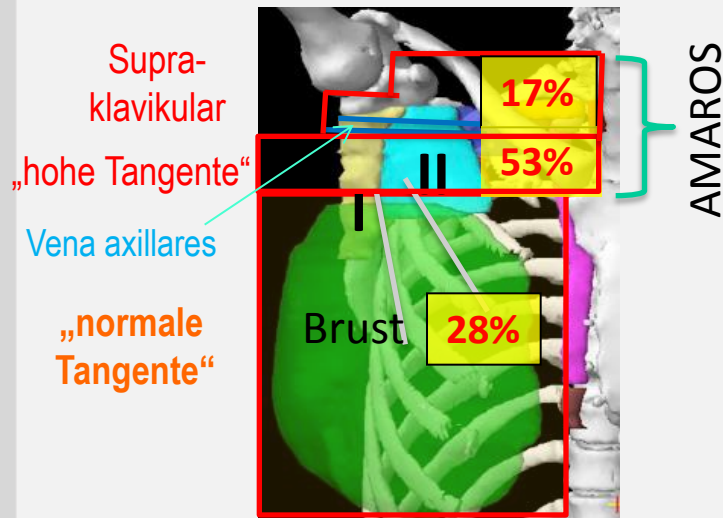
** = Makrometastasen

* = <T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SN, kein extrakapsuläres Wachstum, keine NACT

Dosis in den axillären LK-Leveln I + II bei verschiedenen RT-Techniken

ACOSOG Z0011 Studie
45% Mikrometastasen im exp. Arm

RT-Volumen
% der Patientinnen



LK Level 1	mittlere Dosis*	erfasstes Volumen**
AMAROS	>95%	>95%
hohe Tangente	86%	79%
normale Tangent	66%	51%
IMRT ⁺	29%	1%
LK-Level 2		
AMAROS	>95%	>95%
hohe Tangente	71%	51%
normale Tangent	44%	26%
IMRT ⁺	7%	0%

* bezogen auf die in der Brust verschriebenen Dosis

** mit der verschriebenen Dosis erfasstes Volumen

+ Lee et al. Medicine 2016 (3)

Daten von 228/856 Pat

Jagsi (2): "The results of Z0011 should not be extrapolated to patients who receive RT using partial-breast or prone techniques, in which substantially less of the axilla is included"

Radiotherapie (RT) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (SCG/ICG)

Oxford		
LoE	GR	AGO

RT der supra-/infraklavikulären Lymphregion

■ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten oder Befall im Level III oder der supra-/infraklavikulären Lymphknoten	1b	A	++
■ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten ¹ bei - zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER/PgR-negativ - prämenopausale Patientin und G2-3 oder ER/PgR-negativ	2a	B	+
■ pN0 und prämenopausal bei zentralen oder medialen Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ	2a	B	+/-

¹ = gilt nicht für Mikrometastasen

Radiotherapie (RT) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)</u>			
▪ pN0 und prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ	1b	B	+/-
▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten ¹ bei - zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER/PgR-negativ - prämenopausale Patientin und G2-3 oder ER/PgR-negativ	2a	B	+
▪ > = 4 befallene axilläre Lymphknoten bei G2-3 oder ER/PgR-negativ	2a	B	+
▪ befallene mammaria interna Lymphknoten	2a	B	+
▪ bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab	2b	A	--

¹ = gilt nicht für Mikrometastasen

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Konventionelle fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)
- Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40–43,5 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	+/-

Hypofraktionierte Radiotherapie der Thoraxwand und Lymphabflusswege

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Wang et al. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):352-360.

- Randomisierte Phase III Nicht-Unterlegenheits-Studie, 820 Pat., 2008-2016, alle T3/4 und/oder ≥ 4 befallene LK, Randomisierung 50 Gy/25 Frakt. vs. 43,5 Gy/15 Frakt.
- 98% 2D-geplante Radiotherapie, keine Radiotherapie der Mammaria interna-Lymphabflusswege
- “The 5-year cumulative incidence of locoregional recurrence was 8.3% (90% CI 5.8–10.7) in the hypo- fractionated radiotherapy group compared with 8.1% (90% CI 5.4–10.6) in the conventional fractionated radiotherapy group (absolute difference 0.2%, 90% CI –3.0 to 2.6; HR 1.10, 90% CI 0.72 to 1.69; figure 2).
- ”In conclusion, this study provides high-level evidence for the clinical use of hypofractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer. It can be recommended in clinical practice to patients who do not plan breast reconstruction and will not receive internal mammary node irradiation.”

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

(median follow-up 10.9 yrs)

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

* missing data on 40 patients

Poortmans et al. ECCO Amsterdam 2013

Radiotherapie nach NACT

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	Ja	ja	ja
cT1/2 cN1+*	ypT1+ o. ypN1 + (keine pCR)	ja	ja	ja
cT1/2 cN1+*	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle ¹	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein

Oxford LoE	GR	AGO
1a/1a/1a	A/A/A	++/++/++
1a/2b/2b	A/B/B	++/+/+
2b/2b/2b	B/B/B	+/+/+
2b/2b/2b	A/B/B	+/-/-

Lokal fortgeschritten: T3-4 oder cN2-N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko:

- pN0 prämenopausal hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 und ER/PgR-negativ)
- prätherapeutisch pN1a/ cN+* hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)

* = durch Stanzbiopsie gesichert

Molekulare Prädiktion für die Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- Ergebnisse von Genexpressionsprofilen sollen nicht für die Indikationsstellung der Radiotherapie herangezogen werden

2b	B	++
----	---	----

Simultane Kombination systemischer Therapien mit adjuvanter lokoregionärer Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Trastuzumab/Pertuzumab*	1a	A	++
■ T-DM1	1b	A	+
■ Tamoxifen	2b	B	+
■ Aromatasehemmer	2b	B	+
■ Checkpointinhibitoren	2b	C	+
■ Capecitabin	2b	B	+**

* Bei HER2-positiven Tumoren sollte eine simultane parasternale RT generell vermieden werden;
keine simultane Trastuzumab-/Pertuzumabtherapie bei parasternaler RT.

** bei hypofraktionierter RT bis ca. 40 Gy, Dosisreduktion von Capecitabin erwägen, Pat. mit
hohem Rezidivrisiko

Simultane Gabe von Capecitabin zur Lokoregionären Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Woodward et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):777-783

- Prospektive Phase II-Studie, 32 Pat. mit LABC, sim. def./neoadj. Radiochemotherapie, mediane Dosis 66 Gy
- “The first 9 patients analyzed [...] received CAP 825 mg/m² twice daily continuously beginning on the first day of RT. **Because of observed excess grade 3 toxicity the protocol was amended,** and subsequent patients received CAP only on RT days (5 days per week).”
- “Noncontinuous CAP dosing was much better tolerated than continuous dosing. **Thirteen of 26 patients (50%) had grade ≥3 and higher treatment-related dermatologic toxicity.** “

Alhanafy et al. Menoufia Medical Journal 2015, 28:325-332

- Randomisierte Phase II-Studie, 100 Pat., adj. Radiotherapie 40 Gy/15 Fraktionen +/- CAP 825 mg/m² Mo-Fr, LABC
- “ [...] **concurrent capecitabine was feasible with a high percent of patients (96%),** [...] only two out of 50 (4%) patients had capecitabine dose modification ...”.
- “**All early toxicities were GI/GII.** Radiation dermatitis had a peak incidence in the last few fractions of the radiation therapy and the week after radiotherapy; no treatment interruption was needed and the incidence was close in both groups”.
- Radiation dermatitis grade I 14% vs. 18%; grade 2 4% vs. 4%

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht
- Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden
- Es sollte empfohlen werden, nicht mehr zu rauchen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	
		++
		++

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement



Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

- **Version 2002–2019:**

Albert / Bauerfeind / Brunnert / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring / Hanf / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Lüftner / von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Oberhoff / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Souchon / Stickeler / Thomssen / Untch

- **Version 2020:**

Müller / Albert

Inhaltsverzeichnis

- **Leitlinien**
- **Toxizitätsbeurteilung**
- **Inzidenz von Nebenwirkungen
(nach Fachinformationen; MedDRA-Standard)**
- **Nebenwirkungen nach Organsystemen**
 - Inzidenz, Prävention, Therapie
- **Substanzspezifische Nebenwirkungen**
 - Zielgerichtete Substanzen
- **Andere Fragestellungen**
 - Schmerztherapie, Palliative Care

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Leitlinien - Umfeld

Leitlinien – Umfeld

Nationale und internationale spezifische Leitlinien befassen sich mit verschiedenen Aspekten der evidenzbasierten supportiven Therapie von Karzinompatientinnen und -patienten

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden derartige (bes. deutsche) Leitlinienwerke genannt

Hier soll insbesondere auf die Aspekte Wert gelegt werden, die Brustkrebspatientinnen betreffen:

- **S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen**
Langversion 1.2 – November 2019 AWMF-Registernummer: 032/054OL

- **Toxizitätsbeurteilung**
 - **Akute Toxizität (NCI-CTCAE)**
 - **Langzeittoxizität (ICPC, ICD-GM)**

Toxizitäts-Beurteilung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Akute Toxizität (nach WHO¹ oder NCI-CTC²)

Akute Toxizität nach jedem Therapiezyklus abfragen und dokumentieren

LoE 5 D AGO ++

Grad

0 keine

1 mild

2 mäßig

3 ausgeprägt

4 lebensbedrohlich

5 therapiebedingter Tod

Notwendige Informationen

Beteiligte Organe

Art der Toxizität

Zeitintervall nach Behandlung

Effekt auf den Allgemeinstatus

Behandlungsnotwendigkeit

Erreichen einer Verbesserung

Langzeittoxizität (=Sekundärerkrankungen nach Tumorthherapie)

Langzeitnachsorge und regelmäßige Dokumentation

(symptomorientiert nach ICPC³ oder diagnoseorientiert nach ICD-10-GM⁴)

LoE 5 D AGO ++

Akute Toxizität (NCI CTCAE vs 5.0, 2017)

(Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Grad 1**
Mild; asymptomatisch oder wenig symptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; eine Intervention ist nicht indiziert.
- **Grad 2**
Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention notwendig; Beeinträchtigung des täglichen Lebens (wie Einkauf, Essenszubereitung etc. (*limiting age-appropriate instrumental ADL)).**
- **Grad 3**
Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht akut lebensbedrohlich; Klinikaufenthalt oder Verlängerung des Klinik-Aufenthaltes; physisch „außer Gefecht gesetzt“ (*limiting self care ADL*).**
- **Grade 4**
Lebensbedrohliche Folgen; eine Intervention ist dringend notwendig
- **Grad 5**
Nebenwirkungsbedingter Tod

Activities of Daily Living (ADL)

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

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

■ Nebenwirkungshäufigkeiten (nach Angaben in den Fachinformationen gemäß MedDRA*)

* MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Systemorganklasse											
Substanz	Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkrank- ungen	Stoffwechsel- und Ernährungs.-Stör.	Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems	Augenerkrank.	Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths	Herzkrankungen	Gefäßerkrank.
Alkylantien												
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3
Antimetabolite												
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2
5-Fluorouracil*	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3
Capecitabin	4	3 (Lipom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-:	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline / Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
Liposom. Doxorubicin	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4
PEG-lipos. Doxorubicin	4	-	4	-	-	5	-	4	4	-	4	-
Mitoxantron	5	3	5	3	-	4	-	4	3	3	4	3
Taxane												
Paclitaxel	5	1	5	5	-	1	1	5	1	1	4	5
nab-Paclitaxel	4	-	5	3	-	5	4	5	4	4	4	4
Docetaxel	5	-	5	5	-	5	-	5	-	-	4	4
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin IV (PO)	5(5)	-	-(5)	2(-)	-	-	-(5)	-(5)	-(4)	-	2(3)	3(4)
Eribulin	4	-	4	-	-:	5	4	5	4	4	4	4

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Systemorganklasse										Besonderheiten
Substanz	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI.-Traktes (Übelk./Erbrechen)	Leber- und Gallenerkrankungen	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus.-, Bindegew.-u.Knochenkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang.-, Wochenbett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechtsorgane u. Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.	
Alkylantien											
Cyclophosphamid	2	4	4	5	-	5	-	4	5	-	Hyponatriämie
Antimetabolite											
Methotrexat	4	5	5	4	3	3	-	3	1	-	Mukositis, Risiko "third space"-Toxizität
5-Fluorouracil	5	5	3	5	-	-	-	-	5	-	Risiko DPD-Mangel: leicht 5%, schwer 0,1%; Diarrhoe, Herz
Capecitabin	4	5	4	5	4	3	-	3	5	-	Hand-Fuß-.Syndrom (HFS), Risiko DPD-Mangel; Herz
Gemcitabin	5	5	5	5	4	5	-	-	5	-	Flu-like Symptome, Ödeme, Herz
Platin-Komplexe											
Cisplatin	4	5	4	4	-	5	-	3	5	-	Nierentoxizität, Ototoxizität, CIPN
Carboplatin	4	5	-	4	4	4	-	-	4	-	Kolitis, (Nierentox.)
Anthrazykline / Anthrachinone											
Epi-/Doxorubicin	2	5	-	5	1	4	-	1	5	-	Kardiotoxizität (CHF), sek. Malignome, Paravast
Lipo. Doxorubicin	4	5	4	5	4	3	-	(4)	5	-	
PEG-lipo. Doxo.	4	5	-	5	4	-	-	4	5	-	Palmares und plantares Erythem (PPE)
Mitoxantron	4	5	3	5	-	3	-	3	4	-	Sek. AML, Kardiomyopathie
Taxane											
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-	Periphere Neuropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien
nab-Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-	Periphere Neuropathie (CIPN)
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-	Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie
Andere Spindelgifte											
Vinorelbin IV (PO)	3(4)	2 (5)	5(4)	2(5)	-(4)	2(4)	-	-	-	-	Phlebitis, GI-Tox (PO), CIPN
Eribulin	5	5	4	5	5	4	-	-	5	-	Obstipation, CIPN

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Endokrine Therapie – Toxizitäten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Substanz												Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkran- kungen	Stoffwechsel- und Ernährungs-Stör.	Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems	Augenerkrank.	Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths	Herzkrankungen	Gefäßerkrank. (inkl. Hitzewall.)
SERM																							
Tamoxifen												-	3	4	-	3	5	-	4	4	-	-	4
AI																							
Anastrozol												-	-	-	-	-	4	5	5	4	-	4	5
Exemestan														4			4	5	4				5
Letrozol												3	-	3	-	-	5	4	4	3	-	3	5
SERD																							
Fulvestrant												4	-	3	4	-	4	-	4	-	-	-	4
Substanz	Erkr. d. Atemwege, Thorax, Mediastin.	Erkrankungen des Gastrointestinaltr.	Leber- und Gallen- erkrankungen	Erkr. Haut u. Unterhautgewebes	Skelettmus.-, Binde- gew.-u. Knochenerk.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochen- bett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechts- organe / Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Besch. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.	Besonderheiten												
SERM																							
Tamoxifen	3	5	4	5	4	-	-	5	5	1	Hitzewallungen, selten: EndometriumCa (>55 J.); Thrombose												
AI																							
Anastrozol	-	5	4	5	5	-	-	5	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition												
Exemestan		5		5	5				5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition												
Letrozol	3	4	3	5	5	3	-	4	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition												
SERD																							
Fulvestrant	-	5	5	4	4	4	-	3	5	-	Hitzewallungen												

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten ($\geq 1/1.000$ bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100); 4. Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10); 5. Sehr häufig ($\geq 1/10$).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

1. Infektionen u. parasitäre Erkrankungen

- Allgemeine Infektionsprophylaxe
- Hepatitis B-Screening

Allgemeine Infektionsprophylaxe

NB nur selten für solide Tumoren wie MaCa anwendbar

ASCO Practice Guideline „Antimicrobial Prophylaxis...“ 2018

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren/Umgebungen**
- **Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten**
- **Prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten*
(z.B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit:**
 - **Antibiotika**
 - **Antimykotika (Triazol-Antimykotika)**
 - **Virostatika bei soliden Tumoren**
 - **Granulopoese-stimulierende Faktoren**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	5	D	+
	1a	B	-
	1a	A	++
	1a	B	+/-
	5	D	-
	1a	A	++

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Hepatitis B-Screening vor Beginn einer Chemotherapie (HBsAG, anti-HBC)**

2c	B	+
----	---	---

Bei Reaktivierung bzw. bei positiver Serologie

- **Unterbrechung der Chemotherapie**
- **Prophylaktische Therapie mit Virustatika bei Nachweis von HBV-DNA (entsprechend AGIHO/DGHO – Empfehlungen)**

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

1b	A	++
----	---	----

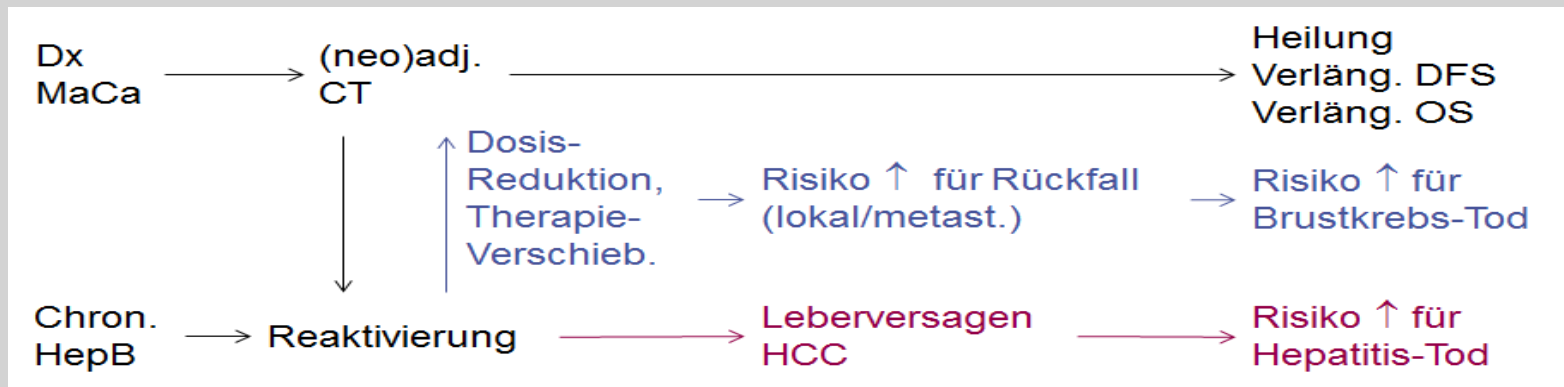
- **Hepatitis C-Screening vor Beginn einer Chemotherapie**

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

Interaktion Hepatitis und Tumorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



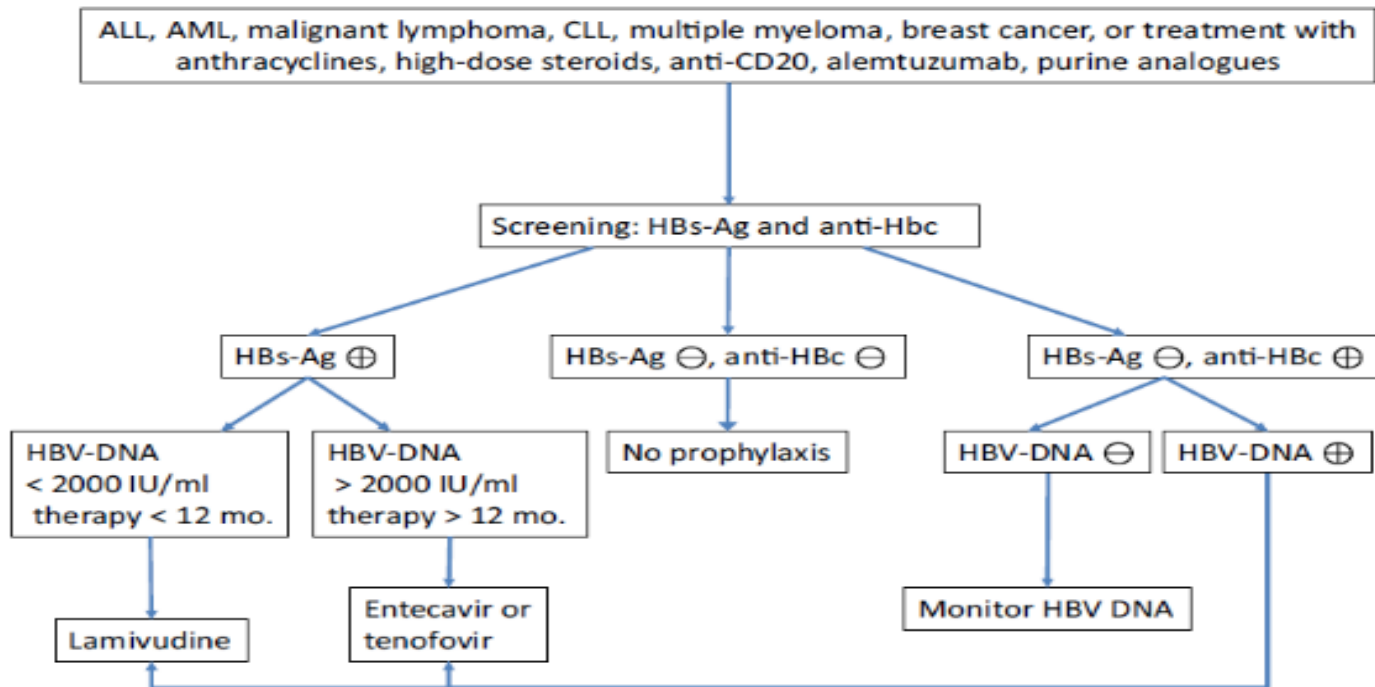
„Number needed to screen“ in Deutschland:

Prävalenz 0,5%-1% (allg. Bev.):	100 bis 200
Prävalenz 3,6% (Migranten):	28

AGIHO / DGHO – Empfehlungen zum Hepatitis B-Screening in der Onkologie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Internationale Screening Empfehlungen – Hepatitis B

Recommendations of Various Authoritative Bodies Regarding Screening for Hepatitis B to Mitigate the Risk of HBV Reactivation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Organization	Recommendation	Tests to Be Done
Centers for Disease Control and Prevention	Persons needing immunosuppressive therapy, including chemotherapy, immunosuppression related to organ transplantation, and immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Academy of Dermatology	Hepatitis B reactivation after treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been reported; in the appropriate clinical setting, patients should be screened for hepatitis B infection.	Not stated
American Association for the Study of Liver Diseases	All patients before beginning immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc
Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg. Patients who are going to receive biologic agents such as anti-CD20 or anti-tumor necrosis factor- α should be screened for anti-HBc.	HBsAg, anti-HBc
European Association for the Study of the Liver	All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be screened.	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology	Physicians may consider screening patients belonging to groups at heightened risk for chronic HBV infection or if highly immunosuppressive therapy is recommended.	Consider HBsAg, consider anti-HBc
US Preventive Services Task Force	Screen persons who are immunosuppressed.	HBsAg

Di Bisceglie AM et al. Hepatology. 2015 Feb;61(2):703-11.

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

2. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sekundäre Malignome I

Oxford
LoE GR

- Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten
- Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2–0,4 % innerhalb von 10–15 Jahren
- Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2–1,7 % innerhalb von 8–10 Jahren
- PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0,5–1%
- Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2–0,4 %
- Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (bei Therapiebeginn ab 55. Lj.)

2a

2a

2a

2b

2b

2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford
LoE

- Eine Radiotherapie (PMRT, BET) kann das Risiko für ein ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (10–15/10.000) (Auftreten 5–10 Jahre nach PMRT)
 - Erhöhtes Risiko besonders für Raucher
 - Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)

1a

2b

2c

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie
- Neutropenie
- Febrile Neutropenie

Anämie – Indikationen für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Indiziert bei asymptomatischer Anämie
- Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CT-induzierter Anämie
 - Adjuvante Situation
 - Neoadjuvante/metastasierte Situation
 - Bei dosisdichter/dosiseskalierter CT (iddETC)
- Therapie beginnt bei Hb-Werten < 10g/dl
- Ziel-Hb 11–12 g/dL
- Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Intervall, Gesamtüberleben)
- ESF erhöht das Risiko von thromboembolischen Komplikationen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	-
1a	A	+
1b	A	+
1a	A	+/-
1b	A	+
1a	A	+
1a	B	--
1a	A	

Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemia Patients with Metastatic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

N=2.098 Pat., Hb <11g/dl; non inferiority study.

Prespecified upper non inferiority margin = 1.15

	PFS (median)		OS (median)	ORR	RBC transfusions	TVE
Epo	Invest.* 7,4 Mon	IRC** 7,6 Mon	17,2 Mon	50%	5,8%	2,8%
BSC	7,4 Mon.	7,6 Mon.	17,4 Mon	51%	11,4%	1,4%
	HR: 1,09	HR: 1,02	HR: 1,06	OR: 0,95	p<.001	p=.04
	Upper CI: 1,20	Upper CI: 1,146				

* Investigator determined

** Independent review committee

J Clin Oncol 2016 (34): 1197-1209

Praktischer Umgang mit ESF

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Epoetin α und Darbepoetin sind äquieffektiv**
- **Dosierungen:**
 - **Epoetin α : 150 IU/kg 3 x wöchentlich s.c. oder 40.000 IU 1 x / Woche s.c. oder 80.000 IU alle 2 Wochen s.c. oder 120.000 IU alle 3 Wochen s.c.**
 - **Epoetin β : 30.000 IE 1x /Woche s.c.**
 - **Darbepoetin: 2,25 μ g/kg s.c. wöchentlich oder 500 μ g s.c. alle 3 Wochen**
- **Hb-Messungen wöchentlich**
 - **Dosisreduktion bei Hb-Anstieg > 1 g/dl innerhalb von 2 Wo.**
 - **Dosissteigerung bei Hb-Anstieg < 1 g/dl innerhalb von 4–6 Wo.**
- **Bei FED (“funktioneller Eisenmangel”) Eisensubstitution präferentiell i.v.**
- **Abbruch der ESF-Gabe bei ausbleibenden Hb-Anstieg nach 9 Wo.**

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FNP)**
 - Bei Risiko für FNP 10–20 %
 - Im Falle zusätzlicher individueller Risiken
 - Bei FNP-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)
- **Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FNP oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)**
- **Therapeutischer Nutzen bei FNP**
- **Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie**
 - Pegfilgrastim Tag 2
 - Lipegfilgrastim Tag 2
 - Filgrastim/Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl > 2–3 x 10⁹

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
3b	C	+
1a	A	++
1b	A	++
1a	A	+/-
1b	A	++
1b	A	++
1b	A	++

Management der febrilen Neutropenie

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)
der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) www.dgho-infektionen.de

Definition (orale Temp. $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oder zwei konsekutive Messungen $> 38^{\circ}\text{C}$ über 2 h in einer Patientin mit einem ANC $< 500\text{ cells/mm}^3$ oder erwarteter Abfall $< 500\text{ cells/mm}^3$)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Tägliche Kontrollen	5	D	++
▪ Hospitalisierung von Hochrisikopatienten	1b	A	++
▪ Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich	1b	A	+
▪ Differentialblutbild	5	D	++
▪ Blutkulturen	5	D	++
▪ Bildgebung der Lunge	3	C	++
▪ Sofortige empirische antibiot. Therapie	1a	A	++
▪ Empirische antimykotische Therapie nach 4–7d bei keiner Besserung unter der antibiotischen Therapie	1b	A	++
▪ G-CSF als therapeutische Maßnahme	2b	B	+/-

Empirische Antibiotikatherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Die Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie unterliegen einem infektionsbiologisch bedingten Wechsel und bedürfen der beständigen fachkundigen Anpassung.

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) www.dgho-infektionen.de gibt aktuelle Hinweise.

EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Risk Assessment

Step 1: Assess frequency of FN associated with the planned chemotherapy regimen

FN risk $\geq 20\%$

FN risk 10-20%

FN risk $< 10\%$

Step 2: Assess factors that may increase the risk of FN:

High risk:

Age > 65 years

Increased risk:

(level I and II evidence)

Advanced disease

History of prior FN

No antibiotic prophylaxis

Other Factors:

(level III and IV evidence)

Poor performance (ECOG > 1)

Female gender

Haemoglobin < 12 g/dL

Liver, renal or cardiovascular disease

Nutritional status

Reassess at each cycle

Step 3: Define the patient's overall FN risk for planned chemotherapy regimen

Overall FN risk $\geq 20\%$

Overall FN risk $< 20\%$

Prophylactic G-CSF recommended

G-CSF prophylaxis not indicated

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

4. Endokrine Erkrankungen

Therapie-assoziierte Amenorrhoe (CRA, CIA, TIA)

Oxford
LoE

- Eine CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein (abhängig vom Alter der Pat. und der Art der Chemotherapie) 2b
- Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer 2b
- CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität 5
- Eine adjuvante endokrine Therapie mit einem GnRHa induziert eine reversible Amenorrhoe, und verschiebt eine Konzeption in eine weniger fertile Phase 5
- Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert 2b
- CRA ist mit einer verbesserten Prognose (DFS/OS) assoziiert 1b

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

5. Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Fatigue
- Kognitive Störungen
- Schlafstörungen

(Therapie assoziierte) Depression

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Depressive Episoden bei 20–30% der Mammakarzinompatientinnen**
- **Psychosoziale Interventionen verbessern Depression, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität**
- **Antidepressiva können Depression bei Brustkrebspatientinnen verbessern**
- **Körperliches Training kann Depression bei Brustkrebspatientinnen verhindern**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	2a	B	
	1b	A	
	1b	A	
	2b	B	+

(Therapie assoziierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

(Therapie-assoziierte) Kognitive Störungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Therapiebedingte kognitive Störungen
(sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75%)**
- **Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern**
- **Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen
mit Krebs verbessern**
- **Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive Störungen
beobachtet (insbes. Wortgedächtnis)**

Oxford	
LoE	GR
2a	B
2b	B
3a	C
1a	B

(Therapie assoziierte) Schlafstörungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinompatientinnen während und nach Therapie beschrieben (20–70%)**
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	
1b	A	++

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

6. Erkrankungen des Nervensystems

- Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

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

Unklar:

- **Andere genetische Faktoren (SNP, Mutationen)**

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie

– Prävention –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Nicht-medikamentöse Prävention

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe)
- Kühlhandschuhe und Kühlstrümpfe
- Elektro-Akupunktur

Medikamentöse Prävention

- Venlafaxin
- Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.
- Alpha-Liponsäure, Amifostin, Amitriptylin,
Acetyl-L-Carnitin, Carbamazepin, Elektrolytlösungen, Glutathion,
Goshajinkigan (GJG), Oxcarbazepin, Vitamin B, Vitamin E oder andere
Substanzen¹

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
2b	B	+
2b ^a	B	+/-
1b	B	-
2a	C	+/-
5	D	+/-
1b	A	-

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie

– Therapie –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Nicht-medikamentöse Therapie

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Physiotherapie / physikalische Therapie
- Akupunktur

Medikamentöse Therapie

- Menthol lokal (1%), Capsaicin/Lidocain lokal
- Baclofen/Amitryptilin/Ketamin-Creme
- Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN
- Opioide zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN
- Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.
- Venlafaxin
- Gabapentin, Pregabalin
- Amitryptilin/ Nortriptylin, Imipramin/Desipramin
- Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	C	+
5	D	+
2b	B	+
5	D	+
2b	B	+
1b	B	+
5	D	+
5	D	+/-
5	D	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m ² kum. Dosis)	2b	B	
▪ Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin	1b	B	
▪ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität ▪ Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus	2b	B	
Überwachung der Herzfunktion:			
▪ Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)	3b	C	+
▪ Troponin I als Marker für Kardiotoxizität	2b	B	+/-
▪ Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie	2a	B	+/-

Trastuzumab Adjuvant

Überwachung hinsichtlich CHF

Oxford LoE: 5

GR: D

AGO: ++

Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

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



**Bestimmung
der LVEF**

Während und nach der Trastuzumab-Therapie

Regelmäßige Dokumentation von

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



LVEF alle 3 Monate

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Kardiale Toxizität

- Trastuzumab simultan zur Radiotherapie
- Trastuzumab simultan zu Epirubicin
- Trastuzumab simultan zu Doxorubicin
- Anthrazykline simultan zur Radiotherapie

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

- Tamoxifen simultan zu Radiotherapie
- Chemotherapie simultan zu Radiotherapie

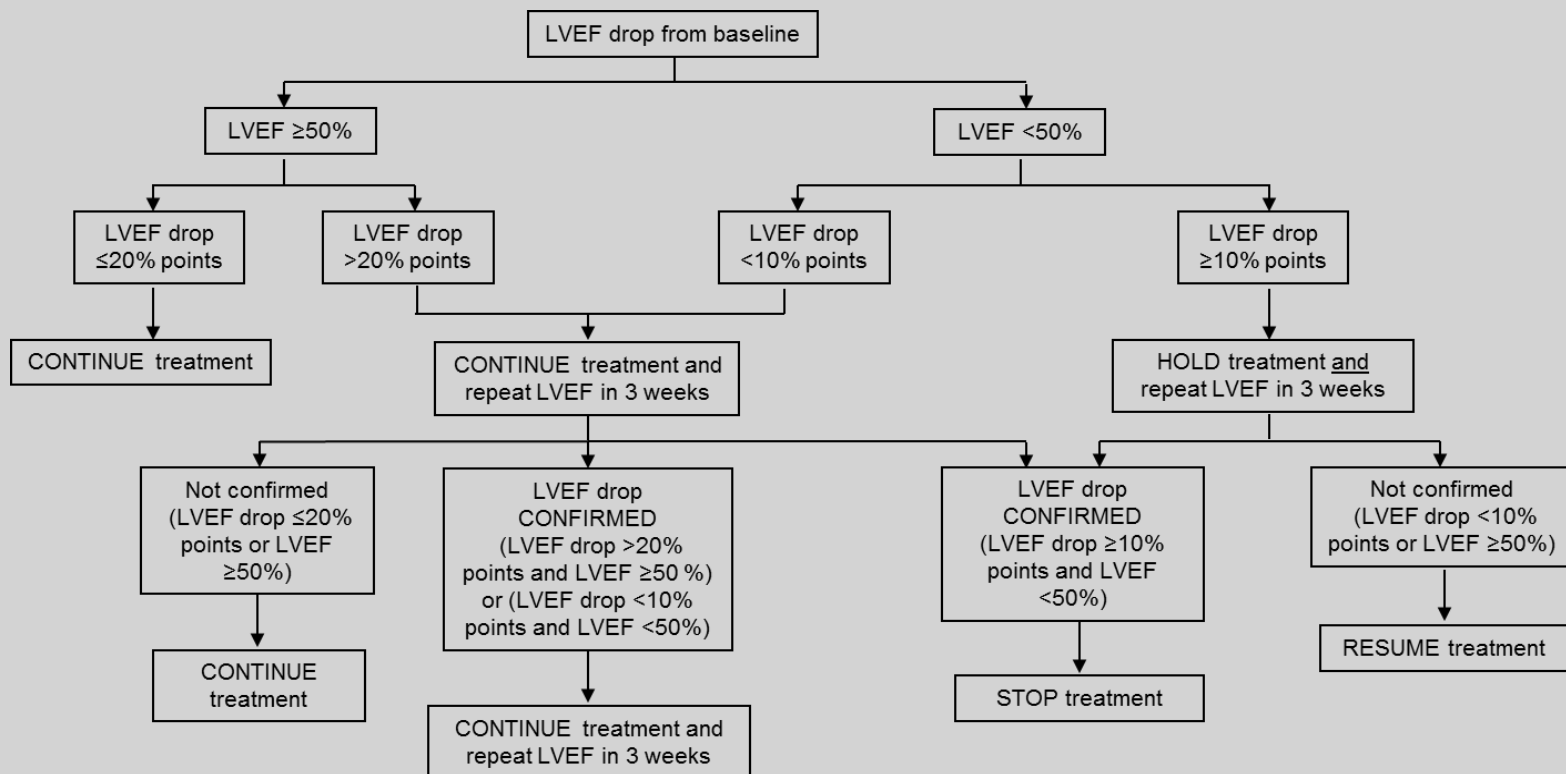
Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	-
2c	C	-
3	C	+/-
1b	B	-

Nebenwirkungen Trastuzumab/Pertuzumab

Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Nausea, Emesis (Übelkeit, Erbrechen)
- Mukositis
 - Stomatitis (Evrolimus)
- Diarrhoe
- Obstipation

Antiemetische Therapie

<http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines> www.onkosupport.de
<https://www.mascc.org>

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Abschätzen des emetogenen Potenzials des jeweiligen Chemotherapie-Protokolls	5	D	++
▪ Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten	1b	A	++
▪ Dexamethason	1a	A	++
▪ 5-HT ₃ -Antagonisten	1b	A	++
▪ Feste Kombination mehrerer Substanzen	1b	A	++
▪ Reserveantiemetika (Rescue Medication)			
▪ Olanzapin	1b	A	+
▪ Levomepromazin, Benzodiazepine	3b	C	+
▪ Cannabinoide, Ingwer			

Antiemetische Therapie

<https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS				
High Non-AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁ +/- OLZ*
High AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁ +/- OLZ*
Carboplatin	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁
Moderate (other than carboplatin)	5-HT ₃	+	DEX		
Low	5-HT ₃	or	DEX	or	DOP
Minimal	No routine prophylaxis				
5-HT ₃ = serotonin ₃ receptor antagonist		DEX = DEXAMETHASONE		NK ₁ = neurokinin ₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)	
				OLZ = OLANZAPINE	
				DOP = dopamine receptor antagonist	

NOTE: If the NK₁ receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃ receptor antagonist.

* OLZ: Olanzapine may be added particularly if nausea is a concern.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

Antiemetische Therapie

<https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

DELAYED Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	DEX or (if APR 125mg for acute: (MCP + DEX) or (APR + DEX)) +/- OLZ*
High AC	NONE or (if APR 125mg for acute: DEX or APR) +/- OLZ*
Carboplatin	NONE or (if APR 125mg for acute: APR)
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide	DEX can be considered
Moderate (other)	No routine prophylaxis
Low and Minimal	No routine prophylaxis

DEX = DEXAMETHASONE

MCP = METOCLOPRAMIDE

APR = APREPITANT

OLZ = OLANZAPINE

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible



MASCC
WWW.MASCC.ORG

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Supportive Therapie

Antiemetika

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Potenzial
Serotonin-antagonisten	Ondansetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	8 mg i.v., 2 x 4-8 mg p.o. 5 mg i.v., 5 mg p.o. 1-3 mg i.v. 0, 25 mg i.v.	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Flushsymptomatik Transaminasenanstieg Darmatonie in hoher Dosierung	sehr hoch
NK1-Antagonisten	Aprepitant Fosaprepitant Rolapitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Cytochrom-P-450- Aktivierung mit Dosis-reduktion von Dexamethason (2 x 8 mg). Keine Kombination mit Astemizol, Terfenadin, Cisaprid	sehr hoch
Dopamin-antagonisten/ substituierte Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	bis zu 120 mg/24h als Dauerinfusion od. als Tropfen bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesien (Antidot:Biperiden) Angstreaktion, Depressionen, Diarrhoe	hoch
Oxazapine	Olanzepin	10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4	Sedation, Gewichtszunahme	hoch
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, Senkung der Krampfschwelle, transiente Leberwerterhöhung	mäßig
Corticosteroide	Dexamethason Prednisolon	8-20 mg i.v. 1-3 x/d 100-250 mg i.v. 1-3 x/d	Blutzuckerentgleisung, psychotische Reaktionen, Flush, Blutdruckanstieg	mäßig
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	bis zu 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, Atemdepression	gering
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	fixe Kombinations partner (oral)	NE 300 mg PA 0,5 mg		sehr hoch

Mukositis Prävention

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL): „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b		++

- Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Krebsbehandlungen mit einem Risiko für OM erfolgen

Diese besteht aus

1. Patientinnenseitig
 - regelmässige Mundspülung (H₂O, NaCl)
 - Weiche Zahnbürste
 - Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten
 - Vermeidung von Noxen (Alkohol, Tabak, scharfe Speisen, säurehaltige Lebensmittel)
 - Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen
2. Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt
3. Engmaschige klinische Kontrolle

Keine Evidenz besteht für folgende Substanzen: Allopurinol, Capsaicin, Glutamin, Honig, Kamille, Kamillosan, Kaugummi, Kefir, Methadon, Nystatin, Pentoxiphyllin, Polividon Jod, Vitamine A/E/Kombinationen

Prophylaxe der Everolimus-bedingten Stomatitis durch Cortison-basierte Mundspülung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Studiendesign: einarmige Phase II-Studie**
- **Kohorte: 92 Pat. behandelt mit Everolimus und Exemestane**
- **Schedule: 10 ml Dexamethason (15mg/5ml Lösung) 4 x täglich über 8-12 Wochen***
- **Ergebnisse: all-grade Inzidenz der Stomatitis 27% (13 Wochen Exposition) mit 9% $\geq$ Grad 2 Events**

* alternativ Hydrocortison: Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5 % mit Lidocainhydrochlorid und Dexpanthenol (Arzneibuchrezeptur NRF 7.14.)

Rugo et al., Lancet Oncol 2017, Jones et al. Oncologist 2019

Mukositis

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Desinfizierende / entzündungshemmende Maßnahmen:**
Mundspülung mit Kamille- oder Salbeitee bzw. Kamillenextrakt, äther. Öle, Iod-Polyvidon , Hexetidin.
Pinselfungen mit Kristallviolett-Lösung 0,5% (Rezeptur) oder Myrrhentinktur, H. Mometasonfuroat + Propylenglykol
- **Schleimhautschützende Maßnahmen (während / nach Zytostatikaapplikation):**
Lutschen von Eiswürfeln (bes. geeignet: Ananassaft, über die Apotheke beziehbar) während 5-Fluorouracil- oder HD-Melphalan-Infusion. Calciumfolinat (Leucovorin-Mundgel®, H) bei HD-Methotrexat: frühestens 24 Stunden nach Ende MTX-Infusion beginnen (sonst Wirkungsverlust des Zytostatikums!), 4- bis 6-stündlich.
Dexpanthenol (Panthenol®-Lsg. 5%, H) mehrmals täglich zur Mundspülung.
- **Lokale antimykotische Therapie:**
Amphotericin B, Nystatin, Fluconazol
- **Lokale antivirale Therapie**
Aminoquinurid / Tetracain-HCl, Aciclovir
- **Lokalanästhetika:**
Orale Anwendung von Benzocain, Doxepin 0,5 %
- **Schmerztherapie:** Opioide bei Bedarf

Diarrhoe

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Adsorbantien**
 - Carbo medicinalis, Kaolin / Pektin, Al-Mg-Silikathydrat
- **Analgetica, Opioide**
 - Loperamid Codein , Morphin i.v. , Tinktura opii, Butylscopolamin
- **Pseudomembranöse Kolitis**
 - Metronidazol oder bei Versagen Vancomycin

Obstipation

Wichtige Nebenwirkung einer Opiattherapie

- **Quellmittel**
 - Flohsamen, Leinsamen (geschrotet)
- **Osmotisch wirksame Laxanzien**
 - Macrogol > Lactulose (Cochrane Review LoE 1a AGO +)
 - Orale Kontrastmittel: Ultima ratio z.B. Natriumamidotrizoat
 - Sorbit
- **Stimulierende Laxanzien**
 - Sennesfrüchte, Rizinusöl, Bisacodyl, Natriumpicosulfat
- **Stuhlweichmacher**
 - Gleitmittel z.B. Paraffin
- **Opiod-Rezeptorantagonist bei Opiatobstipation**
 - Methylnaltrexone

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Vermeidung einer ausgeprägten chemotherapie-induzierten Alopezie durch Kopfhautkühlung***
- **Eine Prophylaxe des HFS mit harnstoffhaltigen 5–10% Cremes kann erfolgen (mehrfach tägl.)**
- **Unter Docetaxel sollte eine Prophylaxe der Nagelveränderungen/HFS durch Kühlung erfolgen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b		+/-
1b		+
2b		+

Scalp Cooling: Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial (SCALP) und Metaanalysen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

AGO: +/- LOE 2b B

- Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial JAMA. 2017 Feb 14;317(6):596-605.

Primary Outcome: hair preservation

Cooling: 50.5 % success vs. 49.5 % failure

Non-cooling: 0 % success vs. 100 % failure

Fisher's exact test $p < 0.001$

Zwei Metaanalysen: AGO: +/- LOE 1b

- Scalp cooling reduced relative risk (RR) of alopecia by 43% (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.72; $I^2 = 11\%$; $P < .00001$). (Rugo & Voigt, Clinical Breast Cancer 2018; 18(1): 19–28.)
- Incidence rate of scalp metastasis (SC vs. no-SC) 0.61% vs. 0.41%; $P = 0.43$. (Rugo & Voigt; BCRT 2017)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

(siehe Kapitel Osteoonkologie)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

11. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Paravasate mit potenziell nekrotisierenden Substanzen (Anthracycline, Taxane, Vinorelbin)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Ausnahme liposomales A)**
- **Hyaluronsäure zur Behandlung von Taxan/Vinorelbin-Paravasaten**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
3b	D	++

Paravasate

Dexrazoxane/Hyaluronsäure

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten

Tag 1: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden

Tag 2: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden

Tag 3: 500 mg/m² (max. 1000 mg), IV 1–2 Stunden

In anderen Fällen bzw. in denen eine Therapie mit Dexrazoxan nicht indiziert ist, gelten für die Anthrazyklin-Paravasate die folgenden Maßnahmen.

Lokale Kälte: Eispackung 6-stündlich jeweils für 15 Min. für 3 Tage oder: 24 h Abdeckung mit Eisbeuteln

Lokale Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO) 99% mit Watteträger 3- bis 4-stündlich für mind. 3 Tage (besser 14 Tage) auftragen und an der Luft trocknen lassen. Das Intervall kann ab Tag 4 auf 6 Stunden verlängert werden.

Hyaluronsäure bei Taxan/Vinorelbin-Paravasaten:

- 1-10 Amp a 150 IU
- 1 ml Lösungsmittelt (z.B. NaCl 0.9%)
- Lokalanaesthesie
- Keine Thermotherapie bei Taxanen, trockene Wärme 4 x täglich 20 min bei Vincaalkaloiden

■ Substanzspezifische Nebenwirkungen

- Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)
- CDK 4/6-Inhibitoren
- PARP-Inhibitoren
- Small molecules (TKI, mTOR-Inhibitor)
- Immun-Checkpoint-Antikörper
- PI3-Kinase-Inhibitoren (Alpelisib)

Nebenwirkungen – Antikörper/ Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Oxford
LoE GR

Trastuzumab

- Kardiotoxizität in der adjuvanten Therapie (1,0–2,0%)
- Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

1b A

2b B

Pertuzumab

- Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

1b A

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

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

1b A

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion
Blutung, Proteinurie

1a A

Trastuzumab-Deruxtecan

- Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit

2b B

Toxizitäten neuer Substanzen – CDK 4/6 Inhibitoren (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

UE, %	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Neutropenie	79,5/ 74,3 /41,3	56,1/ 49,7 /19,6	10,4/ 9,6 /1,5
Leukopenie	39,0/ 32,9 /20,8	24,1/ 19,8 /7,3	0,7/ 1,2 /0,3
Anämie	24,1/ 18,6 /28,4	5,2/ 0,9 /5,8	0,2/ 0,3 /0
Thrombopenie	15,5/ 5,7 /10,0	1,4/ 0,6 /2,0	0,2/ 0 / <1,0
Fatigue	37,4/ 36,5 /40,1	1,8/ 2,1 /1,8	0/ 0,3 /0
Übelkeit	35,1/ 51,5 /38,5	0,2/ 2,4 /0,9	0/ 0 /0
Erbrechen	15,5/ 29,3 /28,4	0,5/ 3,6 /1,2	0/ 0 /0
Diarrhoe	26,1/ 35,0 /81,3	1,4/ 1,2 /9,5	0/ 0 /0
Alopezie	32,9/ 33,2 /26,6	-	-
Exanthem	17,8/ 17,1 /14,0	0,9/ 0,6 / <1,0	0/ 0 /0
ALT Erhöhung	9,9/ 15,6 /15,6	1,7/ 7,5 /5,8	0,1/ 1,8 /0,3
AST Erhöhung	9,7/ 15,0 /15,0	2,5/ 4,8 /3,0	0/ 0,9 /0
Infektionen	60/ 50,3 /39,1	6,0/ 3,6 /4,0	1/ 0,6 /0,9
QT Prolongation	N.A./ 7,5 /N.A.	N.A./ 3,0 /N.A.	N.A./ 0 /N.A.
Palbociclib/ Ribociclib /Abemaciclib			

QT-Zeit-Verlängerung: Ribociclib vs Placebo

- **Post-baseline Verlängerung der QT-Zeit > 480 msec 6.9% vs 1.2 %**
- **Post-baseline Verlängerung der QT Zeit > 500 msec 1,5 % vs 0,3%**
- **Therapieabbruch wegen QT Zeit Verlängerung 0.3% vs 0.6%**
- **QT Verlängerung ist nicht mit klinischer Symptomatik assoziiert, aber mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien („torsades de pointes“, TdP)**

Toxizitäten neuer Substanzen: mTOR-Inhibitor (Everolimus)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Stomatitis	11,6	1,6
Ausschlag	7,4	0,02
Anämie	3,3	1,3
Fatigue	6,8	0,8
Übelkeit	5,6	0
Erbrechen	2,9	0
Diarrhoe	6,2	0,02
Appetitminderung	6,0	0,02
Kopfschmerz	3,9	0
Gewichtsverlust	3,9	0
Dyspnoe	3,8	0,08
Arthralgie	3,3	0
Epistaxis	3,1	0
Ödem	2,9	0
Obstipation	2,6	
Pyrexie	2,9	0
Husten	4,5	0
ALT Erhöhung	2,6	0
Pneumonitis	0,2	0
Asthenie	2,4	0,04
Dysgeusie	4,3	0

Toxizitäten PARP-Inhibitoren

– Olaparib, Talazoparib

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Olaparib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Jegliche UE	97,1	36,6
Neutropenie	27,3	9,3
Anämie	40,0	16,1
Fatigue	28,8	2,9
Übelkeit	58,0	0
Erbrechen	29,8	0
Diarrhoe	20,5	0,5
Appetitminderung	16,1	0
Kopfschmerz	20,0	1
Pyrexie	14,1	0
Husten	17,1	0
ALT Erhöhung	11,2	1,5
AST Erhöhung	9,3	2,4
PPE	0,5	
Therapieabbruch	4,9	

Talazoparib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Jegliche UE	98,6	31,8
Neutropenie	34,6	20,9
Anämie	52,8	39,2
Fatigue	50,3	1,7
Übelkeit	48,6	0,3
Erbrechen	24,8	2,4
Diarrhoe	22,0	0,7
Appetitminderung	21,3	0,3
Kopfschmerz	32,5	1,7
Pyrexie	21,0	2,4
Husten	17,5	2,4
ALT Erhöhung	2,1	1,7
AST Erhöhung	1,4	0,3
PPE	98,6	31,8
Therapieabbruch	34,6	20,9

Toxizitäten antiHER2-TKI

– Neratinib, Lapatinib –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Lapatinib

UE, %	Alle Grade	Grad ≥ 3
Diarrhöe	61%	6%
Nausea	18%	4%
Hautausschlag	60%	6%
Fatigue	16%	4%
Kardiale NW	3%	< 1% SAE
Hepatobiliäre NW	8%	
Alle UE	92%	SAE 6%

Neratinib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Diarrhöe	90	40,1
Nausea	43	2
Bauchschmerzen	36	2
Fatigue	27	2
Erbrechen	26	3
Hautausschlag	18	0,6
Stomatitis	14	0,6
Appetitverlust	12	0,2
Dyspepsie	10	0,4
ALAT-Erhöhen	9	1,2
ASAT-Erhöhen	7	0,7
Nagelstörungen	8	0,3
Trockene Haut	6	0

Primäre Prophylaxe mit Loperamid

LoE AGO
2b B ++

Nebenwirkungen PIK3CA in Kombination mit endokriner Therapie

Alpelisib+Fulvestrant

UE, %	Alle Grade	Grad ≥ 3
Hyperglykämie	63,7%	32,7%
Diarrhoe	57,7%	6,7%
Übelkeit	44,7%	2,5%
Appetitlosigkeit	35,6%	< 1% SAE
Hautausschlag	35,5%	9,9%
Erbrechen	27,1%	< 1% SAE
Gewichtsverlust	26,8%	3,9%
Stomatitis	24,6%	2,5%
Fatigue	24,3%	3,5%
Asthenie	20,4%	1,8%
Haarverlust	19,7%	0
Mucositis	18,3%	2,1%

Berücksichtigung der Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement (Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom)

LoE AGO

2b B ++

Andre F, et al N Engl J Med 2019;380:1929-1940

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Therapeutische Ansätze (Antikörper)

■ PD1 /PD-L1

PD1

- Nivolumab
- Pembrolizumab

PDL1

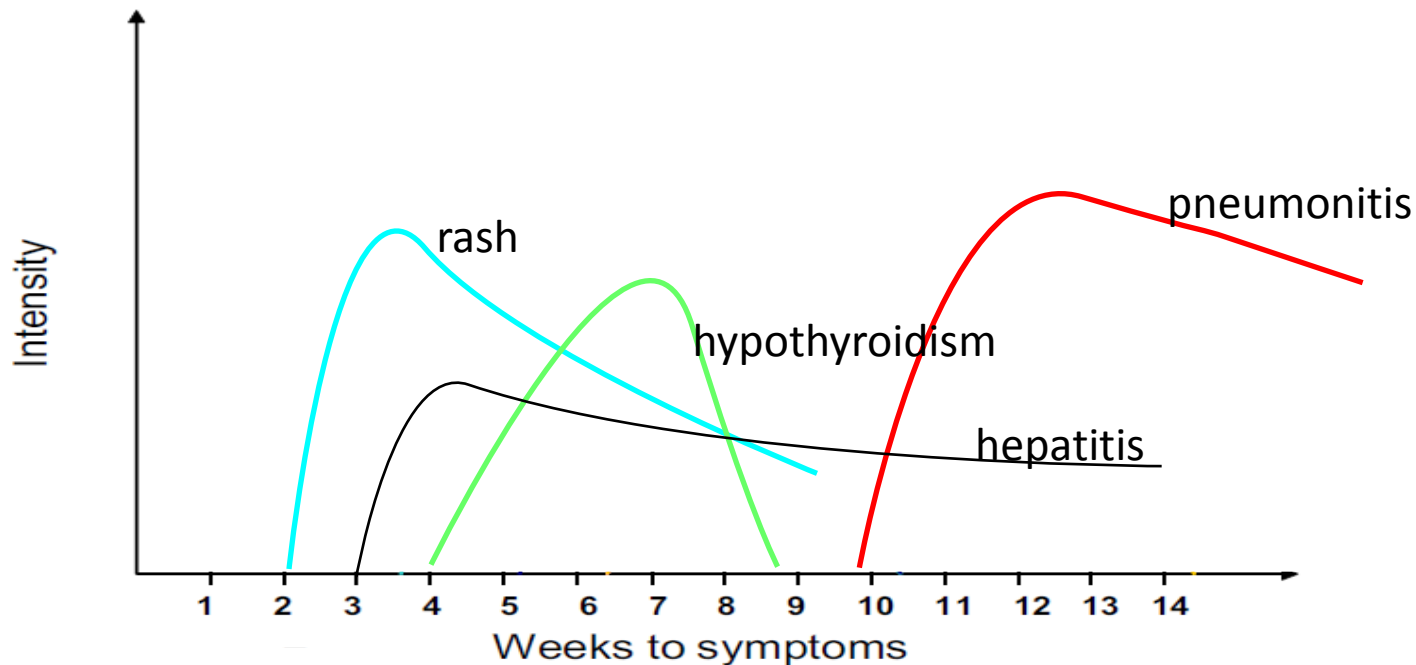
- Atezolizumab
- Durvalumab
- Avelumab

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Zeitlicher Verlauf, Bsp. Nivolumab

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3

- **Diarrhoe**
- **Fatigue**
- **Hautveränderungen (v.a. makulopapulöses Exanthem, Vitiligo, Epidermolysen)**
- **Pneumonitis**
- **Colitis**
- **Hypophysitis**
- **Hepatitis**
- **Nephritis**
- **Thyreoiditis (Hyper-/Hypothyreose)**
- **Guillain-Barré-Syndrom**
- **Kardiomyopathie**
- **Myopathie – Myalgie – Rhabdomyolyse**
- **Uveitis**

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Toxizitäten (Gesamt in %)

	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Diarrhö	18,6%	13%	18%
Kolitis	1,1%	2%	1%
Hautausschlag	18,6%	15%	<1%
Hepatotoxizität	0,3%	1%	0.5%
Hypophysitis	<0,1%	<1%	0.5%
Pneumonitis	3,1%	3%	2.9%
Schilddrüsen- fehlfunktion	Hyper- 1,7% Hypo- 4,7%	Hyper -1% Hypo- 4%	Hyper- 1.2% Hypo- 8.3%
Nephritis	<1%	1%	0.7%
Neuropathien	0,2%	<1%	<1%

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Atezolizumab Fachinformationen 2018, Nivolumab, safety management BMS 2014, Pembrolizumab PI 2014

Immun-Checkpoint-Inhibitoren NW-Management - Grundsätze

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

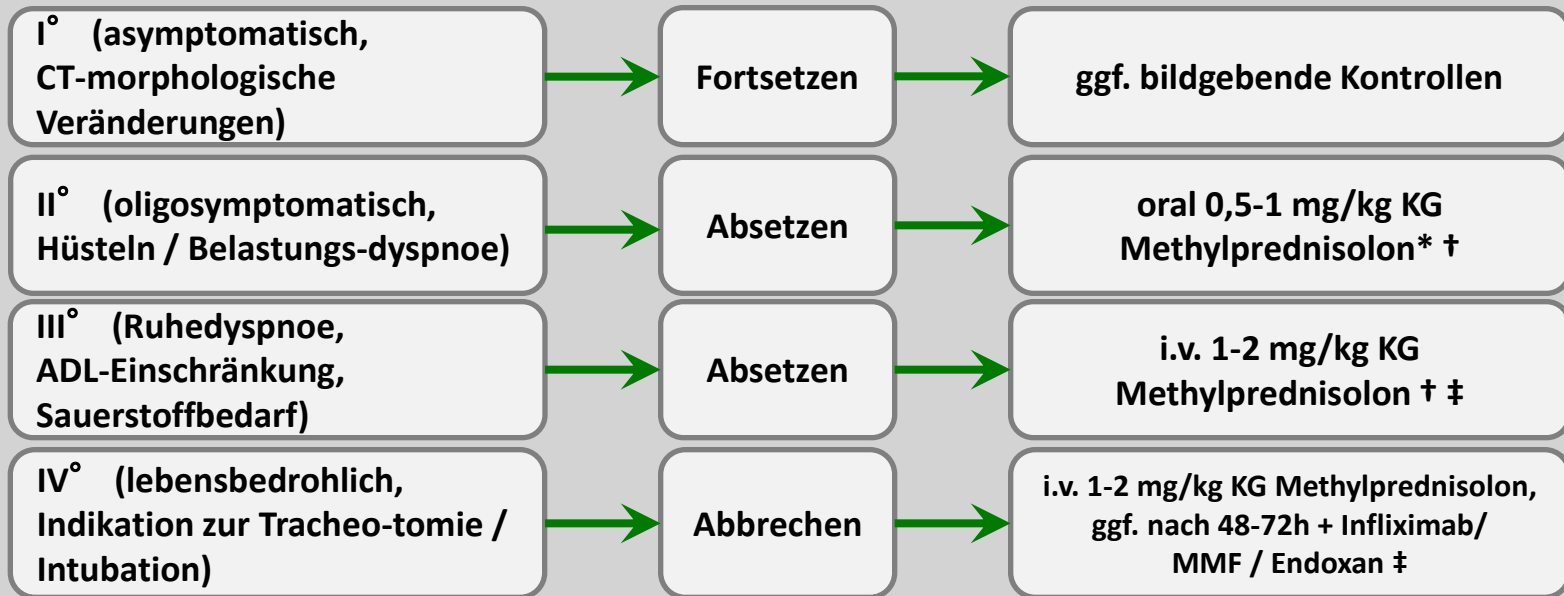
CTC AE-Grad	Management
1	- Supportive Therapie - Engmaschige Kontrollen - Ausschluss Infektion - Patientenaufklärung
2	Wie Grad 1 aber - Pausierung der Therapie bis alle irAE Grad 0-1 - Ggf Kortikosteroide
3	- Supportive Therapie i. v.-Steroide (z. B. 1-2 mg/kg Prednisolon) Wenn keine Besserung innerhalb 48 h: - Ggf zusätzliche andere Immunsuppression (Infliximab, MMF) - Ggf organspezifische weitere Diagnostik (z. B. Koloskopie) - Ggf Konsil Fachspezialist - Ausschluss oder Behandlung von Infektion - Absetzen der Therapie, ggf Fortsetzung, wenn CTC AE Grad 0,1 - Langsames Ausschleichen der Steroide (3-6 Wochen)
4	Wie Grad 3 aber dauerhaftes Absetzen der Therapie

Pneumonitis-Management

PD1/ PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Pneumonitis III°

† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat

‡ ab Pneumonitis III° Bronchoskopie mit BAL/ PE's indiziert

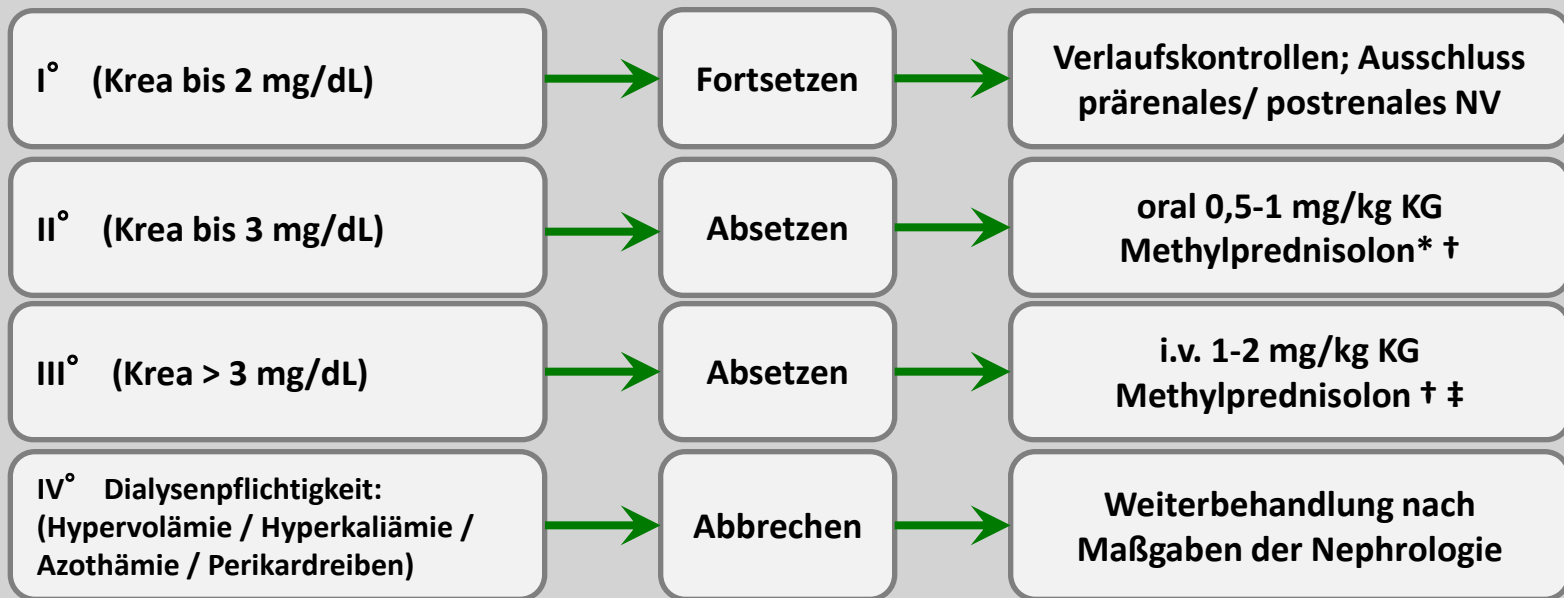
Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

Nephritis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Nephritis III°

† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat

‡ ab Nephritis III° Nephrokonsil zu PE's

Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

Hypophysitis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

TSH/fT3/ fT4 supprimiert
+/- Hyperkaliämie
+/- Hypoglykämie
+/- Hypotonie
+/- Fatigue
-> V.a. Autoimmun-
Hypophysitis/ zentraler
Addison



ACTH †, Cortison-Serum,
24h-Sammelurin auf
Cortison, PRL †,
IGF-1 †, FSH/ LH
(Prämenopause), EKG,
Vitalzeichen gefolgt von
Hypophysen- MRT ‡

Methylpredisolon
1-2 mg/kg KG i.v.*!
weitere
Hormonsubstitution
(L-Thyroxin) nach
Maßgaben
Endokrinologie

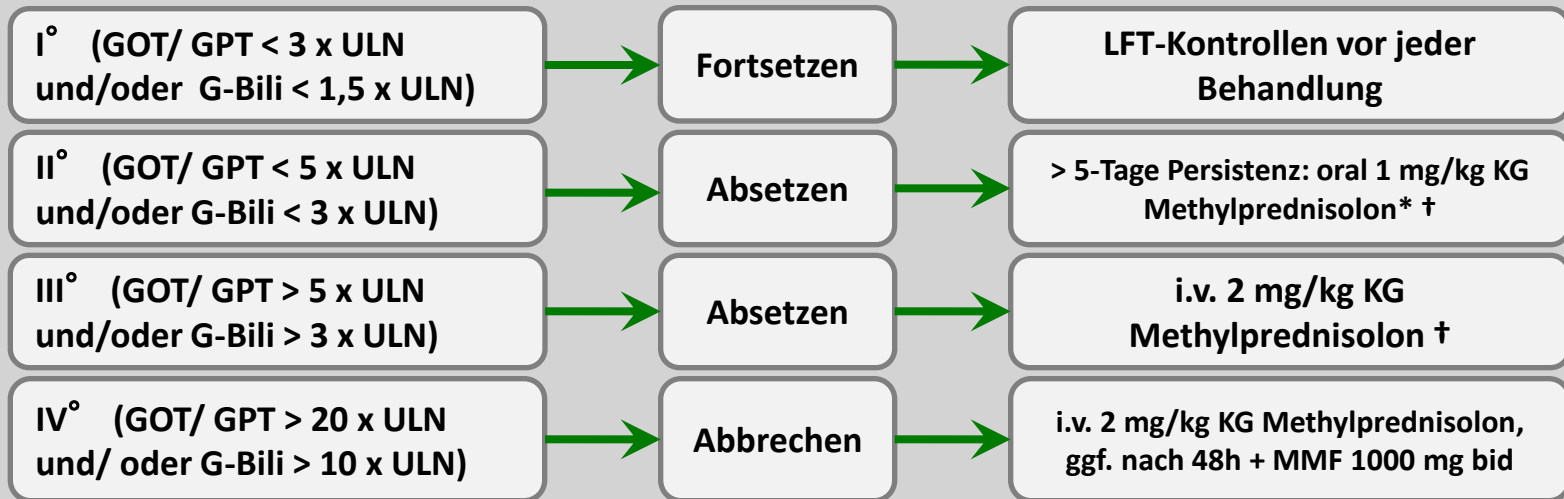
- † ACTH: adrenocorticotropes Hormon, PRL: Prolactin, IGF-1: insulin growth factor-1
- ‡ Hypophysen-MRT nach RS NeuroRad
- * Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors, prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.
- ! Unter Ausschleichen von Methylprednisolon (Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide), ab Methylprednisolon 8 mg/d p.o. -> Umstellung auf Hydrocortison Erhaltungstherapie (15-10-5 mg tgl.); keine ACTH-Verlaufskontrollen
- Addison-Notfallpass über Endokrinologie-Ambulanz; -> bei Stresssituationen (Fieber, AZ-Verschlechterung) Dosis-Verdreifachung auf 45-30-15 mg tgl.
- Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors nach klinischem Ermessen

Hepatitis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

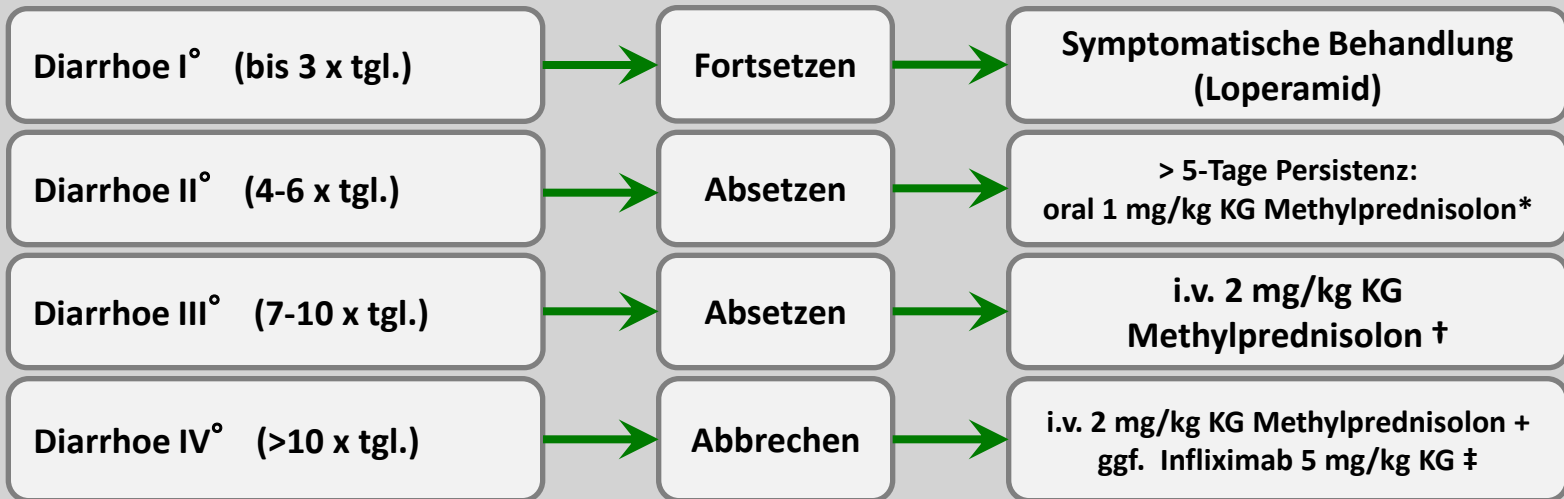
Guidelines Breast
Version 2020.1D



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide, bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Hepatitis III°

† Diagnostik mit Sono/ CT Abd., HBV-/ HCV-/ CMV-/ EBV Serologie, IG-Elektrophorese, ANA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKM1, anti-SLA, ggf. Leberblindbiopsie erwägen. Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)

Kolitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



* SK-Diagnostik (C-diff. Ausschluss). Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide: bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Diarrhoe III°

† Diagnostische Koloskopie mit PE's, CT-Abdomen bei linksseitiger Colitis (Divertikulitis-Ausschluss). Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)

‡ prätherapeutisch HBV/ HCV/ CMV/ Tb-(Quantiferon) Serologie, Infliximab kontraindiziert bei Perforation/ Sepsis; Applikation 2h i.v. über 1,2 µm Filter (bis zu 15% Infusionsreaktionen), ggf. Wiederholung Tag 15

Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Thyreoiditis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

**TSH supprimiert, fT3/
fT4 erhöht – V.a.
Autoimmun-
Thyreoiditis**

**Thyreoglobulin, MAKs
†, TAKs †, TRAKs †, EKG,
Vitalzeichen,
gefolgt von
Schilddrüsen-Sono zum
Ausschluss Knoten/
Nachweis von
Hyperämie ‡**

**Therapie n. Maßgaben
Endokrinologie:
Carbimazol 10 mg/d !
Je nach Klinik Eskalation
von Carbimazol auf 20
mg/d +/- Propranolol 5 mg
bid +/- Methylprednisolon
1-2 mg/kg KG i.v.*
Bei schwerwiegenden
Fällen
stationäre Aufnahme für
Thiamazol i.v.**

- † MAKs: anti-TPO Antikörper, TAKs: anti-Thyreoglobulin-Antikörper, TRAKs: anti-TSH-Rezeptor-Antikörper
- ‡ Schilddrüsen-Sono in Endokrinologie-Ambulanz,
- ! Unter Carbimazol Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors und wöchentliche Kontrollen TSH/ fT3/ fT4/ Blutbild, GOT/ GPT/ AP, Fortsetzung der Behandlung erst bei rückläufigem fT3/ fT4
- * prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution, Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors unter Oralisierung und Ausschleichen von Methylprednisolon. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide

Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

- **Andere supportive und palliative Fragestellungen**
 - Ernährung
 - Schmerztherapie
 - Palliative Care

Ernährungsmangel

Nährstoffmangel ist ein häufiges medizinisches Problem, das 15–40% der Krebspatienten betrifft. Es beeinträchtigt ihre Lebensqualität und kann den Erfolg der Behandlung beeinträchtigen.

- **Integration der Ernährungsberatung in das klinische Management empfohlen**
- **Zur Ernährung siehe S3-Leitlinie Palliativmedizin und supportive Therapie**

Schmerztherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Nicht-Opioide; WHO Stufe 1**

Diclofenac resinat, Ibuprofen und / oder Metamizol, Paracetamol

- **Niedrig-potente Opioide; WHO Stufe 2**

Tramadol (vorzugsweise als Retard-Tabletten) bzw. Tilidin/ Naloxon (ebenfalls als Retard-Tabletten)

- **Hoch-potente Opioide; WHO Stufe 3**

Morphin, Buprenorphin (sublingual oder als transdermales System), Fentanyl (transdermales System), Hydromorphon, Oxycodon, als Reserve Levomethadon. Die notwendige Opioiddosis wird schrittweise gegen den Schmerz titriert.

- **Koanalgetika**

Canabinoide, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Amitriptylin, Bisphosphonate

Palliative Versorgung

- **Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.**
- **Spezialisierte Palliativversorgung soll in onkologische Entscheidungsprozesse integriert werden, z. B. durch Beteiligung an interdisziplinären Tumorkonferenzen.**
- **Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, die in Strukturen der spezialisierten Palliativmedizin betreut werden (Palliativstation, ambulante spezialisierte Versorgung wie z. B. SAPV) sollen Zugang zu onkologischer Beratung haben.**

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs: Spezielle Situationen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2005–2019:**

Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber / Göhring /
Harbeck / Huober / Janni / Loibl / Lück / Lux / Maass /
Mundhenke / Müller / Oberhoff / Rody / Scharl / Schneeweiss / Schütz /
Sinn / Solomayer / Stickeler / Thomssen

- **Version 2020:**

Ditsch / Kolberg-Liedtke

Brustkrebs:

Spezielle Situationen

- **„Junge“ Patientin**
- **Brustkrebs in der Schwangerschaft und Stillzeit**
- **„Ältere“ Patientin**
- **Mammakarzinom des Mannes**
- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Okkultes Karzinom CUP („Cancer of Unknown Primary“)**
- **Morbus Paget**
- **Maligner und Borderline Phylloides-Tumor**
- **Angiosarkome**
- **Brust-Implantat assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)**
- **Metaplastisches Karzinom**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 40 Jahre

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Meist ungünstige Tumorbilologie mit schlechter Prognose
- Lokaltherapie altersunabhängig
- Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie (siehe Therapiekapitel)
- GnRH zur ovariellen Protektion (siehe Kap. Gyn. Probleme)
- Angebot zur genetischen Beratung und Fertilitätsberatung
- Frühzeitige Beratung zur Verhütung

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	
2b	B	+
1b	A	++
1a	B	+
2b	B	++
2b	B	++

Brustkrebs in der Schwangerschaft*

– Diagnostik und OP –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Diagnostik wie außerhalb der Schwangerschaft
(keine grundsätzliche MRT-Indikation)
- Staging: wenn indiziert (Knochenszintigraphie nach
Entbindung)
- Ganzkörper MRT ohne Kontrastmittel
- OP wie bei Nicht-Schwangeren
- Sentinel-Node Biopsie (nur Technetium)
- SNB im 1. Trimester
 - Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Still-zeit);
Stillen sollte für 24 Stunden vermieden werden
 - Farbstoffblau (keine Studiendaten in der Schwangerschaft)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
5	D	+
4	C	+/-
4	C	++
4	C	+
5	D	+/-
4	C	++
4	C	--

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs in der Schwangerschaft

– (Neo-)adjuvante Therapie –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Bestrahlung während der Schwangerschaft**
- **(Neo-)adjuvante Chemotherapie ab dem zweiten Trimenon (Indikation wie bei Nicht-Schwangeren)**
 - Antrazykline: AC, EC
 - Taxane
 - Platinsalze (Carboplatin, Cisplatin)
 - MTX (e.g. CMF)
- **Endokrine Therapie**
- **Anti-HER2-Therapie**
- **Bisphosphonate, Denosumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	-
		++
2b	B	++
2b	B	+
4	C	+/-
4	D	--
4	D	--
3a	C	--
4	D	-

Brustkrebs in der Schwangerschaft*

– Entbindung und Stillen –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Entbindung erst bei ausreichender kindlicher Reife	2b	C	++
■ Eine Beendigung der Schwangerschaft verbessert den mütterlichen Erkrankungsverlauf nicht	3b	C	
■ Entbindungsmodus wie bei gesunden Schwangeren; Entbindung im Leukozytennadir nach Chemotherapie sollte vermieden werden	4	C	++
■ Sollte eine Systemtherapie nach der Entbindung fortgeführt werden müssen, kann Stillen evtl. kontraindiziert sein (cave: Toxizität !)	5	D	++

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs und Schwangerschaft*

– Familienplanung –

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.
- Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.
- Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.
- Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs während Schwangerschaft*

– Prognose –

**Oxford
LoE**

- **Mammakarzinom während Schwangerschaft / Stillzeit**
 - Prognose wird nicht verschlechtert, wenn korrekte Behandlung
- **Schwangerschaft / Laktation nach Mammakarzinom**
 - Prognose wird nicht verschlechtert

3a

3a

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Geriatrische Einschätzung

- **Spezifische Algorithmen nicht existent**
- **Toleranz gegenüber onkologischen Behandlungen variiert erheblich („funktionelle Reserve“)**
- **Zur umfassenden geriatrischen Einschätzung (CGA) gehört die multidisziplinäre Auswertung der Prädiktoren für Morbidität und Mortalität älterer Menschen**
 - **Physische, mentale und psychosoziale Gesundheit**
 - **Basisaktivitäten des täglichen Lebens (Ankleiden, Körperpflege, Zubereiten des täglichen Essens, Medikamenteneinnahme, etc.)**
 - **Lebensumstände, soziales Netz, Verfügbarkeit von Hilfsdienstleistern**
- **Einschätzungsinstrumente:**
 - **Charlson Comorbidity Index (breit eingesetzt; verlässliche Prädiktion über 10 Jahre)**
 - **12 Prognosefaktoren zur Abschätzung des 4-Jahre-Sterberisikos**
 - **Kurze Screening-Tests (eher zur qualitativen Bewertung geeignet)**
 - **IADL (IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale), G-8 Screening tool**

Behandlung der „rüstigen älteren“ Patientin

(Lebenserwartung > 5 Jahre und akzeptable Komorbidität)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes**
- **Leitliniengerechte Behandlung**
 - Operation wie bei „jüngeren“ Patientinnen
 - Hormontherapie (endokrin-sensibles Ca)
 - Chemotherapie (Standard Regime)
 - < 70 Jahre
 - > 70 Jahre
 - Radiotherapie
 - Verzicht auf Radiotherapie bei „low risk“, wenn eine endokrine Therapie geplant ist
 - Trastuzumab

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2a	C	++
2b	B	++
1a	A	++
1a	A	+
2a	C	++*
1a	A	+
1b	B	+
2b	C	+

* Studienteilnahme wird empfohlen

Therapie der „gebrechlichen älteren“ Patientin

(Lebenserwartung < 5 Jahre, erhebliche Komorbiditäten)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Reduzierte Standardtherapie**
- **Therapieoptionen abgeleitet aus Studien mit älteren Patientinnen:**
 - Keine Brustoperation (endokrine Therapieoption erwägen)
 - Keine Axilla-Op. (≥ 60 Jahre, cN0, Rez. pos.)
 - Keine Radiatio (≥ 65 Jahre, pT1, pN0, Rez. pos.)
 - Hypofraktionierte Radiatio
 - Keine Chemotherapie ≥ 70 Jahre bei negativer Risiko-Nutzen-Abwägung

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	++
2b	C	+
2b	B	+
1b	B	++
2b	B	+
2b	C	+

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen**
 - Mammographie
 - Ultraschall
- **Standard-Op: Mastektomie**
 - BET (Tumor-Brust-Relation!)
 - Sentinel-Node Biopsie (SNE)
- **Radiotherapie wie bei Frauen
(beachte Tumor-Brust-Relation!)**
- **Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter /
Verwandte betroffen**
- **Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß
Empfehlungen der DKG e.V.**

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	+
3b	C	+/-
2b	B	++
4	C	++*
4	C	+
2b	B	+
4	C	+
2b	B	++
GCP		++

Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen**
- **HER2 zielgerichtete Therapie (falls HER2 pos.)**
- **Endokrine Therapie bei HR pos.**
 - Tamoxifen
 - Aromataseinhibitoren (adjuvant)
 - Aromataseinhibitoren (metastasiert)
 - GnRHa + AI (metastasiert)
 - Fulvestrant (metastasiert)
 - CDK4/6i (in Kombinationstherapie) *
- **Palliative Chemotherapie wie bei Frauen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	++
5	D	++
4	D	++
2b	B	++
2b	B	-
4	C	+/-
4	C	+
4	C	+/-
2b	B	+
4	C	++

* **Studienteilnahme empfohlen**

Benefit from Trimodal Treatment in Inflammatory Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Median survival probability		
Trimodal therapy	72 months	p<0.05
Surgery alone	26 months	

Overall survival-probability (OS)	10 years-OS	5 years-OS
Trimodal therapy	55.4%	37.3%
Surgery & chemotherapy	42.9%	28.5%
Surgery & radiotherapy	40.7%	23.5%
Surgery alone		16.5%

Multivariate analysis of OS	Hazard Ratio	95% CI
Surgery & chemotherapy & RT (trimodal therapy)	1.00	-
Surgery & chemotherapy	1.64	1.46 to 1.84
Surgery & radiotherapy	1.47	0.96 to 2.24
Surgery alone	2.28	1.80 to 2.89

Rueth et al. J Clin Oncol 2014; 32:2018–2024

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	5yr- OS	
pCR	77%	p<0.0001
Non-pCR	54%	
TN-IBC	37%	p<0.0001
other biologic subtypes (HR+/HER2–, HR+/HER2+, HR–/HER2+)	60%	

- N=8.550
- On multivariable analysis, TNBC, positive margins, and not receiving either chemotherapy, hormonal therapy or radiotherapy were independently associated with poor 5-year survival (p < 0.0001).

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Stadium cT4d definiert durch invasive Komponente in der Mamma und klinische Zeichen einer Inflammation (z.B. $\geq 1/3$ der betroffenen Brust)			++
■ Staging	2c	B	++
■ Hautbiopsie (mind. 2; Detektionsrate jedoch < 75%)	2c	B	+
■ Leitliniengerechte Systemtherapie (neoadjuvant bzw. adjuvant - wie bei non-IBC)	2c	B	++
■ Mastektomie nach Chemotherapie	2c	B	+
■ Brusterhaltende Therapie im Fall von pCR (Individualfall)	2b	C	+/-
■ Sentinel-Node-Biopsie	3b	C	-
■ Radiotherapie der Brustwand	2c	B	++

Axilla-Metastase(n) bei okkultem Mammakarzinom (Cancer of unknown primary – axillary CUP)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Inzidenz: < 1% aller axillären Metastasen**
- **In > 95% okkultes Mamma-Ca, in < 5% anderer Primarius**
- **Immunhistologie**
 - ER-positiv: 55%
 - HER2 3+: 35%
 - Triple-negativ: 38%
- **Nodalstatus:**
 - 1–3 Lk-Met. in 48%
 - > 3 Lk-Met. in 52%
- **Outcome ähnlich oder besser als beim Mammakarzinom mit entsprechender Tumorbilogie und Stadium**

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Bildgebende Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammographie, Mamma-Ultraschall, Mamma-MRT	3	B	++
■ Ausschluss eines kontralateralen Tumors	3	B	++
■ Ausschluss eines anderen Primarius insbes. bei TNBC (Haut, weibl. Genitaltrakt, Lunge, Schilddrüse, Magen)	5	D	++
■ Staging (CT Thorax / Abdomen, Schilddrüsen- Sonographie, HNO-Untersuchung)	3	B	++
■ PET / PET-CT	3b	B	+

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Pathologie, Molekularpathologie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **ER, PgR, HER2, GATA3**
- **Ausschluss anderer Primärtumoren**
bei TNBC oder ungewöhnlicher Histologie, z. B. Lunge, weibl.
Genitaltrakt, Kopf-Hals-Tumoren, neuroendokrine Ca
- **Genexpressionsprofile zur Bestimmung des Primarius**
(z.B. CUPprint, Pathwork, TOT, Theros CTID)
- **NGS, Epigenetik zur Bestimmung des Primarius**
(Panel-Sequenzierung, z.B. EPICup)
- **Prognostische Genexpressionstests**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
2c	B	+/-
2c	B	+/-
5	D	--

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Axilladisektion**
- **Mastektomie bei unauffälligem MRT**
- **Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie**
- **Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT**
- **Bestrahlung der regionären LK**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
3a	C	-
5	D	++
2c	B	+
3b	B	+

Paget's Disease of the Breast

- **Definition:** Paget's disease of the breast is characterized by an intraepidermal tumor manifestation originating in intraductal or invasive breast cancer.
- **Clinical presentation:** skin eczema of the nipple, areola and surrounding skin; thickening, pigmentation and scaly skin

Feature	Frequency
Presentation	Paget's disease with invasive Ca. (37 - 58%) Paget's disease mit DCIS (30 - 63%) Isolated Paget's disease (4 - 7%) Isolated Paget's disease with invasion (rare)
IHC	HER2-positive (83 - 97%) ER-positive (10 - 14%) AR-positive (71 - 88%)
Prognosis and tumor biology	Better in isolated Paget's disease Worse if in combination with invasive breast cancer or DCIS compared to isolated Paget's disease

Morbus Paget der Mamille

Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Stanzbioptische histologische Sicherung
- Mammographie, Mammasonographie
- Mamma-MR (falls andere Bildgebung nicht aussagekräftig)
- Immunhistologie (ER, PgR, HER2, Ck7) zur Abgrenzung benigner und HER2-negativer Befunde

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
4	D	++
4	C	+
5	D	++

Morbus Paget der Mamille - Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Morbus Paget mit Mamma-Tumor (invasives MaCa, DCIS)

- Therapie entsprechend Standards der Grunderkrankung
- Operation mit R0 Resektion

■ Isolierter Morbus Paget des NAC:

- R0-Resektion inkl. NAC
- keine adjuvante Bestrahlung bei R0
- Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SNE)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1c	B	++
1c	B	++
4	D	++
2b	B	--

Borderline and Malignant Phyllodes Tumor

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Name derived from greek term of “Phyllon” (leaf) due to its lobulated histological aspect
- Differential diagnosis may be problematic on core biopsy
- Resection margin is independent prognostic parameter
- Comparable rates of recurrence in association with BCT or mastectomy
- In-Breast recurrence relatively frequently seen (10 - 30%)
- Distant metastasis relatively rare (< 10%) and almost exclusively seen in malignant phyllodes tumor.
- Adverse pathological criteria: marked stromal cellularity and overgrowth, increased nuclear atypia, presence of large necrohemorrhagic areas, and high mitotic activity associated with increased risk of distant recurrence

Phylloides tumor

- **Fibroepithelial tumors of the breast: frequency 0.3 – 1% of all primary breast tumors**

parameter	frequencies
Grading (3-STEP histological grading system)	Benign (75%) Borderline (16%) Malignant (9%)
Median age at time of diagnosis	Benign PT: 39 y Borderline PT: 45 y Malignant PT: 47 y
Local recurrence	Benign PT: 4 – 17% Borderline PT: 14 – 25% Malignant PT: 23 – 30%
Metastasis	Benign PT: <1% Borderline PT: 1.6% Malignant PT: 16-22%

10y OS: 86–90% (range: 57–100%) depending on subtype and unfavorable histological criteria

Borderline und maligner Phylloides tumor Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammographie / Mamma-Ultraschall (MG / MS)	3	C	++
■ Stanzbiopsische Diagnostik, Dignitäts-beurteilung am Resektat	3	C	++
■ Mamma-MRT	3	C	+/-
■ Staging nur beim malignen PT (CT Thorax, Knochen)	5	D	++

Borderline und maligner Phylloides tumor

Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Benigner Phylloides tumor: Kompletresektion**
- **Borderlinetumor/maligner phylloides Tumor:
Randabstand $\geq 1\text{mm}$**
- **Borderlinetumor/maligner phylloides Tumor:
Randabstand $>10\text{mm}$ (lokale Kontrolle)**
- **SNE / Axilladisektion bei cN0**
- **Therapie des Lokalrezidivs**
 - **R0-Resektion oder einfache Mastektomie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
4	C	--
4	C	++

Borderline und maligner Phylloides tumor

Adjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Adjuvante Radiotherapie (jüngeres Alter, größeres Tumolvolumen >5cm, knapper Resektionsrand)**
- **Systemische adjuvante Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie)**
- **Therapie des Lokalrezidivs**
 - R0-Resektion oder einfache Mastektomie
 - Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion
- **Fernmetastasen (sehr selten)**
 - Therapie wie bei Weichteilsarkomen

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+/-
4	C	--
4	C	+
4	C	+/-
4	C	++

Sarkome der Mamma

- **Nicht selten assoziiert mit familiären Syndromen (Li-Fraumeni, Familiäre Adenomatöse Polypose, Neurofibromatose Typ 1)**
- **Primäre Sarkome: Angiosarkom, undifferenziertes Sarkom, Leiomyosarkom, Liposarkom, Osteosarkom**
- **Sekundäre Malignome der Mamma:**
 - Radiotherapie-assoziierte Angiosarkome
 - Brust-Implantat-assoziierte großzellig-anaplastische Lymphome (BI-ALCL)
- **Selten: Intramammäre Sarkometastasen**
- **Staging: TNM (UICC) bzw. AJCC-Schema der Weichteilsarkome analog anwendbar für Sarkome der Mamma**
- **Grading: Analog zum FNCLCC-System für Sarkome bzw. nach Rosen (1988) für Angiosarkome**

Primäres Angiosarkom der Mamma

- Häufigstes primäres Sarkom der Mamma
- Junges Alter (Median: 24–46 J.)
- Unscharfe Raumforderung
- Großer Tumor (Median: 5–7 cm)
- Untypischer Mammographie- und Sonographiebefund
- Hohes Lokalrezidivrisiko, auch nach Mastektomie
- Ungünstigere Prognose als andere primäre Sarkome der Mamma

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Primäres Angiosarkom der Brust*

Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ MG/MS zur Bestimmung der Tumorausdehnung	3a	C	--
■ Präop. MRT zur Bestimmung der Tumorausdehnung	3a	C	++
■ Diagnose durch Stanzbiopsie	3a	C	++
■ Diagnose durch Feinnadelbiopsie	3a	C	--
■ Staging (CT Thorax, Abd.; bei Angiosarkom MRI Kopf)	4	D	++
■ Prognostische Faktoren:			
Größe, Grading, Tumorränder	3a	C	++

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Primäres Angiosarkom der Brust Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Operation mit weiten freien Tumorrändern,
i.d.R. Mastektomie**
 - Brusterhaltende Therapie
- **SNB oder axilläre Dissektion im Falle cN0**
- **Adjuvante Chemotherapie
(Anthrazyklin/Taxan-basiert)**
- **Adjuvante Radiotherapie, wenn high risk
(Größe > 5 cm, R1)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	++
3a	C	-
3a	C	--
4	C	+/-
4	C	+/-

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Secondary (Radiotherapy-associated) Angiosarcoma of the Breast

- **Cumulative incidence of radiotherapy-associated sarcoma: 3.2 per 1,000 after 15 years**
- **Clinical presentation**
 - > 5 years after BCT or mastectomy with irradiation
 - usually intracutaneously or subcutaneously in the irradiation area with livid discoloration
 - multiple foci
 - most often in advanced stages (II - III)
 - metastasis mostly pulmonary
 - lymph node metastasis possible
- **Prognosis is more unfavorable than in non-radiotherapy-associated sarcoma**
- **Survival: after 5 yrs up to 50.5%, after 10 yrs up to 25.2%**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Sekundäres Angiosarkom der Brust Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Sekundäre Mastektomie
- Adjuvante Chemotherapie
(Anthrazyklin/Taxan-basiert)
- Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko
(Größe > 5 cm, R1)
- Regionale Hyperthermie (Verbesserung lokale
Kontrolle) plus Chemotherapie und/oder
Radiotherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-

Angiosarkome der Brust

Therapie von Lokalrezidiven und Metastasen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie des Lokalrezidivs:

- R0-Resektion
- Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)

Fernmetastasierung / nicht resektable Tumoren:

- Therapie wie Weichteilsarkome
- Paclitaxel weekly / liposomales Doxorubicin (bei Angiosarkomen)
- Antiangiogene Therapie (z.B. bei Angiosarkom)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
4	C	+/-
4	C	++
2b	B	+
4	C	+/-

Brust-Implantat-assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)

- Selten, 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome, 0,04–0,5% aller malignen Brusterkrankungen
- geschätzte jährliche Inzidenz 0,6–1,2 je 100,000 Frauen mit Implantaten (medianes Patientenalter 54 J.)
- Auftreten überwiegend bei texturierten Implantaten
- 5-Jahres-OAS 89%
- Intervall zur Lymphomdiagnose: 8 Jahre (Median)
- Klinische Präsentation
 - Schwellung und Serom (60%)
 - Tumoröse Raumforderung (17%)
 - Serom und Raumforderung (20%)
- Histologisch: CD30+ / ALK- T-Zell-Lymphom
- Meldepflicht als SAE nach § 3 MPSV an das BfArM

BIA-ALCL - Implantatoberflächen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- The cause of BIA-ALCL is not established; however, it has been proposed that lymphomagenesis may be driven by a chronic inflammatory reaction induced by capsule contents or surface. **The risk for BIA-ALCL has been shown to be significantly higher for implants with grade 3 and 4 surfaces.**

Process	Poly-urethane foam	Salt Loss (Biocell/ Euro-silicone)	Gas Diffusion	Salt Loss (Nagotex)	Imprinting	Smooth/ Nano
Surface Area	high	intermediate	intermediate	low	low	minimal
Roughness	high	intermediate	low	low	low	minimal
SURFACE TYPE	4	3	3	2	2	1

BIA-ALCL– Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund)	3a	D	++
▪ Mamma-MRT bei Bestätigung Verdachtsdiagnose	3a	D	++
▪ Staging (Bildgebung, z.B. CT, PET-CT)	3a	D	++
▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom			
- Untersuchung von mind. 50ml			
- komplette Aufarbeitung	3a	D	++
- Flowzytometrie (T-Zell-Klon)			
- BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (CD 30+)			
▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden	3a	D	++
▪ Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging			
▪ Dokumentation des Implantates (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer) und Eingabe in Register	5	D	++

BIA-ALCL – Therapie

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

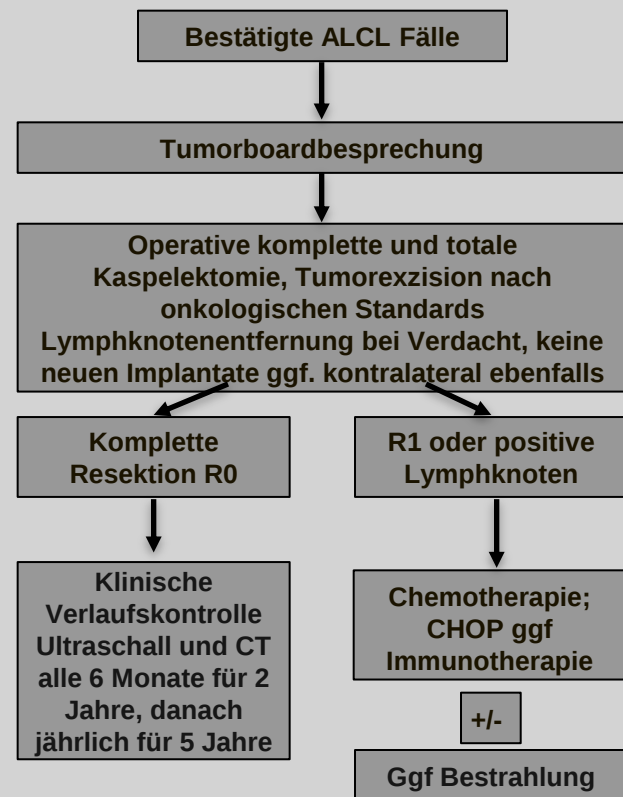
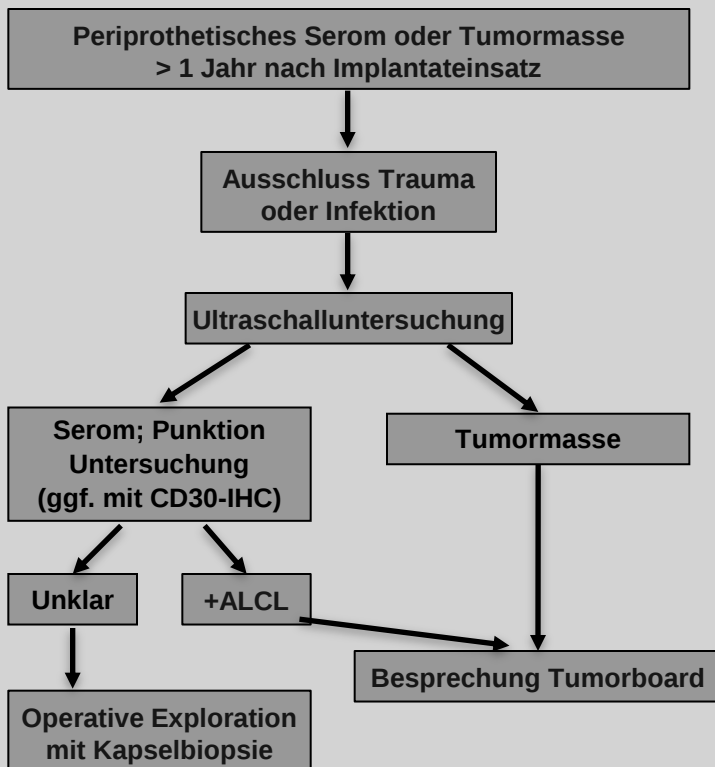
Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Implantatentfernung und vollständige Capsulektomie einschließlich Tumorentfernung**
- **Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routine-mäßige Sentinel-Node Biospie, keine Axilladisektion**
- **Polychemotherapie (z.B. CHOP) bei extrakapsulärer Tumorausbreitung**
- **Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1**
- **Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
4	D	++
4	D	+
5	D	+/-
5	D	++

BIA-ALCL

– Schemata zum Management (n. Noah 2017) –



Stadiumspezifische Therapie des BIA-ALCLs

TNM	Description
T= tumor extent	
T1	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule
T2	Early capsule infiltration
T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule
T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
N= lymph node	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lympho nodes positive
N2	Multiple regional lymph nodes positive
M= metastasis	
M0	No distant spread
M1	Spread to other organs /distant sides

IA-IC/(IIA): chirurgische **vollständige Resektion** der Implantatkapsel, des Implantates, auffälliger knotiger Veränderungen und ggfs. auffälliger LK
Keine Indikation für Mastektomie, SNB oder Axilladisektion

IIA/IIB-IV: 2-18%

- Chirurgische Entfernung s.o.
- **CHO(E)P** (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison) +/- Etoposid
- **Brentuximab Vedotin** (Adcetris®)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), in dem Konjugat ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen humanes CD30-Antigen richtet, kovalent an drei bis fünf Moleküle des Zytostatikums Monomethylauristatin E gebunden
- **CHT & Stammzelltransplantation**
und **Strahlentherapie** sind Fällen mit unvollständiger Resektion und fortgeschrittenem Erkrankungsstadium vorbehalten

BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

- **Despite an increase of BIA-ALCL in association with texture implants the use of textured implants is still permitted!**

„For the moment, textured implants can safely continue to be used with patient's fully informed consent, and that women that have these type of implants already in place don't need to remove or substitute them, which would undoubtedly cause harm to many tens of thousands of women, to prevent an exceptionally rare, largely curable and currently poorly understood disease.“

Metaplastisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Bildgebung und Histologie zur Diagnosesicherung nach üblichem Standard**
- **Staging mittels CT-Thorax/ -Abdomen (hämatogene Metastasierung)**
- **Operative Therapie nach den üblichen Grundsätzen (häufiger MRM aufgrund fortgeschrittenen Tumorstadiums)**
 - **SNB**
- **Adjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)**
- **Adjuvante endokrine Therapie nach Standard**
- **Adjuvante Strahlentherapie nach Standard**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
4	C	++
4	C	++
4	C	+
4	C	+
4	C	+/-
4	C	+

Metaplastic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Incidence: 0,2–5 % of all breast cancers (1)

Histology: epithelial and mesenchymal components with two to three different components within a tumor;
high proliferation rate; subtypes: according to WHO (4)

Metaplastic carcinoma of no special type

Low-grade adenosquamous carcinoma

Fibromatosis-like carcinoma

Squamous cell carcinoma

Spindle cell carcinoma

Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation

Chondroid differentiation

Osseous differentiation

Other types of mesenchymal differentiation

Mixed metaplastic carcinoma

Myoepithelial carcinoma

Molecular biology: > 90 % ER-, PR-, HER2-
~. 70 % overexpression of HER1, CK 5/6-expression (stem-cell-like and BRCA-like)(2)
molecular profile mostly basal-like (3)
frequent mutations in PIK3CA and PTEN (mTOR-overactivity)

Clinical features:

- Large tumors at diagnosis (> 5 cm)
- Frequent hematogenous metastases; nodal involvement in ~ 20 % (no nodal involvement in spindle cell carcinoma carcinosarcoma)
- Poor clinical course compared to TNBC
- Impaired prognosis in asian women (MRM more frequently, poor grading, more often squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma less frequent)
- Low response rated to (neoadjuvant) chemotherapy

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustkrebs Nachsorge

Brustkrebs Nachsorge

- **Versionen 2002–2019:**

**Bauerfeind / Bischoff / Blohmer / Böhme / Costa / Diel / Friedrich /
Gerber / Hanf / Heinrich / Huober / Janni / Kaufmann / Kümmel / Lux
/ Maass / Möbus / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Oberhoff / Rody /
Scharl / Solbach / Solomayer / Thomssen / Wöckel**

- **Version 2020:**

Kolberg-Liedtke / Möbus

Brustkrebs Nachsorge

Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Früherkennung von heilbaren Rezidiven

- Intramammäre Rezidive
- Lokoregionäre Rezidive*

Früherkennung kontralateraler Karzinome

Früherkennung von Metastasen

- Früherkennung symptomatischer Metastasen
- Früherkennung asymptomatischer Metastasen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	++
1a	B	++
1a	B	++
3b	C	+
1a	A	-

* Das lokoregionäre Rezidiv ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei nodalpositiven, PR-negativen, jüngeren Patientinnen und einem kurzen Zeitintervall von Erstdiagnose bis Rezidiv verbunden.

Brustkrebs Nachsorge

Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Verbesserung der Lebensqualität**
- **Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit**
- **Reduktion bzw. zeitnahe Erkennung therapiebedingter Nebenwirkungen (wie z.B. Osteoporose, Herzinsuffizienz, Fatigue, Neuro-toxizität, Lymphödeme, sexuelle Beschwerden, kognitive Einschränkungen, Sterilität, Zweitmalignome) und Veranlassung notwendiger Therapien**
- **Teilnahme an Interventionsprogrammen in der Nachsorge (z.B. Lifestyle, Therapieadhärenz etc.)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2a	B	+
2b	B	+
3b	B	+

Brustkrebs Nachsorge

Inhalte und Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Evaluation laufender adjuvanter Therapien**
 - inkl. Überprüfung der Adhärenz endokriner Therapien

- **Pro-aktive Verbesserung der Adhärenz anstreben durch:**
 - Patientenaufklärung über die günstigen Daten einer 5- bis 10-jährigen adj. endokrinen Therapie
 - Frühzeitige Therapie von Nebenwirkungen (z.B. Sport-intervention, NSAID, Vitamin D / Calcium-Substitution)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
5	D	++

Brustkrebs Nachsorge

Inhalte und Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Psychosoziale Aspekte der Beratung**
 - Schwangerschaft, Kontrazeption, Sexualität, Lebensqualität, Menopausensyndrom, Angst vor Rezidiv
 - Einbeziehung von Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde, Betreuer)
- **Zweitmeinung zur Primärtherapie**
- **Allgemeine Beratung (z.B. Genetik, HRT, prophylaktische Operationen, Brustrekonstruktion)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	+
2c	B	++
2c	C	+

Brustkrebs Nachsorge

Empfohlene Interventionen

Interventionen hinsichtlich Begleiterkrankungen und Lebensstil, um einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu reduzieren

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Einstellung Diabetes mellitus (Typ II) (> 25% unerkannter DM bei postmenopausalem MaCa)	5	D	++
■ Gewichtsintervention (bei BMI <18,5 und >30)	2a	B	+
■ Nächtliche Nahrungskarenz > 13h	2b	B	+
■ Fettreduzierte Diät (mindestens 15 % Kalorienreduktion durch Fett) ist mit einem verbesserten Gesamtüberleben bei HR neg. Patientinnen verbunden	2b	B	+
■ Intervention bei Nikotinabusus (durch Rauchen 2 x erhöhte brustkrebsspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebsspezifische Mortalität)	2b	B	++
■ Alkoholkonsum reduzieren unter 6 g/d	2b	B	+
■ Moderate Sportintervention bei Bewegungsmangel	1b	A	++
■ Distress-Reduktion	3b	B	+

Nightly fasting

Prolonged nightly fasting improves prognosis in breast cancer patients

retrospective cohort study:

2413 BC-pat. (no diabetes), nightly fasting more or less than 13 hrs

Fasting < 13 hrs: HR 1.36, 36% increase of risk for recurrence
HR 1.21, n.s. increase of risk for mortality

every 2-hrs-prolonged fasting was correlated with a 20% increase of sleeping duration

Marinac CR, Nelson SH, Breen CI et al. JAMA Oncol 2016; 2:1049-1055

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Untersuchungen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Anamnese (spezifische Symptome)	1a	A	++
■ Untersuchung	1a	B	++
■ Brust-Selbst-Untersuchung	5	D	+
■ Mammographie	1a	A	++
■ Mammasonographie	2a	B	++
■ Mamma-MR in der Routine*	3a	B	+/-
■ Mamma-MR bei unklarer Mammographie / -sonographie	3b	B	+
■ Gynäkologische Untersuchung	5	D	++
■ DXA-Scan zu Therapiebeginn und risikoadaptiert in regelmäßigen Abständen bei Frauen mit frühzeitiger Menopause und Frauen unter AI-Therapie	5	D	+

* Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Routinelabor (inkl. Tumormarker)**
- **Lebersonographie**
- **Skelettszintigraphie**
- **Thorax-Röntgen**
- **CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen und Becken)**
- **Detektion isolierter / zirkulierender Tumorzellen**
- **PET-CT**
- **Ganzkörper-MRT**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	-
1a	A	-
1a	A	-
1a	A	-
2a	D	-
2a	D	-
2b	B	-
2b	B	-

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Lokoregionäre Rezidive (Thoraxwand, intramammäre Rezidive):

- Inzidenz 7–20 %
(abhängig von der Zeit der Nachbeobachtung)
- Brust-Selbst-Untersuchung
- Klin. Untersuchung, Mammographie & US
- Mamma-MR*

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
1a	A	++
3a	B	+/-

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Kontralaterales Mammakarzinom:

- Rel. Risiko: 2,5–5
- Inzidenz: 0,5–1,0 % / Jahr
- Brust-Selbst-Untersuchung
- Klin. Untersuchung, Mammographie & US
- Mamma-MR*

5	D	+
1a	A	++
3b	B	+/-

Männliches Mammakarzinom: Vorgehen analog wie beim Karzinom der Frau**

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

- * Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)
- ** S. Kapitel „Brustkrebs: Spezielle Situationen/Männliches Mammakarzinom“

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Sonstige Zweitkarzinome:

- MDS (RR 10,9), AML (RR 2,6–5,3), Kolorektal RR 3,0; Endometrium RR 1,6; Ovar RR 1,5; Lymphome RR 7
- Screening auf Zweitmalignome entsprechend der gültigen Leitlinien
- Gyn. Krebsfrüherkennungsuntersuchung
- Routinemäßige transvaginale Sonographie / Biopsie des Endometriums

5	D	++
5	D	++
1b	B	-

Brustkrebs Nachsorge

Synopsis

Empfehlung für asymptomatische Patientinnen

(mod. nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 9.2019 und S3-Leitlinie 2017)

		Nachsorge/Follow-Up*				Screening/ Follow up	
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	> 5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Mon.			inv.: alle 6 Mon.		inv.: alle 12 Mon.
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					
Mammo- graphie und ergänzend Sono-graphie	BET**	beidseits: alle 12 Monate					
	Mastektomie	kontralateral alle 12 Monate					

* Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie

** nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio

Brustkrebs Nachsorge

Dauer und „Breast Nurses“

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Dauer der Nachsorge

- Bis zu 5 Jahre
- Bis zu 10 Jahre

■ Nachsorge durch spezialisierte „Breast nurses“

Oxford		
LoE	GR	AGO
1c	A	++
1c	A	+
2b	B	+/-*

* Studien empfohlen

Luminal-like, HER2-positive and Triple-negative Breast Cancer Patients

- **Intrinsic typing of breast cancer leads to subgroups with different course of disease. Thus, postoperative surveillance should be adapted to specific time-dependent hazards of recurrence.**
- **ER-positive patients have stable risk over many years requiring long term surveillance.**
- **However, patients with HER2-positive disease and TNBC have more risk in the early phase of follow-up and should therefore receive more intense surveillance in the first years of follow-up.**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Ribelles et al. BCR 2013

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Versionen 2002–2019:**
**Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck /
Gerber / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Maass /
Mundhenke / Rezai / Simon / Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz / Wöckel**
- **Version 2020:**
Lux / Solbach

Lokoregionäres Rezidiv Inzidenz und Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Ipsilateral Rezidiv¹ (post BOT + Bestrahlung)	10 (2–20)	65 (45–79)
Thoraxwand¹ (nach Mastektomie)	4 (2–20)	50 (24–78)
Supraclavicular Region²		
Axilla:	34%	49% (3-y. OS)
nach ALND¹	1 (0.1–8)	55 (31–77)
nach SLNE⁴	1	93%
Multiple Lokalisationen²	16 (8–19)	21 (18–23)

¹ Haffty et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(2):293-298, 1991;

² Reddy JP. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1453-7, 2011;

³ Karabali-Dalamaga S et al. Br Med J 2(6139):730-733,1978;

⁴ Andersson Y, et al. Br J Surg 99(2):226-31,2012

Lokoregionäres Rezidiv Staging

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Untersuchung vor Behandlung

- Histologische Sicherung
- Re-Evaluierung von ER, PgR, HER2
- Komplettes Re-Staging
- „Liquid biopsy“
- ¹⁸F-FDG PET-CT

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
3b	B	++
5	D	++
5	D	-
2b	B	-

Lokoregionäres Rezidiv

Risikofaktoren bei Primärdiagnose

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv

Oxford LoE

Klinische und anamnestische Faktoren:

▪ Junges Alter	1a
▪ Symptomatische Ersterkrankung	2b
▪ Übergewicht (Body-Mass-Index)	1a
▪ Nicht-alkoholische Fettleber	2b
▪ Persistierende Lymphopenie nach Therapieabschluss	4

Tumorelevante Faktoren:

▪ Inflammatorisches Mamma-Ca	2b
▪ Multizentrität	3b
▪ Medialer Tumorsitz	4
▪ Axillärer Befall und Anzahl befallener axillärer Lymphknoten	1a
▪ pT > 2 cm	1a
* nodal negativ	1b*
▪ HER 2 +++ und tripel-negativ > Luminal B-like > Luminal A-like	1a
▪ Grading G3	1b*
▪ Erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki67)	2b
▪ Fehlende Komplettremission nach NACT	2b
▪ Nippelerhaltende Mastektomie und Abstand Tumor zum MAK ≤ 1 cm	2b

Andere Faktoren (Nomogramme/Risk-Scores):

▪ Erhöhtes Risiko entsprechend Nomogramm (z.B. INFLUENCE)	1a
▪ CPS+EG Score	2c
▪ Adjuvant Radiotherapy Intensification Classifier (ARTIC)	2b

Metaanalyse: TNBC und lokoregionales Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Wang et al, Surg Oncol. 2013 Dec;22(4):247-55.

n = 15312 BC-patients, 22 studies, Hazard-ratios

BCT	vs.	ME
ILRR	0.75 (0.65–0.87)	
DM	0.68 (0.60–0.76)	

TNBC-subtype	vs.	other subtype
ILRR	1.88 (1.58–2.22)	
DM	2.12 (1.72–2.62)	

TNBC-subtype	vs.	HER2-subtype
ILRR	0.69 (0.53–0.91)	
DM	n.s.	

ILRR: ipsilateral locoregional recurrence

DM: distant metastasis

TNBC: triple negative breast cancer

BCT: breast conserving therapy

ME: mastectomy

Risikofaktoren für lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie

Karlsson et al. Ann Oncol 23:2852-8, 2012

IBCSG-Studie, 13 randomisierte Studien n = 8106 Patienten

Risikofaktoren für 10 J. kumulative Inzidenz ...:

→ 15% Thoraxwand	Alter < 40; ≥ 4 pos. Lymphknoten, 0-7 befallene LK
→ 10% supraclaviculär:	≥ 4 pos. LK
→ 5% axillares Rezidiv:	Alter < 40; Tumorgöße unbekannt, 0-7 nicht befallene Lymphknoten

Peng G et al. Biosci Reports 39 (9), 2019

Metaanalyse, 20 Publikation, n = 11.244 Patientinnen, pT1-2 pN0 nach Mastektomie

Risiko für Lokalrezidiv

→ Alter	HR 1,77 (p=0,001)
→ L1/V1	HR 2,23 (p<0,001)
→ Grading	HR 1,66 (p<0,001)
→ Her2-Status	HR 1,65 (p<0,027)
→ Menopausenstatus	HR 1,36 (p=0,015)
→ Resektionsränder	HR 2,56 (p=0,014)

Lokoregionäres Rezidiv: Prognostische / Prädiktive Faktoren

Oxford

Risikofaktoren des Rezidivtumors für ein Re-Rezidiv

- Tumorgröße
- Multifokalität
- Lokalisation
- Negativer Progesteronrezeptor
- Hohes Grading
- Verzicht auf Radiotherapie beim ersten Rezidiv
- Verzicht auf Chemotherapie beim ersten Rezidiv

LoE

GR

AGO

2a

B

2a

B

2b

B

3b

B

3b

C

3b

C

3b

C

Risikofaktoren für Metastasen / Überleben

- Frühes (<2–3 J.) vs. spätes Rezidiv
- LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv)

2b

B

3b

B

Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen

- HER2
- ER and PgR

2b

B

++

2b

B

++

Clinicopathological Factors of the Recurrent Tumor to Predict Outcome in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Panet-Raymond V et al. Cancer 117:2035, 2011

n = 6020 pts., retrospective cohort-study

pT1/2, N0 tumors, breast conserving treatment

269 ipsilateral breast tumor recurrences (IBTR)

Multivariate analysis:

TTR < 48 months

LVSI (of the LRR)

ER negative LR-tumor

high grade

close margins of recurrent tumor

→ if ≥ 2 factors positive $\Rightarrow$ worse OS

Ipsilaterales Rezidiv nach BET – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Mastektomie (Ziel: R0)**
- **Re-BEO mit R0-Resektion**
- **Axilläre Intervention nach primärer Axilla-
dissektion falls cN0**
- **SLNE nach prim. SLNE falls cN0***
- **Palliative Operation in der M1-Situation
(z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosoziale Indikation)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	B	++
2b	B	+/-
4	C	-
2a	B	-
5	D	+

* Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine operative Intervention außerhalb der ipsilateralen Axilla wird nicht empfohlen.

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

Axilläres Rezidiv – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Kurative Situation: R0-Resektion (auch mit tieferen Thoraxwandanteilen in ausgewählten Fällen: HR-pos., primär N-)	2b	A	++
■ Palliative Situation: Resektion tieferer Thoraxwandanteile	5	D	+/-
■ Palliative Operation bei M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosozial)	5	D	+
■ SLNE nach früherem SLNE bei cN0*	3b	B	-

* Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine operative Intervention außerhalb der ipsilateralen Axilla wird nicht empfohlen.

Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

- Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren
- Chemotherapie (ggfs. präoperativ)
- Bei HER2-überexprimierenden Tumoren
Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	+
5	D	+

Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

■ CALOR Trial update

n = 163 (2003–2010), median follow-up of 4.9 years, all R0 resection
5-year disease-free survival: 69% (95% CI 56–79) with chemotherapy
vs. 57% (44–67) without chemotherapy (hazard ratio 0.59
[95% CI 0.35–0.99]; p = 0.046): 24 (28%) patients vs. 34 (44%).

Adjuvant chemotherapy was significantly more effective in
ER negative disease ($p_{\text{interaction}} = 0.046$).

Multivariate analysis: predictors of survival

chemotherapy for primary cancer (HR 3.55, p = 0.03)

interval from primary surgery (HR 0.87, p = 0.05)

Wapnir IL et al. Annals of Surgical Oncology, February 2017, Volume 24, Issue 2, pp 398–406 | Cite as

Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

■ CALOR Trial update

	ER-positive			ER-negative		
Endpoint	CT	No-CT	HR (95%CI)	CT	No-CT	HR (95%CI)
10-yr DFS	50%	59%	1.07 (0.57 – 2.00)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
	Interaction P-Value =0.013					
10-yr OS	76%	66%	0.70 (0.32 – 1.55)	73%	53%	0.48 (0.19 – 1.20)
	Interaction P-value =0.53					
10-yr BCFI	58%	62%	0.94 (0.47 – 1.85)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
	Interaction P-value = 0.034					

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wapnir IL et al. Annals of Surgical Oncology, February 2017, Volume 24, Issue 2, pp 398–406 | Cite as

Lokoregionäres Rezidiv (R1-Resektion/Inoperabilität) – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

- Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation
- Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++

Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BET – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach Re-BEO

- Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)
- Erneute Bestrahlung mittels Brachytherapie/perkutane RT (falls adjuvante RT erfolgt ist)

Nach Mastektomie

- Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre Lymphknoten (14% befallene supraklavikuläre LK)
- Dosisescalation der Bestrahlung
- Erneute Bestrahlung (ggf. als Brachytherapie) mit Hyperthermie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	3b	C	++
	2b	B	+
	2b	B	+/-
	3b	C	-
	3a	C	+

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

Axilläres Rezidiv – Lokale Behandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Oxford		
LoE	GR	AGO

Thoraxwandrezidiv (R0-Resektion) nach Mastektomie

- Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte
 - Kurative Situation:
Bestrahlung der Brustwand +/- regionären LK
- Zweit-Bestrahlung (Thoraxwand + Hyperthermie)

2b	B	+
1b	B	+/-

Axilläres Rezidiv

- Bestrahlung der Axilla nach R0-Resektion
 - Keine adjuvante Axillabestrahlung erfolgt
 - Adjuvante Axillabestrahlung erfolgt

3b	C	+
5	D	+/-

Lokoregionäres Rezidiv

Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Begleitende Radio-Chemotherapie**
- **Hyperthermie***
 - In Kombination mit Radiotherapie
 - In Kombination mit Chemotherapie
- **Intra-arterielle Chemotherapie**
- **Photodynamische Therapie**
- **Elektrochemotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	+
1b	B	+
4	C	+/-
4	C	+/-
4	C	+/-
3b	C	+/-

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

START

Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2019:**

Albert / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner/ Lück / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiß / Schütz / Stickeler / Thill

- **Version 2020:**

Thill / Untch

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapie-option in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder - unbekannten) Mammakarzinoms

- **Ausnahme: drohender Organausfall**
- **Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie aus einer der neuen Metastasen gewonnen werden**

Vergleich ER/PR und HER2

Metastase vs. Primärtumor (N=5.521)

**Metaanalyse basierend auf 39 (überwiegend retrospektiven) Analysen
ausschließlich Vergleich Primärtumor – Metastase (keine Lymphknoten):**

Gepoolte relative Diskordanz:

- 19,3% (95% CI 1/4 15.8% to 23.4%) für ER
- 30,9% (95% CI 1/4 26.6% to 35.6%) für PR
- 10,3% (95% CI 1/4 7.8% to 13.6%) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von positiv zu negativ

- 22.5% (95% CI = 16.4% to 30.0%) für ER
- 49.4% (95% CI = 40.5% to 58.2%) für PR
- 21.3% (95% CI = 14.3% to 30.5%) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von negativ zu positiv

- 21.5% (95% CI = 18.1% to 25.5%) für ER
- 15.9% (95% CI = 11.3% to 22.0%) für PR
- 9.5% (95% CI = 7.4% to 12.1%) für HER2

Endokrine Therapie

Allgemeine Überlegungen

- **Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.**
- **Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-A-Therapie oder nach Ovariectomie kann analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden.**

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

Oxford

- GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib
- GnRH-A + AI + Palbociclib*
- GnRH-A + AI + Ribociclib
- GnRH-A + Fulvestrant + Abemaciclib
- GnRH-A + Tamoxifen (vs. OFS od. Tam)
- Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS)
- Tamoxifen
- GnRH-A + AI (first + second line)
- GnRH-A + Fulvestrant
- Aromataseinhibitoren ohne OFS

LoE	GR	AGO
2b	B	++
3b ^a	C	++
1b	B	++
2b	B	++
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
3	D	--

* Extrapoliert aus Daten postmenopausaler Patientinnen (mit AI)

Endokrine Mono-Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Fulvestrant 500 mg**
- **Aromataseinhibitor***
- **Tamoxifen**
- **Fulvestrant 250 mg + Anastrozol**
- **Frühere Behandlungslinien wiederholen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+/-
5	D	+/-

- * Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors.
Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden.

Endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)			
■ + nicht-steroidaler AI	1b	B	++
■ + Fulvestrant	1b	B	++
■ Abemaciclib Monotherapie	3	C	+/-
■ Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)	1b	B	+
■ Everolimus			
■ + Exemestan	1b	A	+
■ + Tamoxifen	2b	B	+
■ + Letrozol	2b	B	+/-
■ + Fulvestrant	2b ^a	B	+
■ CDK4/6i beyond progression	5	D	-
■ CDK4/6i-Wechsel aufgrund Toxizität	5	D	+/-

Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Bevacizumab

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab**
- **Bevacizumab plus endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
1b	B	+/-

PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen, gBRCA mutierten, metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Olaparib

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

■ Talazoparib

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

HER2-positives und HR-positives metastasiertes Mammakarzinom

Endokrine Therapie der postmenopausalen HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientin

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Anastrozol und Trastuzumab**
- **Letrozol und Trastuzumab**
- **Letrozol und Lapatinib**
- **Fulvestrant und Lapatinib**
- **Abemaciclib + Fulvestrant und Trastuzumab
(nach T-DM1)**
- **Aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab***

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
2b^a	B	+/-
2b	B	+/-

Geringe Wirksamkeit einer alleinigen endokrinen Therapie.

Eine Induktions-Chemotherapie zusammen mit einer anti-HER2-Therapie (gefolgt von endokriner plus anti-HER2-Erhaltungstherapie) sollte in Erwägung gezogen werden!

* **Studienteilnahme empfohlen**

Simultane oder sequenzielle endokrin-zytostatische Behandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Simultane endokrin-zytotoxische Therapie**
 - Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens
 - Kann Nebenwirkungsrate/Toxizität erhöhen
- **Endokrine Erhaltungstherapie +/- Anti HER2 Therapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie +/- Anti-HER2 Therapie**
 - Verlängert das progressionsfreie Überleben

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	-
2b	B	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

◀ START

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom

* Es werden nur Substanzen mit publizierten Studienergebnissen basierend auf zumindest einer publizierten Studie Phase III oder IIb berücksichtigt.

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom

- **Versionen 2002–2019:**

Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / von Minckwitz / Möbus /
Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmutzler / Schneeweiss / Schütz /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch

- **Version 2020:**

Lüftner / Albert

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

**Oxford
LoE**

- Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in Studien gezeigt
- Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)
- Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt

1b

1b

1b

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarziom

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression $\geq$ 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielgerichtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

$\geq 1\%$ bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)
(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - langsame, nicht lebensbedrohliche Progression
 - Resistenz oder Progression unter endokrin-basierter Therapie

■ **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - ausgeprägten Symptomen
 - viszeraler Krise (ABC 4-Definition)
 - Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Definition of visceral crisis (ABC 4)

- **Visceral crisis is defined as severe organ dysfunction as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease.**
Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important visceral compromise leading to a clinical indication for a more rapidly efficacious therapy, particularly since another treatment option at progression will probably not be possible.

Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms

GR: A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen)**
- **Regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, subjektiver und objektiver Toxizitäten, des AZ und von Symptomen**
- **Dosierung entsprechend publizierten Protokollen**
- **Beurteilung der Tumorlast ca. alle 2 Monate, d.h. alle 2–4 Zyklen; bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel**

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Dauer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt**
 - Therapie bis zur Progression
 - Therapie bis zum besten Ansprechen
 - Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression
- **Therapiestopp bei**
 - Progression
 - Nicht tolerabler Toxizität

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1c	A	++

Systemtherapie beim mBC – Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl

AGO: ++

- Teilnahme an Studien wird empfohlen
- Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:
 - ER/ PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status, PIK3CA, ggf. MSI, NTRK, andere (siehe Mutationsdiagnostik)
 - Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)
 - Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie
 - Progressionsfreies Intervall und Remission der vorherigen Therapie
 - Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen
 - Geschätzte Lebenserwartung
 - Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)
 - Erwartungen und Präferenzen der Patientinnen/Patienten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

mBC – HER2-negativ/HR-positiv

Chemotherapie Erstlinienbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Monochemotherapie			
■ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
■ Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
■ Vinorelbin	3b	B	+
■ Capecitabin	2b	B	+
■ Nab-Paclitaxel	2b	B	+
■ Polychemotherapie:			
■ A + T	1b	A	++
■ Paclitaxel + Capecitabin	2b	B	+
■ Docetaxel + Capecitabin nach adj. A	1b	A	+
■ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
■ A + C oder A _{lip} + C	1b	B	++

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

mBC HER2-negativ / HR-positiv

Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Paclitaxel (q1w)**
- **Docetaxel q3w**
- **Capecitabin**
- **Nab-Paclitaxel**
- **Peg-liposomales Doxorubicin***
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+
1b	B	+/-

* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

mBC HER2-negativ / HR-positiv

Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge***
- **Anthrazyklin Re-Challenge***
- **Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)**
- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**
- **Gemcitabin + Capecitabin**
- **Gemcitabin + Vinorelbin**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+
3b	C	+
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	-

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Tripelnegatives mBC unabhängig von Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel first-line, bei PD-L1 IC Positivität[#]**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)**
- **Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)**
- **Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)**
- **Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1b	B	+
	1b^a	B	+/-
	1b	A	+
	2b^a	B	+
	1b	B	+

[#] ≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)

mBC mit Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren
 - HER2-negativ:
 - Olaparib
 - Talazoparib

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
1b	B	+
1b	A	++
1b	B	+

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ 1st line in Kombination mit:

- Paclitaxel (wöchentlich)
- Capecitabin
- Anthracyklinen
- Nab-Paclitaxel
- Docetaxel (dreiwöchentlich)

■ Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev

■ 2nd line in Kombination mit:

- Taxanen
- Capecitabin
- Gemcitabin oder Vinorelbin

■ Ab 2nd line als Behandlung durch multiple Linien

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b ^a	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
1b	B	-

Erstlinientherapie beim HER2-pos. metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab
- T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)
- 1st line Chemotherapie* + Trastuzumab
- Trastuzumab mono
- Taxan + Lapatinib
- Taxan + Trastuzumab + Everolimus
- Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)
- Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	B	++
3b ^a	C	+
3b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
2b	B	+/-**
2b	B	+/-**

* Taxane; Vinorelbine; Paclitaxel/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel,

** siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

2nd line Therapie bei HER2-pos. mBC (nach Vorbehandlung mit Trastuzumab)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **T-DM 1**
- **TBP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab**
- **BP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab
+ Pertuzumab**
- **2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab
+ Pertuzumab (falls noch nicht gegeben)**
 - Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab
 - Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab
- **Capecitabin + Lapatinib**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	B	+
5	D	+/-
5	D	+/-
5	D	+
1b ^a	B	+/-
1b	B	+
2b	B	+

* e.g. Vinorelbin; Taxane/Carboplatin; Capecitabin/Docetaxel (Toxizität!)

Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Vorbehandlung mit Trastuzumab

- T-DM 1
- Capecitabin + Lapatinib
- Vinorelbin + Lapatinib
- Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)
- Chemotherapie + Trastuzumab
(„*treatment beyond progression*“)
- Pertuzumab + Trastuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Everolimus
(*Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt*)
- Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant

■ Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.

- Trastuzumab-Deruxtecan
- Experimentelle Anti-HER2-Regime
- Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vorbe-handlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
1b	1b	A	++
1b	1b	B	+
2b	2b	B	+/-
2b	2b	B	+
2b	2b	B	+
2b	2b	B	+
1b	1b	B	+/-
2b ^a	2b ^a	B	+/-
2b	2b	B	+/-
5	5	D	+
5	5	D	+

Lapatinip beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

■ In Kombination mit

- Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen (HR neg.)
- Paclitaxel als 1st line
- Capecitabin als > 2nd line
- Vinorelbin
- AI bei ER positiver Erkrankung

2b	B	+
1b	B	+/-
1b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-

■ bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabin

2b	B	+/-
----	---	-----

Immundiagnostik und Immuntherapien

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Immundiagnostik

- Tumorgewebe: Bestimmung PD-L1 IC-Status beim TNBC
- Blut: Bestimmung von immunologischen Parametern

1b	B	+
5	D	--

■ Systemische Immuntherapien

- Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel bei TNBC & PD-L1 IC Positivität first line
- Weitere Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) nur in kontrollierten klinischen Studien
 - HER2-Vakzinierung in Hochrisikokollektiven Immunomodulation (z.B. Zugabe von Nov-2 zur Chemo AC –T)
 - Intradermale Vakzinierung von Dendritischen Zellen
 - Aktive Vakzinierungen
 - Passive Vakzinierungen
 - Therapie mit Onkoviren
 - Zytokine

1b	B	+
		++

■ Lokale Immuntherapien

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

4	C	+/-
---	---	-----

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

- **Versionen 2002–2019:**

**Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm /
Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Huober /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / Maas / Nitz / Oberhoff /
Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt / Solomayer / Souchon**

- **Version 2020:**

Solbach / Solomayer

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Hyperkalzämie**
- **Reduktion skelettaler Komplikationen**
- **Reduktion von Knochenschmerzen**
- **Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen**
- **Therapie nach ossärer Progression**
- **Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle**
- **Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
5	D	++
5	D	-
5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Reduktion der Hyperkalzämie**
- **Reduktion skeletaler Komplikationen**
- **Reduktion von Knochenschmerzen**
- **Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen**
- **Therapie nach ossärer Progression**
 - Progression unter Bisphosphonaten
- **Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle**
- **Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1b	A	++
5	D	+
4	C	+/-
5	D	-
5	D	-

Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **¹ CALGB 70604 trial**: n = 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study

SRE after 2 yrs:	29.5 % zoledronic acid every 4 weeks
	28.6 % zoledronic acid every 12 weeks

- **² Optimze-2-trial**: n = 460 with metastatic breast cancer

SRE after 1 year³:	22.0% zoledronic acid every 4 weeks
	23.2% zoledronic acid every 12 weeks

¹ Himmelstein et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317(1):48-58. 2017

² Horobagyi GN et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3(7):906-912, 2017

³ Patients eligible for this trial had prior exposure to zoledronate or pamidronate for approx. 1 year or more

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Clodronat p.o. 1600 mg täglich
- Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w
- Pamidronat i.v. 90 mg q3w / q4w
- Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w
- Ibandronat p.o. 50 mg täglich
- Zoledronat i.v. 4 mg
 - q4w
 - q12w
- Denosumab 120 mg s.c. q4w
- Denosumab 120 mg s.c. q12w
- Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	+
1a	A	++
1a	A	++
4	C	-
5	D	--

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen

- ¹⁸⁶Rhenium-HEDP (hydroxyethyliden-diphosphonat)
- ¹⁵³Samarium-EDTMP
- ⁸⁹Strontium
- ²²³Radium
- ¹⁷⁷Lu-EDTMP
- ¹⁸⁸Rhenium-HEDP

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
1b	B	+
2b	C	+
2b	C	+
1b	B	+

Cave: Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie

Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

Operationsindikatoren

Oxford LoE: 2b

GR: C

AGO: ++

- **Spinales Kompressionssyndrom**
 - Mit progredienter neurologischer Symptomatik
 - Mit pathologischen Frakturen
- **Instabilität der Wirbelkörper**
- **Läsionen in vorbestrahlten Teilen der Wirbelsäule**

Knochenmetastasen – Spinales Kompressionssyndrom / Paraplegie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule (RT)
- Bestrahlung der WS (< 24 h) +/- Steroide
- Sofortiger Therapiebeginn

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	++
3b	C	++
1c	D	++

Patienten in Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten!

Knochenmetastasen: Operationstechniken

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Wirbelsäule und Extremitäten

Oxford LoE: 3b

GR: C

AGO: +

- **Marknagelung**
- **Plattenosteosynthesen**
- **Verbundosteosynthesen (Osteosynthese und Einbringen von PMMA)**
- **Wirbelkörperersatz durch Titanspacer**
- **Tumorendoprothesen**
- **Vertebroplastie / Kyphoplastie +/- Thermoablation des Tumors**
- **Kypho-IORT* (nur in Studien)**
- **Resektion einzelner Knochenmetastasen in der oligometastatischen Situation (Sternum, Rippen, Wirbelkörper)**

***Studienteilnahme empfohlen**

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Knochenmetastasen

- **Mit Frakturrisiko**
- **Mit Funktionseinschränkung**
- **Mit Schmerzen**
einmalige RT = fraktionierte RT
- **Mit neuropathischem Schmerz**
- **Asymptomatische isolierte Metastasen**
- **Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerzzunahme mit Dexamethason**
- **Strahlentherapie mit Hyperthermie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	++
1a	B	++
1a	B	++
2a	B	++
1b	B	++
5	D	+/-
1b	B	+
2b	B	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

- Einmalige RT *
- Fraktionierte RT *
- Radionuklidtherapie
- MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall
- Radiofrequenzablation
- Kryoablation

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Einmalige RT *	3b	C	++
Fraktionierte RT *	3b	C	++
Radionuklidtherapie	3b	C	+
MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+
Radiofrequenzablation	4	C	+
Kryoablation	4	C	+

* Dosis und Fraktionierung hängt von der Lokalisation, vom Intervall zur letzten Strahlentherapie sowie von Dosis und Fraktionierung der ersten Strahlentherapie ab.

Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Db)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	LoE
■ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonat	1b
■ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3% / 1,8%)	1b
■ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von antiangiogenetische Therapien	3b
■ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)	1b
■ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Denosumab) 10–30 %	1b
■ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %	1b
■ Atypische Femurfrakturen (absolutes Risiko: 11/10.0000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b
■ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Bisphosphonaten	4

Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten / Denosumab

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Drug	Akute Phase Reaktion	Nieren tox.	Obere GI-NW	Diarrhoe	Kiefer- osteo- nekr.	
Clodronat 1500 i.v.	0	+	0	0	0	Non-Amino.
Clodronat 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-Amino.
Ibandronat 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Aminobisph.
Ibandronat 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. q4w oder q12w	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Pamidronat 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	Aminobisph.
Denosumab 120 mg sc q4w	0	0	0	+	+	

Cave: Hypocalcämie unter antiresorptiver Therapie bei ossären Metastasen !

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 2a

GR: A

AGO: ++

- Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome
- Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate
- Gute Zahnhygiene, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht
- Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für ONJ gering (<1%)

ASORS Evaluation

<https://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862/e4628/LaufzettelAGSMOFarbefinal.pdf>

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford
LoE GR AGO

- **Clodronate (oral)**
 - Postmenopausale Patientinnen 1a A +
 - Prämenopausale Patientinnen 1a B +/-
- **Aminobisphosphonate (iv oder oral)**
 - Postmenopausale Patientinnen 1a A +
 - Prämenopausale Patientinnen 1a B +/-
- **Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m)**
 - Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III 1b B -
- **Denosumab (60 mg s.c. q6m)**
 - Postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie 1b B +/-

Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens

■ Nicht-Aminobisphosphonate:

- Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonefos / Clodronsäure)
- Clodronat p.o. 1040 mg/d (Ostac)

■ Aminobisphosphonate:

- Zoledronat i.v. 4 mg/6 m (Zometa / Zoledronsäure)
- Ibandronat p.o. 50 mg/d (Bondronat / Ibandronsäure)
- Pamidronat p.o. (in oraler Form in D nicht verfügbar)
- Risedronat p.o. 35 mg/w (Actonel / Risedronsäure)
- Alendronat p.o. 70 mg/w (Fosamax / Alendronsäure)
- Optimale Dauer der adjuvanten BP-Gabe muss noch definiert werden (in den Studien Dauer der BP: 2–5 Jahre)

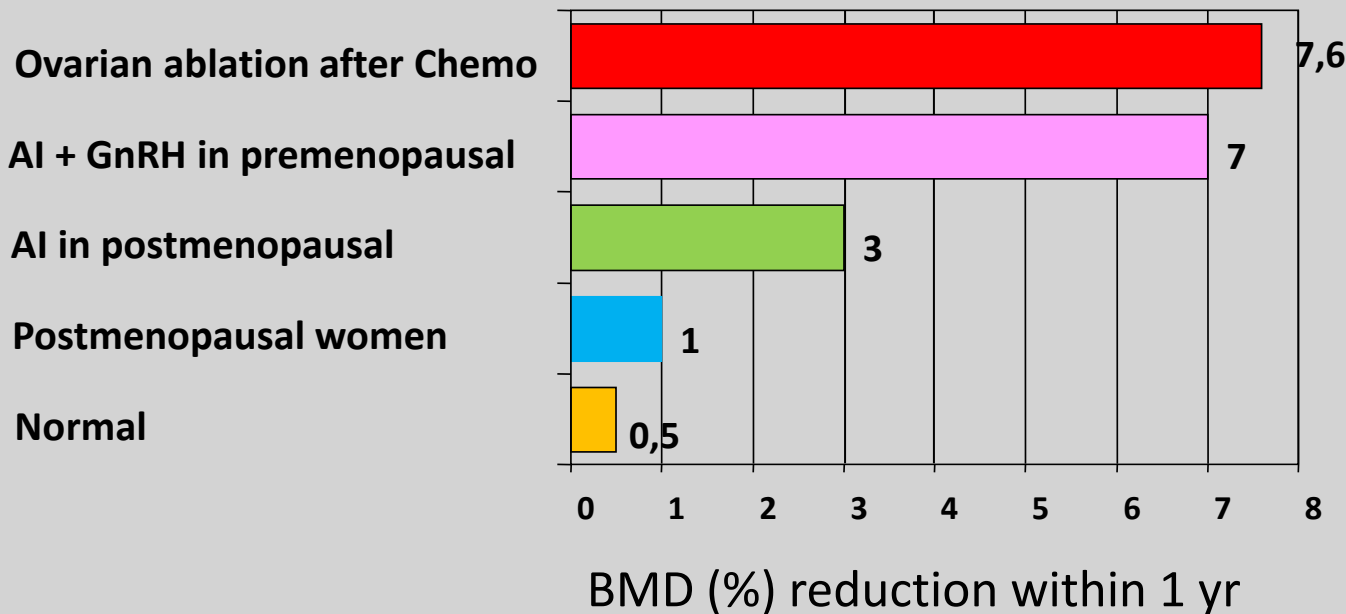
Zu den Aminobisphosphonaten gehören:

Zoledronsäure (65 %), orales Ibandronat (24 %), orales Pamidronat (8 %),
orales Risedronat (2 %), orales Alendronat (1 %) (Daten aus der EBCTCG-Metaanalyse)

Reduction in bone density of individual agents

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

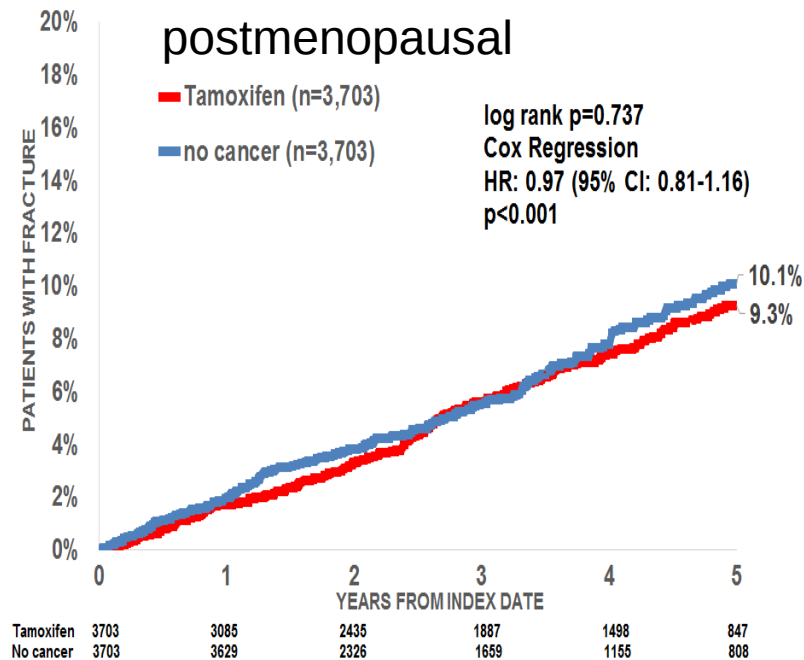
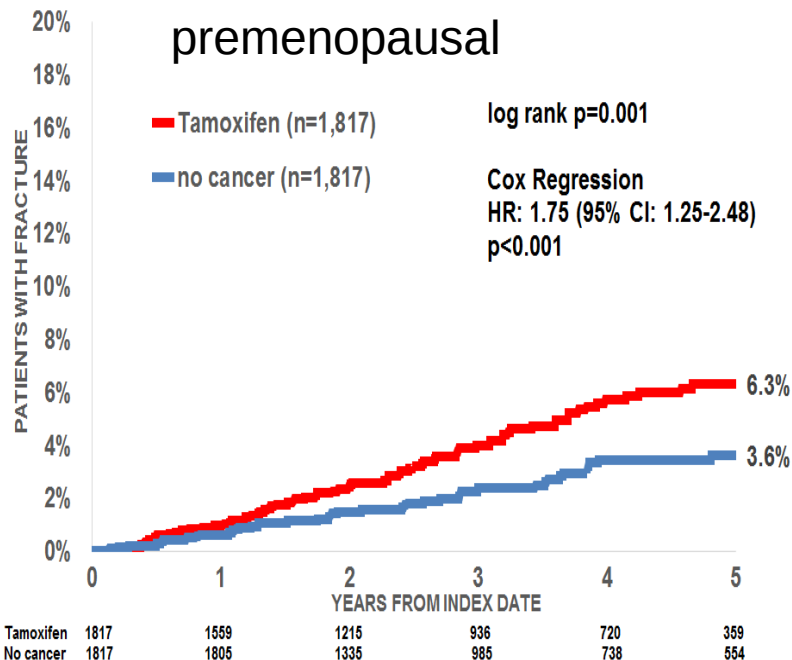


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3) Shapiro CL,
JCO 19:3305, 2001

Risk of osteoporosis and tamoxifen (fracture risk)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Kyvernitakis et al Osteoporosis Int 2018

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Bisphosphonate			
■ Therapie	1b	B	++
■ Prävention (2–5J)	1b	A	+
■ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt)	3c	C	+
■ Denosumab			
■ Therapie	1b	B	++
■ Prävention (bis max. 3 J.)	1b	A	+/-
■ HRT	5	D	-
■ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3 - Leitlinie			++
■ DXA-Scan vor endokriner Therapie und/oder bei vorzeitiger Menopause	5	D	+
■ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie			++
■ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)	5	D	+

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)*

- Sportl. / körperl. Aktivität
- Vermeidung von Immobilisation
- Kalzium (1.000–1.500 mg/d)**
- Vit. D3 (800–2.000 U/d oder 20.000 U/w)
- Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum
- Vermeidung eines BMI < 20 kg/m²
- Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt)
- Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
4	C	++
4	C	++
4	C	++
2b	B	++
3b	C	++
3c	C	+

* http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2014; Überarbeitung 2018 erwartet

** bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung (Gabe nur in Verbindung mit Vitamin D3)

Effect of Denosumab Discontinuation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

FREEDOM / FREEDOM Extension Trial

N=1001, ≥ 2 dose of Denosumab or placebo, follow up ≤ 7 months after discontinuation treatment

Vertebral fracture rate per 100 participant year :

- 1.2 during denosumab therapy
- 7.1 after denosumab therapy
- 8.5 placebo

Non vertebral fracture rate per 100 participant year:

- 2.8 after denosumab vs. 3.8 placebo (n.s.)

Multiple vertebral fracture (% of all vertebral fractures):

60.7% after denosumab therapy vs. 38.7% placebo; $p=0.049$

Cummings SR et al. J Bone Miner Res 2017

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Alendronat 70 mg po/w*	1b	B	++
■ Denosumab 60 mg sc/6m*	1b	B	++
■ Ibandronat 150 mg po/m*	1b	B	++
■ Ibandronat 3 mg iv/3 m	1b	B	++
■ PTH (1-84) 100 µg sc/d	1b	B	+
■ Raloxifen 60 mg po/d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
■ Risedronat 35 mg po/w*	1b	B	++
■ Strontiumranelat 2 g po/d**	1b	B	+
■ Teriparatid (1-34) 20 µg sc/d	1b	B	+
■ Zoledronat 5 mg iv/12 m*	1b	B	++

* Wurde bei MammaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROTHERAPIE NACH RISIKOPROFIL in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.¹

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score^{3,4}, wenn:

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und < 7,5 mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- ≥ 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

KK START

Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation

Besondere Situationen und Lokalisationen in der metastasierten Situation

- **Versionen 2002–2019:**

Albert / Bauerfeind / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm / Fersis / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Hanf / Janni / Kolberg-Liedtke / Kreipe / Lück / Lux / Maass / Oberhoff / Rezai / Schaller / Schütz / Seegenschmiedt / Solomayer / Souchon / Thommssen

- **Version 2020:**

Loibl / Rody

Besondere Metastasenlokalisationen

- **Leber- und Lungenmetastasen**
- **Maligne Pleura- und Perikardergüsse**
- **Aszites**
- **Knochenmarkinfiltration (Verdrängungsmyelopathie)**
- **Weichteilmetastasen**
- **Lokalisationen in anderen Organen (Augen, Haut, Nebennieren, Ovarien, Uterus, Magen, Darm, ...)**

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Allgemeine Aspekte der Metastasentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Histologischer / zytologischer Nachweis der Metastasierung**
- **Systemische Therapie bevorzugt**
- **Operative Therapie nur bei gutem Therapieansprechen der systemischen Therapie**
- **Radiatio bei Patientinnen in gutem Zustand mit spät aufgetretener Oligometastasierung**
- **Lokale Behandlung bei Schmerzen, Exulzeration, Ileus, persistierender(n) Metastase(n) nach Abschluss der Systemtherapie, Hydrocephalus occlusus, spinalem Kompressionssyndrom**
- **Systemische Behandlung nach Chirurgie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3	B	+
2a	B	++*
2b	C	+
3a	B	+
5	D	+/-
5	D	++

* Siehe auch Kapitel zur Systemtherapie in der metastasierten Situation

Lokale Therapie in der primär metastasierten Situation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Operation (R0) des Primärtumors**
 - Bei alleiniger ossärer Metastasierung
 - Bei viszerale Metastasen
- **Axillaoperation bei cN1**
- **Sentinel bei cN0**
- **Radiotherapie des Primärtumors**
 - Ohne Operation
 - Nach brusterhaltender Operation oder nach Mastektomie (entsprechend adj. Indikation)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b ^a	B	+/-
2b ^a	B	-
5	D	+/-
5	D	-
3a	C	+/-
3a	C	+

Lebermetastasen

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Resektion (R0)**

**HR positiv: Chemotherapie-sensibel, langes DFS,
keine extrahepatischen Metastasen, ≤ 3 Metastasen**

**HER2 positiv: Alter < 50 Jahre, Metastase < 5 cm,
keine weiteren Metastasen**

- **Regionale Chemotherapie**

- **Regionale Radiotherapie**

**(SIRT, stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT,
Radiochemoembolisation, andere
Bestrahlungsverfahren)**

- **Thermoablation**

(RFA, LITT, Kryotherapie)

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	B	+/-
3b	C	+/-
3b	C	+/-
3b	C	+/-

Lungenmetastasen

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Vor einer Operation: Staging und Biopsie**
(CT-gesteuerte FNA / CNB o. transbronchiale FNA)
- **Resektion mittels VATS* oder konventionell**
 - multilokulärer Metastasen
 - solitärer/weniger unilateraler Metastasen mit kurativer Intention
- **Thermoablation (CT-gesteuert RFA, LITT)**
- **Regionale Radiotherapie**
(z.B. stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT)

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	B	+
3a	B	-
3a	B	+/-
3b	C	+/-
3a	B	+/-

* VATS = video-assistierte Therapie

Maligner Pleuraerguss (MPE)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Inzidenz:

- ~ 10 % aller Mammakarzinompatientinnen
- ~ 50 % der metastasierten Patientinnen
- ~ 30 % aller MPE sind durch MaCa verursacht

Symptomatik:

- Extensive MPE haben meistens eine maligne Ursache
- Die Mehrheit der MPE sind symptomatisch [Dyspnoe (80%), Thoraxwandsschmerz (30%), nicht produktiver Husten (10%)]
- Das Überleben ist assoziiert mit weiteren Metastasenlokalisationen, ECOG PS, Alter und Ausdehnung der Pleura-Metastasierung.

Diagnostik:

- Klinische Untersuchung
- Röntgen, Ultraschall, CT
- Histologischer / Zytologischer Nachweis durch Punktion oder Thorakoskopie (⇒ 50% falsch negativ).

Maligner Pleuraerguss

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Wenn die erwartete Lebenszeit kurz ist, sollten weniger invasive Prozeduren in Betracht gezogen werden
- VATS und Talkum-Pleurodese*
- Kontinuierliche Pleuradrainage
- Medikamentöse Pleurodese*
 - Talkumpulver
 - Bleomycin, Doxycyclin, Mitoxantron
 - Povidon-Jodid (20 ml 10% Lösung)
- Systemtherapie nach Pleurodese
- Wiederholte Pleurapunktionen

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
1b	B	++
2a	B	++
1a	B	+
2b	C	+/-
1b	B	+
3b	C	+/-
4	C	+/-

* Adäquate Schmerztherapie
VATS = video-assistierte Therapie

Maligner Aszites

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Aszites

- Punktion, Drainage bei Symptomen
- Systemische Therapie
- Lokale Chemotherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	D	++
3b	D	++
3b	D	+/-

Maligner Perikarderguss

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Symptomatischer Perikarderguss

- Drainage, chirurgische Fensterung des Perikards
- Kombination mit optimierter systemischer Therapie
- Video-assistierte Thoraxchirurgie (VATS)
- Ultraschall geführte Punktion und Instillation

von zytotoxischen Substanzen

- Bleomycin, Cisplatin, Mitomycin C, Mitoxantron etc.
- Bevacizumab

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	B	++
4	C	++
4	C	+
4	C	+/-
4	C	+/-

Verdrängungsmyelopathie / Knochenmarksinfiltration (mit Panzytopenie)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Wöchentliche Chemotherapie*:**
 - Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel
 - Capecitabine
- **HER2 pos.:**
zusätzlich anti-HER2 Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	D	++
4	D	++
5	D	++

* Beachte Vorbehandlung

Weichteilmetastasen

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Chirurgische R0-Resektion***
- **Bestrahlung bei folgenden Indikationen**:**
 - Weichteilmetastasen
 - Parese, Rückenmarkskompression
 - Plexusinfiltration

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	+
3b	C	+
2b	C	++
3b	C	++

* bei lokoregionär limitierten Metastasen (Haut, Muskel, Lymphknoten)
nach Ausschluss weiterer Fernmetastasen

** als postoperative Bestrahlung oder primär, falls keine unmittelbare
Operations-Indikation besteht

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2003–2019:**
**Bischoff / Diel / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober / Loibl / Lück /
Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann / Rody /
Schütz / Solbach / Stickeler / Witzel**
- **Version 2020:**
Bauerfeind / Ditsch

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen
- In Autopsie-Kollektiven:
 - Parenchymale ZNS-Metastasen: ~30–40 %
 - Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5–16 %
- Stetig steigende Inzidenz (10 % $\Rightarrow$ 40 %)
- Anstieg der Inzidenz verursacht durch:
 - Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen
 - Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik
- Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen
- Datenlage für Behandlung von ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms ist unbefriedigend, da Studien meist nicht Mammakarzinom-spezifisch. Teilnahme an der deutschen Registerstudie zu ZNS-Metastasen Mammakarzinom empfohlen (www.gbg.de)

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Tumorbiologie

- **Primärtumor:**
 - **Negativer Hormonrezeptor-Status (Basalzell-Typ / triple-negativ)**
 - **Hohes Grading, hohes Ki-67**
 - **HER2 und / oder EGFR (HER1) Überexpression**
 - **Molekularer Subtyp (HER2 positiv, triple-negativ, Luminal B)**

- **ZNS-Metastasen:**
häufiger Östrogenrezeptor-neg. und HER2 und / oder EGFR positiv

- **Primärtumor und ZNS-Metastasen: Diskordanz des molekularen Subtyp**
 - für ER = 16,7% und für PR = 25,2%
 - für HER2 = 10,4%

Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)

Worksheet to Estimate Survival from Brain Metastases (BM) by Diagnosis

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	0	0.5	1	1.5	2	Score
Prognostic Factor						
KPS	< 50	60	70–80	90–100	n/a	_____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
Age, years	> 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
Sum total						_____

Median survival by DS-GPA:

DS-GPA 0–1.0 = 3.4 months

DS-GPA 1.5–2.0 = 7.7 months

DS-GPA 2.5–3.0 = 15.1 months

DS-GPA 3.5–4.0 = 25.3 months

DS-GPA confirmed as prognostic factor

Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER/PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER/PR negative, HER2 positive.

WBRT-30-BC – zur Abschätzung des Risikos von Hirnmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Characteristic	6-month OS rate (%)	Scoring points
Karnofsky performance score		
<70%	8	1
70%	32	3
>70%	72	7
Time between 1.diagnosis of breast cancer and WBRT		
≤33 months	29	3
≥34 months	38	4
Extra-cerebral metastatic disease		
No	53	5
Yes	28	3

- Based on 170 patients
- WBRT: whole brain radiotherapy alone
- (30 Gy in 30 sessions)

Prognostic group	OS at 6 months (%)
6-9 points	8
10-12 points	41
13-15 points	68
16 points	100

Regarding the PPV to identify patients who will live 6 months or longer after WBRT, the WBRT-30-BC (100%) was superior to both DS-GPA (74%) and Rades-Score (68%).

Janssen S et al, Radiol Oncol, 2019

Singuläre / solitäre Hirnmetastase

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokaltherapie: SRS ($\leq 4\text{cm}$) oder FSRT oder Resektion	2b	B	++
Resektion + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT)	1b	B	++
WBRT + Boost (SRS, FSRT) oder Resektion + WBRT	2a	B	+
Alleinige WBRT	2b	B	+
Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand			
Hippocampusschonung	2b	C	+/-
SRS/FSRT o. Resektion + WBRT verbessert lokale und Symptomkontrolle, nicht das Überleben. WBRT führt zu größerer neurokognitiver Beeinträchtigung			

[SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig); FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy, WBRT = whole brain radiotherapy]

Oligo-Hirnmetastasen

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2a	B	++
2b	B	+
2b	C	+/-

Alleinige Lokaltherapie: SRS (≤ 4 cm) oder FSRT

WBRT + Boost (SRS, FSRT)

Alleinige WBRT

Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

Hippocampusschonung

- Die Zahl der stereotaktisch sinnvoll zu bestrahlenden Metastasen ist von Lokalisation, Größe und anderen Faktoren, z.B. Anzahl, Vorbehandlung und Karnovsky Score abhängig
- WBRT zusätzlich zu SRS/FSRT verbessert die lokale und Symptomkontrolle, nicht aber das Überleben. Gleichzeitig scheint bei zusätzlicher WBRT eine größere neurokognitive Beeinträchtigung aufzutreten
- Bei einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen Präferenz zur stereotaktischen Bestrahlung

[SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig); FSRT = fractionated stereotactic radiotherapy, WBRT = whole brain radiotherapy]

NCCTG N0574 (Alliance): A Phase III Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) in Addition to Radiosurgery (SRS) in Patients with 1 to 3 Brain Metastases

Study design:

Patients with 1-3 brain metastases, each < 3 cm by contrast MRI, were randomized to SRS alone or SRS + WBRT and underwent cognitive testing before and after treatment. The primary endpoint was cognitive progression (CP) defined as decline > 1 SD from baseline in any of the 6 cognitive tests at 3 months. Time to CP was estimated using cumulative incidence adjusting for survival as a competing risk.*

Conclusion:

Decline in cognitive function, specifically immediate recall, memory and verbal fluency, was more frequent with the addition of WBRT to SRS. Adjuvant WBRT did not improve OS despite better brain control. Initial treatment with SRS and close monitoring is recommended to better preserve cognitive function in patients with newly diagnosed brain metastases that are amenable to SRS.

*** Remark: No hippocampus-sparing was applied**

Brown A, Asher AL, Ballman K, Farace E, Cerhan J, Anderson K, et al. JAMA. 2016 Jul 26;316(4):401-9. doi: 10.1001/jama.2016.9839

Adjuvant Whole-brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952- 26001 Study

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

2-year relapse rate after whole-brain radiotherapy (WBRT) versus observation after surgical resection or radiosurgery				
	after surgical resection (n=160)		after radiosurgery (n=199)	
	WBRT	observation	WBRT	observation
Local recurrence	27%	59% (p<0.001)	19%	31% (p=0.040)
New lesions	23%	42% (p=0.008)	33%	48% (p=0.023)

- Only 12% of the patients had brain metastases from breast cancer.
- Overall survival was similar in the WBRT and observation arms (median, 10.9 vs. 10.7 months, respectively; P = .89).
- Intracranial progression caused death in 44% patients in the OBS arm and in 28% patients in the WBRT arm.

Kocher M. J Clin Oncol 2011, 29:134-141

Mögliche Entscheidungsfaktoren

Neurochirurgie vs. Stereotaktische Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Pro Neurochirurgie:

- Histologische Sicherung nach z.B. langem rezidivfreiem Intervall
- Sofortige Dekompression notwendig, lebensbedrohliche Symptome
- Stereotaktische Radiotherapie (SRS oder FSRT) bei singulärer Metastase aufgrund der Größe nicht möglich

Pro primäre Radiotherapie*:

- Tumorlokalisation nicht geeignet für chirurgische Resektion
- Mehr als eine Läsionen ohne die oben genannten Kriterien

* Falls möglich stereotaktische Strahlentherapie bevorzugt

Multiple Hirnmetastasen falls stereotaktische Strahlentherapie nicht sinnvoll möglich ist

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **WBRT (supportiv Steroide)**
- **Hippocampusschonung**

- **Corticosteroide allein***
- **Chemotherapie allein**
- **Radiochemotherapie**

- **Erneute WBRT bei Rezidiv****

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	C	+/-
3a	B	+/-
3a	D	+/-
3b	C	-
4	C	+/-

* Symptomadaptiert

** Falls lokale Therapien (OP, SRS, FSRT) im Rezidivfall nicht sinnvoll, möglich in Einzelfällen abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation

[WBRT = whole brain radiotherapy]

Systemische und symptomatische Therapie von Hirnmetastasen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation	2c	C	+
■ Lapatinib + Capecitabin als initiale Behandlung (HER2 pos. Fälle)	2b	B	+/-
■ Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung	3a	D	-
■ Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik	3a	C	+
■ Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz)	3a	C	++
■ Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und/ oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option	5	D	+

- Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation
- Lapatinib + Capecitabin als initiale Behandlung (HER2 pos. Fälle)
- Chemotherapie als alleinige Primärbehandlung
- Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik
- Glucocorticoide nur wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz)
- Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und/ oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie

- MTX 10-15 mg 2-3x/ Woche (+/- Folsäure-Rescue)
- Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w*
- Thiothepa
- Steroide
- Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)

Systemtherapie

Radiotherapie

- Fokal (bei größerem Tumolvolumen)
- WBRT
- Neuroachse (disseminierte spinale Herde)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
3b	C	+
3b	C	+/-
4	D	+/-
4	C	+/-
3b	B	+
4	D	+
4	D	+
4	D	+/-

Aufgrund der schlechten Prognose einer Leptomeningeosis carcinomatosa sollte auch eine rein symptomatische Therapie erwogen werden

* Bis auf Weiteres nicht erhältlich

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Komplementäre Therapie „Survivorship“

Komplementäre Therapien

Hormontherapie „Survivorship“ (Rezidiv-Prävention)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

■ Versionen 2002–2019:

**Albert / Bauerfeind / Blohmer / Fersis / Friedrich / Gerber / Göhring
/ Hanf / Janni / Kümmel / Lück / von Minckwitz / Nitz / Oberhoff /
Rhiem / Scharl / Schmidt / Schütz / Thomssen**

■ Version 2020:

Kümmel / Schütz

CAM

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

„Integrative Onkologie“

CAM

Komplementäre + Alternative Medizin

Komplementär

*in Ergänzung zur
wissenschaftlich
begründeten Medizin*

Alternativ

*anstelle der
wissenschaftlich
begründeten
Medizin*

„Unkonventionelle Methoden“

UCT

Unkonventionelle
Therapien

Unkonventionell

*unbewiesene
Außenseiter-
Methoden*

Allgemein

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	--
2b	B	--

- **CAM anstelle lokoregionärer Interventionen**
- **CAM anstelle systemischer Therapie**
- **Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden.**
- **Diagnostische Verfahren im Zusammenhang mit komplementären und alternativen Therapiekonzepten ohne Evidenz (z.B. Irisdiagnostik, Bioresonanz) sollen nicht empfohlen werden.**
- ***Unter Systemtherapie:***
Besondere Beachtung gilt möglichen Medikamenteninteraktionen

Komplementäre Therapien prä- und postoperativ

Oxford

LoE GR AGO

Präoperativ

- **Hypnose** (reduziert Ängste, Schmerz, Übelkeit)

1b B +

Postoperativ

- **Akupunktur**

- bei Schmerzen, Ängstlichkeit

1b B +/-

- bei Übelkeit, Erbrechen

2b B +

- **Massage Therapie** (bei Schmerzen)

2b C +/-

- **Frühzeitige postoperative Bewegungstherapie**

1a A +

beugt Dysfunktion der oberen Extremität vor

CAVE: vermehrt Wundsekret

- **Körperliche Aktivität**

- zur Reduktion des sek. Lymphödems

1a A +

- zur Prophylaxe eines Lymphödems

1b B +/-

- **Prophylaktische Lymphdrainage**

1b B -

- **Yoga** (bei Arm- und Schulterschmerzen)

2b C +

- **Musiktherapie** (Schmerzreduktion nach Mastektomie)

2b C +/-

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Einfluss auf Toxizität I

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Bei laufender onkologischer Standardtherapie:

CAVE: Interaktionen beachten!

- **Mistellektine (*Viscum album*)**
zur Reduktion therapieassoziiierter Nebenwirkungen
- **Thymuspeptide**
verringern Risiko schwerer Infektionen
- **Ginseng**
verringert Fatigue; (Cave: interagiert mit P Enzyme, z.B. CYP3A4)
- **Ganoderma Lucidum**
verringert Fatigue; (Cave: inhibiert P Enzyme, z.B. CYP3A4)
- **L-Carnitin**
Prävention der Toxizität, verbessert periphere Neuropathie
verringert Fatigue
- **Curcumin**
vermindert Radiodermatitis
- **Ingwer**
komplementär zu Leitlinien-gerechter Medikation gegen Chemotherapie induzierte Übelkeit/Erbrechen; (Cave: Wechselwirkungen)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	+/-
2a	B	+/-
2b	C	-
2b	C	-
1b	B	--
1b	B	-
1b	B	+/-
1b	C	+/-

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Einfluss auf Toxizität II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Antioxidanzien (Suppl.)**
 - **verschied. antioxidative Extrakte zur Minderung anthracyclinbedingter Cardiotoxizität**
- **Hochdosiert Vitamin C**
- **Vitamin E**
- **Selen** (zur Linderung von Nebenwirkungen)
- **Co-Enzym Q 10** (Fatigue, Lebensqualität)
- **Proteolytische Enzyme**
(gegen Chemotherapie-induzierte Toxizität)
- **Chinesische Medizin** (Besserung der Wundheilung)
- **Sauerstoff- und Ozon-Therapie**
- **Kurzzeitfasten** (QoL, Fatigue)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	-
2b	B	+/-
1b	C	-
2b	D	-
1b	B	-
1b	B	-
3b	B	-
1b	B	-*inf
5	D	--
3b	C	+/-*

*inf: Infusion in Deutschland nicht geprüfter Substanzen

* **Studienteilnahme empfohlen**

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Chinesische Kräutermedizin** (zur Behandlung chemo-therapiebedingter Nebenwirkungen)
- **Homöopathische Medizin** (gegen therapiebedingte Nebenwirkungen)
 - **Topische Kalendula** (≥ 20% Kalendulaanteil) zur Prophylaxe einer akuten Dermatitis unter Strahlentherapie
 - **Traumeel S® Mundspülung** bei chemotherapieinduzierter Stomatitis
- **Topische Anwendung Silymarin (Silybin, Mariendisteleextrakt)** (akute Hautreaktion unter Strahlentherapie)
- **Massage** (zur Verbesserung von Fatigue, Schmerzen, Angst, Übelkeit)
- **Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)** (bei Karzinomschmerzen)
- **Hydrotherapie** (bei therapie-assoziiierter Hauttrockenheit, Hautverhärtung, Nagelveränderung)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	-
1b	B	+/-
3a	B	+/-
1b	C	+/-
2b	D	+/-
3b	C	+/-

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Akupunktur zur Verbesserung von:

■ Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

- Elektro-Akupunktur als Ergänzung zu antiemetischer Therapie
- Akupressur als Ergänzung zu Antiemetika

■ Schmerzen

- Krebsschmerzen
- AI-induzierter Arthralgie
- TENS - transkutane elektrische Nervenstimulation bei Krebschmerzen

■ Fatigue

- Akupressur

■ Angst und Depression

■ Kognitiver Dysfunktion

■ Menopausensyndrom bei Patientinnen mit Mammakarzinom

- zur Verbesserung v. Häufigkeit und Schwere d. Hitzewallungen
- Elektroakupunktur zur Verbesserung des Schlafs bei Hitzewallungen

■ Leukopenie (Moxibustion)

■ Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie

- als Prophylaxe
- als Therapie

■ Chronischem Lymphödem nach MaCa Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
1b	B	+
1b	B	+
1a	B	+
2b	D	+/-
1a	B	+
1b	B	+
2b	B	+
5	D	+/-
1b	B	+
1b	B	+/-
2a	B	+
2b	B	+/-
1b	B	-
2b	B	+/-
2b	B	+/-

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Mind-Body Medizin I

Oxford		
LoE	GR	AGO

MBSR (Mindfulness-Based Stress Reduction –
dt. Achtsamkeitsbasierte Stressbewältigung)
Programm verbessert Lebensqualität,
Bewältigungsstrategien, Achtsamkeit, vermindert Stress,
Angst, Depression, Fatigue und Schlafstörung

1a	A	+
----	---	---

Körperliches Training/Sport (mind. 3x/Woche moderates
Ausdauertraining in Kombination mit kräftigendem
Gerätetraining 2 x /Wo.) verbessert Lebensqualität,
kardiorespiratorische Fitness, körperliche Leistungsfähigkeit,
Schlaf, Schmerz, Depression, Lymphödem und Fatigue

1a	A	++
----	---	----

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Mind-Body Medizin II

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Entspannungsverfahren			
Reduktion von Angst und Übelkeit, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung psychischer Belastung	2b	C	+/-
Yoga			
Verbesserung von Lebensqualität, Stress, Fatigue, Schlaf, Angst und Depression	1b	A	+
Qigong Verbesserung von Lebensqualität, Fatigue, Stimmung	2a	B	+/-
Tai-Chi			
Verbesserung von Lebensqualität, Muskelkraft, Schlaf	2a	B	+/-
Hypnose (in Kombination mit kognitiver Therapie)			
Verbesserung von Fatigue unter Radiotherapie, Reduktion von Distress	1b	A	+

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben I

Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Sport – Genussmittel

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Körperliches Training/Sport**
(das Äquivalent zu 3–5 Std. mäßiggradigem „Walking“ verbessert DFS und OS und kardiopulmonale Funktion)
- **Nikotinreduktion**
- **Alkoholkonsum reduzieren (< 6g/die)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	A	++
2b	A	+
2b	A	+

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben II

Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Ernährung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Anstreben eines normalen BMI	1a	A	++
■ Ernährung mit geringem Fettanteil (Ernährungsberatung empfohlen)	1a	B	+
■ Ballaststoffhaltige Lebensmittel (u.a. Saaten, z.B. Leinsamen)	2a	B	+
■ Beachten genereller Ernährungsempfehlungen (z.B. von DGE, WCRF) im Sinne einer mediterranen (Vollwert-)Ernährung	2a	B	++
■ Diät-Extreme	2a	B	--

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben III

Pflanzliche Therapieansätze – Nahrungsergänzung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Nach Systemtherapie – Vitamine/Antioxidanzien scheinen nicht mit einem erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert
- Raucher haben ein höheres Bronchial-Ca-Risiko unter Antioxidanzien

Prävention eines brustkrebsassoz. Rezidivs

- Antioxidanzien
- Orthomolekulare Substanzen (Selen, Zink ...)
- Vitamine (zusätzlich zu ausgewogener Ernährung; Vit. C, E, D)
- Karotenoide erscheinen mit schlechterem Ergebnis assoziiert
- Proteolytische Enzyme (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)
- Sojaprodukte (Phytoöstrogene)
 - Konzentration ≥ 100 mg Isoflavone pro Tag
- Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa)
- Mistellektine (Viscum album)
- Thymuspeptide (Einfluss auf Überleben)
- Sauerstoff- und Ozon-Therapie
- Antioxidative Supplemente nach Beendigung der Radiotherapie
- Laetrile (Aprikosenkernextrakt)
- Grüner Tee
- Methadon
- Cancer bush (Sutherlandia frutescens),
Devil's claw (Harpagophytum procumbens),
Rooibos Tee (Aspalathus linearis),
Bambara-Erdnuss (Vigna subterranean)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	2b	B	
	1b	A	
	2a	B	+/-
	5	D	-
	2a	B	+/-
	2b	B	-
	3b	B	-
	2a	B	+/-
	2a	B	-
	3b	C	+/-
	1b	C	-
	2a	B	-
	5	D	--
	2b	B	+/-
	1c	D	--
	3a	C	+/-
	5	D	--
	5	D	-

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2015–2019:**
**Albert / Bauerfeind / Blohmer/ Fersis / Gerber / Hanf / Huober/
Loibl / Maas / Scharl / Thill / Witzel**
- **Version 2020:**
Rody / Witzel

Hormon-(Ersatz-)Therapie (HT) für Östrogenmangelsymptome nach Mammakarzinom-Diagnose und -Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Hormonsensitive Erkrankung (ER pos.)**
- **Nicht-hormonsensitive Erkrankung (ER neg.)**
- **Hormonsensitive Erkrankung (ER pos.):
Kombinationstherapie: TAM plus niedrig dos. HT**
- **Tibolon**
- **Topisch vaginale Applikation**
 - **Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)**
 - **Östradiol (E2) während einer AI-Therapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	-
2b	D	+/-
2b	B	+/-
1b	A	- -
4	D	+/-
4	C	-

* Kur: 4 Wochen tägl. 1 x 1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche

Weitere Methoden zur Erleichterung postmenopausaler Symptome nach Mamma-Ca

Medikamentöse Ansätze:

- **Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI):**
zur Reduktion von Hitzewallungen

- Venlafaxin
- Desvenlafaxin
- Sertralin, Escitalopram

- **Gabapentin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)**

- **Pregabalin**

- **Clonidin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)**

- **Oxybutynin (2,5mg/5 mg)**

- **MPA (i.m. 500 mg single shot)**

- **Vitamin E**

- **Omega 3-Fettsäuren**

- **Melatonin (verbesserte Schlafqualität)**

- **Duloxetine (zur Therapie von Arthralgien nur unter AI-Therapie)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1b	A	+/-
1b	A	+/-
1a	A	+
1b	A	+/-
1a	A	+
1b ^a	A	+/-
1b	A	+/-
1b	A	-
1b	A	+/-
2b	C	+
1b	B	+

Bei laufender onkologischer Standardtherapie: CAVE: Medikamenten-Interaktionen!

■ **Soja – Isoflavonoide***

Hitzewallungen

Schlafstörungen

topische vaginale Applikation

■ **Rotklee – Isoflavonoide***

Hitzewallungen und Schlafstörungen

■ **Leinsamen (40 g/d) (bei HR+ ≤ 10g/d (1Essl.))**
(mögl. Reduktion des Rezidivrisikos, keine Reduktion v. Hitzewallungen)

■ **Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen**

Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi

■ **Johanniskraut-Produkte**

(cave: pharmakokinetische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)

■ **Ginseng Wurzel** (Panax ginseng or P. quinquefolius)

■ **Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierte Gelenkbeschwerden)**

■ **Homöopathische Mittel zur Reduktion Hitzewallungen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
3b	B	+
1b	B	-

* Aktivierung von MaCa Zellen bei HR-positiver Erkrankung nicht ausgeschlossen

Postmenopausale Symptome III

integrativ-onkologische Therapien

Allgemeine Ansätze:

- Körperliches Training / Sport
- Mind Body-Medizin
(Yoga, Hypnose, Schulung, Beratung, Achtsamkeitstraining)
- Kognitive Verhaltenstherapie
- (Elektro-) Akupunktur
- Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie
- Hitzewallungen
- Depressionen
- Angst, Schlafstörungen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1b	B	+
1a	A	++
1b	B	+
1a	B	+/-
2b	B	+/-
3b	C	+/-

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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assist. reprod. Therapie (Information: www.fertiprotekt.com)			++
■ CHT + GnRHa (zur Prophylaxe des ovarialen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CHT + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	1b	A	+/-

Ovarieller Funktionserhalt – Synopsis der randomisierten Studien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	ZORO	PROMISE	Munster et al. - US	POEMS	Option
Patient number	60 (60 HR-)	281 (50 HR-)	49 (13 HR-) of 124	218 (218 HR-)	227 (126 HR-)
Age median	38 years	39 years	39 years	Premenop. < 50 years	premenopausal
Treatment	goserelin	triptorelin	triptorelin	goserelin	goserelin
Start of treatment	>2 weeks prior to cht	>1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht
Primary Endpoint	menstruation at month 6 after chemotherapy	rate of early menopause at month 12 after cht	menstruation rate within 2 years after cht	Ovarian failure at 2 yrs after cht	Amenorrhea with elevated FSH levels between 12 and 24 months
Primary objective	to detect 30% absolute increase of menstruation rate	to detect at least 20% absolute reduction in early menopause	to detect 20% difference in amenorrhea rate – from 10% to 30%		To detect 20%-25% absolute reduction in early menopause
Multivar. analysis	age as only independent predictive factor	treatment as only independent predictive factor	n.d.	Treatment as only Independent predictive factor	Age, total cyclophosphamide dose and baseline AMH
Resumption of menses at month 12	83% with LHRH vs. 80% w/o	93% with LHRHa vs. 74% w/o	74% with LHRH vs. 68% w/o	78% with LHRH vs. 75% w/o; at 2 years; 22% with LHRH vs. 8%	78% with LHRHa vs. 62% amenorrhea rate between month 12 and 24
Median time to restoration of menses (months)	6.1 with LHRHa vs. 6.8 w/o; p=0.30	not reached with LHRH vs. 6.7 w/o; p=0.07	5.8 with LHRH vs. 5.0 w/o; p=0.58	n.d.	n.d.
Cyclophosph. dose	4600 vs. 4700mg	4080 vs. 4008 mg	n.r.	n.a.	5940 vs. 5940mg

Einschätzung der ovariellen Reserve

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Tests zur Beurteilung der ovariellen Reserve

- Anti-Müller Hormon
- Antrale Follikelzählung
- FSH
- Kombinierte Testverfahren zur Einschätzung der ovariellen Reserve*

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
3b	B	+
2b ^a	B	+
5	C	+

* Tests werden vorgeschlagen für Frauen > 35 J und Kinderwunsch für 6-12 Monate; die Tests sagen nicht den Misserfolg einer Konzeption voraus, aber helfen über das potenziell verkürzte Zeitfenster für eine erfolgreiche Konzeption und über die Möglichkeiten einer Infertilitätsbehandlungen aufzuklären.

Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Barriere-Methoden	5	D	+
■ Sterilisation (Tubenligatur/Salpingektomie/Vasektomie)	5	D	+
■ Nicht-hormonelle intrauterine devices (IUDs)	3b	D	+
■ Levonorgestrel-freisetzende IUDs	2b	C	-
■ Entfernung bei Erstdiagnose	4	D	+/-
■ Timing-Methoden	5	D	-
■ Reine Progesteron-Kontrazeptiva (oral / i.m.)	5	D	-
■ Komb. orale Kontrazeptiva	5	D	-
■ Optionen für Notfall-Kontrazeption			
■ Kupfer armierte Intrauterin-Devices (Cu-IUD)	5	D	+
■ Levonorgestrel, Ulipristalacetat oral	5	D	+

Sexuelle Gesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Nutzung von Patientinnenfragebögen**
- **Tests zur Beurteilung sexueller Dysfunktion**
- **Vaginale Trockenheit**
 - **Nicht-hormonelle Gleitmittel / Feuchtgele**
- **Fraktionierter mikroablativer CO₂-Laser/
vaginaler Erbium: YAG-Laser**
- **DHEA lokal**
- **Topisch vaginale Applikation**
 - **Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)**
 - **Östradiol (E2) während einer AI-Therapie**
- **Psychoedukative Unterstützung, Gruppentherapie,
Sexualberatung, Eheberatung, Psychotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	+
5	D	+/-
1b	B	+
2a	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-
4	D	+/-
4	C	-
1b	B	+

* Kur: 4 Wochen tägl. 1 x 1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche

Tests zur sexuellen Gesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

■ Sexual Complaints Screener (SCS) for women*

German Translation

Screening-Check-Fragebogen: Sexuelle Gesundheit

1. Sind Sie zufrieden mit Ihrem Sexualleben? Ja, nein, wenn nein
2. Seit wann/wie lange sind Sie mit Ihrem Sexualleben unzufrieden?
3. Ihr Problem im Sexualleben ist:
 1. Kein Interesse bzw. keine Lust
 2. Reduzierte Empfindlichkeit/Sensibilität im Genitalbereich
 3. Trockenheit der Scheide
 4. Problem, den Orgasmus zu erreichen
 5. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
 6. Andere
4. Welche Probleme stören Sie am meisten? 1, 2, 3, 4, 5, 6.
5. Wollen Sie über diese Probleme mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin reden?

* Hatzichristou D, Rosen RC, Denogatis LR, Low WY, Sadovsky R, Symonds T. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med 2010;7:337-348



Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Gesundheitskompetenz und Kommunikation



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Gesundheitskompetenz

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Version 2020:
Rhiem / Schmidt**

Gesundheitskompetenz

Definition

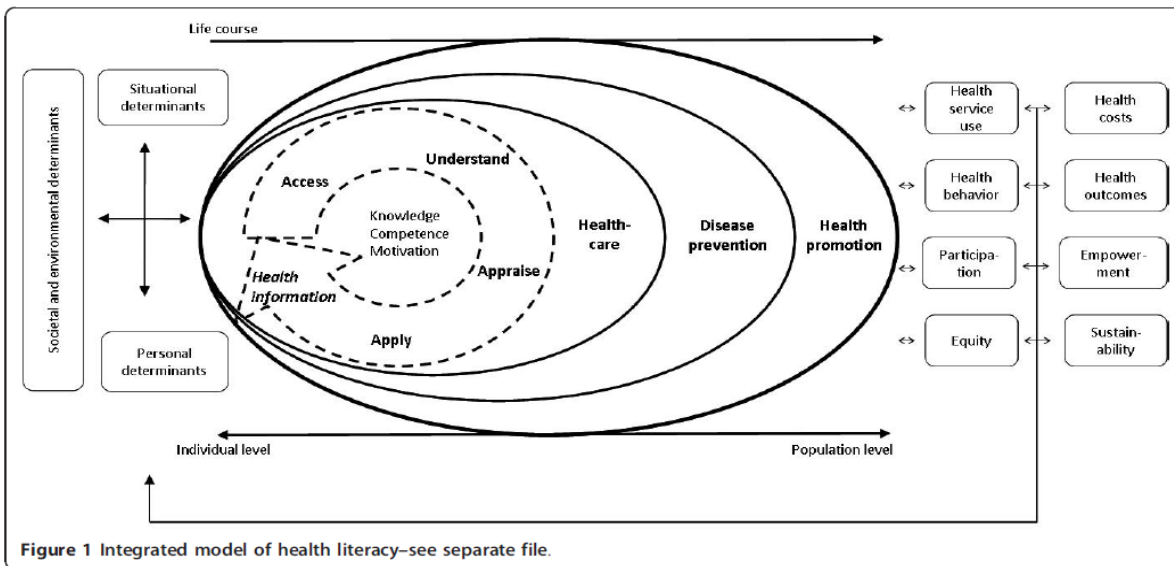
z.B.*

„Gesundheitskompetenz umfasst das Wissen sowie die Motivation und die Fähigkeiten von Menschen, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, zu beurteilen und anzuwenden, um im Alltag in gesundheitsrelevanten Bereichen Entscheidungen treffen zu können.“

Sørensen et al., (2012)

- * weitere Definition, z.B.: The Secretary's Advisory Committee on National Health Promotion and Disease Prevention Objectives used this working definition of health literacy for 2030: “Health literacy occurs when a society provides accurate health information and services that people can easily find, understand, and use to inform their decisions and actions.”

Modell zur Gesundheitskompetenz (nach Sørensen)



Kompetenzen

Zugang:

Gesundheitsinformationen suchen, finden, erhalten.

Verstehen:

erhaltene Gesundheitsinformationen begreifen

Bewerten:

Gesundheitsinformationen interpretieren, auszuwählen, beurteilen, überprüfen

Anwenden:

Gesundheitsinformation für eine Entscheidung nutzen, die die Gesundheit unterstützt und verbessert

Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 2012, 12:80

Gesundheitskompetenz

- Je entwickelter die Gesundheitskompetenz ist, desto besser kann sich eine Person im Alltag über Gesundheit (z.B. Prävention, Therapie) **informieren**, eine eigene **Meinung bilden** und **selbstbestimmte Entscheidungen treffen**, die die Lebensqualität und Gesundheit im Lebensverlauf erhalten oder verbessern kann.
- Das Ausmaß der Gesundheitskompetenzen einer Person hängt aber nicht nur von deren individuellen Voraussetzungen und erworbenen Kompetenzen ab, sondern insbesondere von der **fachlichen Qualität, Verständlichkeit, Angemessenheit, Vermittlungsform und Verfügbarkeit von Informationen** ab.

Gesundheitskompetenz

Nutzerbeteiligung

Als Gründe für Über-, Unter- und Fehlversorgung im Gesundheitssystem wird u.a. die schwache Position der Patientinnen und Patienten genannt (SVR).

Im Kontext von Gesundheitskompetenz ist der Mensch

- mehr als **Handelnder und Mitgestalter** und weniger als passiver Träger von Risikofaktoren zu sehen.
- als **autonomer Akteur** zu betrachten, der **Verantwortung** übernimmt und eine **aktive Rolle** in medizinischen Entscheidungsprozessen spielt.
- derjenige, der aus professionell angebotenen Informationen die **individuell relevante Bedeutung** entnimmt und sich im Einklang mit **den eigenen Werten, Zielvorstellungen und Lebensumständen** in bestimmten gesundheitlich relevanten Situationen **verhält**.

SVR – Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen

Gesundheitskompetenz

Kommunikation

Ein zentrales Mittel zum Erwerb der Gesundheitskompetenz stellt die Arzt-Patienten-Kommunikation dar. Sie ist die Basis für eine gelungene onkologische Behandlung und Begleitung. Kernelemente sind z.B.:

- **Nicht-direktive** Kommunikation – d.h. die Ratsuchenden/Patientinnen haben das Recht, ihre Lebensziele selbst zu wählen, selbst wenn diese nach wohlbegründeter Abwägung allgemein anerkannten, auch evidenzbasierten Empfehlungen widersprechen.
- **Verständliche** Kommunikation -, d.h. an den Wissensstand, die Rezeptionsgewohnheiten, Kompetenzvoraussetzungen und Präferenzen der unterschiedlichen Patientinnen/Patienten ausgerichtet.

Ziel: Ermöglichung einer „**eigen verantworteten**“ Entscheidung auf der Basis einer ausreichenden Gesundheitskompetenz.

Gesundheitskompetenz

Grundprinzipien der Kommunikation

- **Wahrheitsgemäß und einfühlsam Informationen mitteilen**
- **aktiv Zuhören und Empathie ausdrücken**
- **Eruieren, ob und wie die Patientin/der Patient über ihre/seine Situation informiert werden möchte**
- **verständliche Sprache unter Vermeidung bzw. Erklärung von Fachbegriffen verwenden**
- **Kontinuierlich Verständnis verbessern durch z.B. Wiederholungen, Pausen, Zusammenfassung, verständliches Informationsmaterial**
- **Ermutigen, Fragen zu stellen und Gefühle auszudrücken**
- **Eruieren individueller Belastungen, Problemlagen und Nöte**
- **Zu Selbstbestimmung und eigenen Aktivitäten („Empowerment“) motivieren**
- **Hoffnung auf Heilung und Linderung geben**
- **Weiterführende Hilfen anbieten (z.B. Psychoonkologie, Selbsthilfe)**

Gesundheitskompetenz

evidenzbasierte Informationen

Evidenzbasierte Informationen im Gesundheitswesen sollen genutzt werden, um Patientinnen und Patienten ihre Fragen verständlich zu beantworten. Sie stützen sich auf den aktuellen Stand des Wissens und sind frei von Beeinflussung:

Anforderung an evidenzbasierte Gesundheitsinformationen:

- Die Informationen zu Leistungen oder Produkten, dürfen weder direkt noch indirekt der Vermarktung dienen.
- Die systematische Recherche entspricht der für die Zielgruppe relevanten Fragestellungen.
- Die Auswahl der für die Fragestellung geeigneten Evidenz ist begründet.
- Es liegt eine unverzerrte Darstellung der für die Patientinnen/Patienten relevanten Ergebnisse (z.B. Mortalität, Beschwerden, Komplikationen, gesundheitsbezogene QoL) vor.
- Die Darstellung von Unsicherheiten ist inhaltliche und sprachlich angemessen.
- Die Darstellung von Ergebnissen ist von der Ableitung von Empfehlungen klar getrennt.
- Berücksichtigung der aktuellen Evidenz zur Kommunikation von Zahlen, Risikoangaben und Wahrscheinlichkeiten.
- für die Entscheidung ausreichend Zeit zur Verfügung stehen.
- Die Möglichkeit, dass die Maßnahme abgelehnt wird, darf kein Grund sein, die Information vorzuenthalten.

Gesundheitskompetenz

Kommunikation

Eine nicht-direktive und evidenzbasierte Arzt-Patienten-Kommunikation, die sich an den aktuellen Bedürfnissen, Werten, Problemlagen, Ressourcen und Präferenzen der Patientinnen und Patienten orientiert, hat günstige Auswirkungen.

- Patientinnen fühlen sich weniger ängstlich
- Vertrauen in behandelnden Onkologen ist erhöht
- Patientenzufriedenheit ist erhöht
- Therapieadhärenz ist erhöht
- Entscheidungsfindung ist verbessert
- Psychische Beschwerden sind gebessert

Oxford

LoE

2b

2b

2a

2a

2a

2a

Gesundheitskompetenz

Kommunikation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Qualifizierte Trainingsmaßnahmen können zur Förderung kommunikativer Kompetenzen beitragen.

Oxford

LoE

Kommunikationstraining von Ärztinnen/Ärzten kann u.a.

- **das Einfühlungsvermögen verbessern** **2a**
- **Kommunikationskompetenzen erweitern und bereichern** **2a**
- **Patientenzufriedenheit erhöhen (Information, Unterstützung, Berücksichtigung von Bedenken)** **2b**

Gesundheitskompetenz

shared decision making – partizipative Entscheidung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Der überwiegende Anteil von Patientinnen und Patienten möchte aktiv in Entscheidungen über ihre Versorgung einbezogen werden.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Patientinnen/Patienten wünschen offene Gespräche zu Prognose, Behandlungsoptionen und Lebensqualität	1b	A	
■ Ärzte/Ärztinnen sollen Patienten motivieren Fragen zu stellen, Klärung zu verlangen, Emotionen auszudrücken, Meinungen und Präferenzen zu äußern	3b	C	+

Gesundheitskompetenz

Patientenentscheidungshilfen

Patientenentscheidungshilfen sind Werkzeuge, die Menschen helfen, sich an der Entscheidungsfindung zu beteiligen, indem sie die zu treffende Entscheidung explizit treffen, Informationen über die Optionen und Ergebnisse liefern und persönliche Werte verdeutlichen. Sie sollen die Beratung durch einen Arzt ergänzen und nicht ersetzen.

- **Patientenrechtegesetz (2013) schreibt vor, dass die Aufklärung für Patienten verständlich sein muss**
- **Nationaler Krebsplan (2015) „Roadmap – informierte und partizipative Entscheidungsfindung bis 2020“**

Entscheidungshilfen

- **klären über die Entscheidung auf**
- **beschreiben die verfügbaren Optionen**
- **helfen Patienten diese unter persönlichen Standpunkten zu betrachten**
- **sollen evidenzbasiert sein = evidenzbasierte Gesundheitsinformationen (EBGI)**
- **bringen Patienten: mehr Wissen über die Optionen, eine genauere Risikowahrnehmung, mehr Zufriedenheit und das Entscheidungen besser mit ihren Werten übereinstimmen**

Gesundheitskompetenz

Patientenentscheidungshilfen

Oxford

LoE

Durch den Einsatz von Entscheidungshilfen (EH) wird bei Patientinnen

- | | |
|---|----|
| ■ das Wissen über Behandlungsoptionen verbessert | 1a |
| ■ der Entscheidungskonflikt verringert | 1a |
| ■ die Informiertheit erhöht | 1a |
| ■ das Gefühl über die Klarheit persönlicher Werte erhöht | 1a |
| ■ angeregt, eine aktivere Rolle bei der Entscheidungsfindung zu übernehmen | 2b |
| ■ die Risikowahrnehmung verbessert | 2b |
| ■ die Übereinstimmung zwischen der gewählten Option und den Werten der Patientin verbessert | 3a |

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN