

---

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

1. Aktualisierung 2008



---

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

## **1. Aktualisierung 2008**

### **Koordination:**

Informationszentrum für  
Standards in der Onkologie (ISTO)  
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Tiergarten Tower  
Straße des 17. Juni 106–108  
10623 Berlin  
Tel.: 030 322932900  
E-Mail: [isto@krebsgesellschaft.de](mailto:isto@krebsgesellschaft.de)

### **Autoren:**

R. Kreienberg, I. Kopp, U. Albert, H. H. Bartsch,  
M.W. Beckmann, D. Berg, U. Bick, A. du Bois,  
W. Budach, J. Dunst, J. Engel, B. Ernst, M. Geraedts,  
U. Henschler, D. Hölzel, C. Jackisch, K. König,  
H. Kreipe, T. Kühn, A. Lebeau, S. Leinung,  
H. Link, H.-J. Lück, H. Madjar, A. Maiwald,  
G. Maiwald, N. Marschner, M. Marx, G. von Minckwitz,  
I. Naß-Griegoleit, K. Possinger, A. Reiter, W. Sauerbrei,  
W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte,  
K.-D. Schulz †, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch,  
U. Wagner, J. Weis, T. Zemmler

## Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

### Produkthaftung:

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Titelbild: © istockphoto.com

---

### Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission  
Verlagsauslieferung  
Kreidlerstraße 9  
D-70806 Kornwestheim

Österreich:  
Maudrich Verlag  
Spitalgasse 21a  
A-1097 Wien

USA:  
Scholium International Inc.  
151 Cow Neck Road  
Port Washington, NY 11050

---

### Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2008 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.  
Printed in Germany

ISBN 978-3-88603-934-0

---

# Inhalt

Vorwort	IX
<b>Abschnitt A Allgemeines</b>	1
A 1 Einleitung	2
A 1.1 Ziele und Aufgaben der S3-Leitlinie	2
A 1.2 Vorbemerkungen	4
A 2 Patientinneninformation und -aufklärung	5
A 2.1 Diagnosemitteilung	6
A 2.2 Aufklärung über die Behandlung	6
A 3 Früherkennung, Mammographie-Screening	10
A 4 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	13
A 4.1 Familiäres Mammakarzinom	13
A 4.1.1 Beratung und Gentest	13
A 4.1.2 Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms	14
A 4.1.3 Pathologie des erblichen Mammakarzinoms	15
<b>Abschnitt B Lokoregional begrenzte Primärerkrankung</b>	17
B 1 Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	18
B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen	21
B 2.1 Basisdiagnostik	21
B 2.2 Bildgebende Verfahren	22
B 2.3 Diagnostische Sicherung	23
B 2.4 Staging	24
B 3 Präinvasive Läsionen	27
B 3.1 Vorbemerkung	27
B 3.2 Risiko zur Entwicklung eines Mammakarzinoms	27
B 3.3 Pathomorphologische Untersuchung	28
B 3.4 Prävention	29
B 3.5 Therapieentscheidung und Optionen	30
B 3.6 Therapieverfahren	32
B 3.6.1 Operation	32
B 3.6.2 Strahlentherapie	33
B 3.6.3 Medikamentöse Therapie	33
B 3.7 Behandlung, Betreuung und Begleitung	34
B 3.8 Präinvasives Rezidiv bzw. invasives Mammakarzinom	34
B 4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	38
B 4.1 Generelle Empfehlung	38
B 4.2 Brusterhaltende Therapie	39
B 4.3 Mastektomie	40
B 4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe	41
B 4.5 Operative Therapie der Axilla	42
B 5 Pathomorphologische Untersuchung	47

B 5.1	Vorwort	47
B 5.2	Allgemeine Grundsätze	47
B 5.2.1	Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben	48
B 5.2.2	Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung	48
B 5.2.3	Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung	48
B 5.2.4	Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk	55
B 5.2.5	Schnellschnittuntersuchung	55
B 5.3	Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik	56
B 5.3.1	Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	56
B 5.3.1.1	Makroskopische Bearbeitung	56
B 5.3.1.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	56
B 5.3.2	Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie	57
B 5.4	Exzisionsbiopsien	58
B 5.4.1	Makroskopische Bearbeitung	58
B 5.4.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	59
B 5.5	Mastektomiepräparate	61
B 5.5.1	Makroskopische Bearbeitung	61
B 5.5.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	62
B 5.6	Lymphknoten	63
B 5.6.1	Makroskopische Bearbeitung	63
B 5.6.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	64
B 6	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	69
B 6.1	Radiotherapie nach BET	69
B 6.2	Teilbrustbestrahlung	72
B 6.3	Radiotherapie nach Mastektomie	74
B 6.4	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses	77
B 6.5	Radiotherapie des fortgeschrittenen Tumors	80
B 6.6	Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- bzw. Hormontherapie	82
B 7	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)	85
B 7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	86
B 7.2	Endokrine Therapie	87
B 7.3	Chemotherapie	90
B 7.4	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)	91
B 7.5	Antikörpertherapie	93
B 8	Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	99
B 8.1	Primäre systemische Therapie	99
B 8.2	Inflammatorisches Mammakarzinom	99
B 8.3	Inoperable Patientinnen	99
<b>Abschnitt C</b>	<b>Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom</b>	<b>101</b>
C 1	Definition und Prognose	102
C 1.1	Definition	102
C 1.2	Häufigkeit und Prognose	102
C 2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	105
C 3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	106
C 3.1	Lokales (intramammäres) Rezidiv	106
C 3.2	Lokalrezidiv nach Mastektomie	107
C 3.3	Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive	107
C 3.4	Medikamentöse Therapie	108

C 3.5	Strahlentherapie .....	108
C 4	Fernmetastasen .....	111
C 4.1	Allgemeine Prinzipien .....	111
C 4.2	Diagnostik bei Fernmetastasierung .....	112
C 4.2.1	Skelettmetastasen .....	112
C 4.2.2	Lebermetastasierung .....	112
C 4.2.3	Lungenmetastasen .....	113
C 4.3	Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	113
C 4.3.1	Systemische endokrine Therapie .....	113
C 4.3.2	Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin .....	114
C 4.3.3	Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin .....	115
C 4.4	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	115
C 4.5	Gezielte Therapien (targeted therapies) .....	117
C 4.5.1	HER-2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib) .....	117
C 4.5.2	Antiangionese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) .....	119
C 4.6	Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen .....	119
C 4.6.1	Indikationen zur Strahlentherapie .....	119
C 4.6.2	Operative Therapie .....	120
C 4.6.3	Bisphosphonate .....	120
C 4.6.4	Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen .....	121
C 4.7	Spezielle Behandlungen viszeraler Fernmetastasen .....	122
C 4.7.1	Lebermetastasen .....	122
C 4.7.2	Lungenmetastasen .....	122
C 4.7.3	Maligner Pleuraerguss .....	123
C 4.7.4	Haut- und Weichteilmetastasen .....	123
<b>Abschnitt D</b>	<b>Behandlung, Betreuung, Begleitung .....</b>	<b>127</b>
D 1	Generelles Konzept .....	128
D 2	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie .....	130
D 2.1	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung .....	130
D 2.2	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen .....	130
D 3	Supportivtherapie .....	136
D 3.1	Definition .....	136
D 3.2	Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen .....	136
D 3.3	Grundsätze der Supportivtherapie .....	136
D 3.4	Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen .....	137
D 3.5	Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen .....	139
D 3.6	Neutropenie – febrile Neutropenie – Infektionen .....	139
D 3.6.1	Risikofaktoren für febrile Neutropenien .....	140
D 3.6.2	Relative Dosisintensität der Chemotherapie .....	141
D 3.6.3	Wann ist bei Chemotherapie eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF indiziert? .....	141
D 3.6.4	G-CSF: Dosierungen und Therapiedauer .....	142
D 3.6.5	Infektionen bei Neutropenie .....	142
D 3.6.6	Klinische Diagnostik bei Therapiebeginn .....	142
D 3.6.7	Therapiestrategien .....	143
D 3.7	Anämie in der Onkologie .....	146
D 3.7.1	Diagnostik der Anämie .....	147
D 3.7.2	Therapie der Anämie .....	147
D 4	Rehabilitation .....	151
D 5	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und	

	Therapiebegleitung .....	154
D 5.1	Ziele .....	154
D 5.2	Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom. ....	155
D 5.3	Untersuchung auf Metastasen .....	156
D 5.4	Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien .....	157
D 5.5	Häufigkeit der Nachuntersuchungen .....	160
D 6	Palliativmedizin .....	164
<b>Abschnitt E</b>	<b>Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement .....</b>	<b>165</b>
Anhang 1:	Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung	169
Anhang 2:	Brustrekonstruktion: Möglichkeiten, Indikationen .....	170
Anhang 3:	Pathomorphologische Untersuchung .....	171
3.1	Histologische Klassifikation .....	171
3.1.1	Normalbefund und benigne Läsionen (varia) .....	171
3.1.2	Benigne epitheliale Proliferationen .....	172
3.1.3	Papillome .....	173
3.1.4	Myoepitheliale Läsionen .....	173
3.1.5	Fibroepitheliale Tumoren .....	174
3.1.6	Intraduktale proliferative Läsionen .....	174
3.1.7	Lobuläre Neoplasie (LN) .....	177
3.1.8	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) .....	178
3.1.9	Invasive Mammakarzinome .....	181
3.2	Spezielle Zusatzuntersuchungen .....	187
3.2.1	Hormonrezeptorstatus .....	187
3.2.2	HER-2/neu-Bestimmung .....	188
3.2.3	Weitere Spezialuntersuchungen .....	190
3.3	Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie .....	190
Anhang 4:	Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms .....	200
Anhang 5:	Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	204
Anhang 6:	Dosierungsempfehlungen zur palliativen Chemotherapie .....	206
Anhang 7:	TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung .....	207
Anhang 8:	Anforderung an das Qualitätsmanagementsystem Brustkrebs .....	209
8.1	Qualitätsindikatoren zur S3-Leitlinie .....	209
8.1.1	Aktualisierung und Konsentierung von Qualitätsindikatoren .....	209
8.1.2	Qualitätsindikatoren und Bewertungsergebnisse .....	211
8.1.3	Indikatoren zur Ergebnisqualität der S3-Leitlinie .....	216
8.2	Versorgungssequenz von Frauen mit Brustkrebs .....	217
8.3	Variablensatz für die Mammakarzinomdokumentation .....	219
Anhang 9:	Mitglieder der Leitliniengruppe .....	220
Anhang 10:	Statementübersicht .....	224
<b>Leitlinien-Methodenreport .....</b>		<b>257</b>

---

## Vorwort der Deutschen Krebsgesellschaft

Mit ihrem umfassenden Qualitätssicherungsprogramm setzt sich die Deutsche Krebsgesellschaft seit Jahren dafür ein, die Versorgung krebskranker Menschen bundesweit zu verbessern. In dem seit 1995 bestehenden Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) werden die dafür notwendigen Maßnahmen koordiniert und durchgeführt. Die Erstellung von Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen spielt dabei eine zentrale Rolle. Denn nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patienten mit bösartigen Neubildungen erhöhen.

In den vergangenen Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien verändert. Zunehmend werden Methoden der evidenzbasierten Medizin (EBM) genutzt und auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat sich intensiv mit dieser Methodik befasst und die dafür erforderlichen Strukturen und Methoden in Abstimmung mit den relevanten nationalen Partnern unter Berücksichtigung internationaler Vorgaben geschaffen.

Die nun vorgelegte Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie zum Mammakarzinom erlaubt die flächendeckende Umsetzung einer interdisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie von Brustkrebs. Ziel der flächendeckenden Verbreitung der aktualisierten S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung sowie auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch sollen mittel- und langfristig die Sterblichkeit der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Leitlinie, die höchsten Qualitätsansprüchen entspricht, bildet zudem die Grundlage für die Überarbeitung des Disease-Management-Programms Brustkrebs und das Zertifizierungsverfahren für Brustzentren der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie.

Somit verbindet die Deutsche Krebsgesellschaft mit der Leitlinie die Hoffnung, zur Verbesserung der Versorgung von an Brustkrebs erkrankten Patientinnen beizutragen. Das allein reicht aber nicht. Vielmehr müssen sich alle Beteiligten auf dem Gebiet, allen voran natürlich die Ärztinnen und Ärzte, in ihrem Vorgehen an dieser Leitlinie orientieren. Gemeinsam mit der Patientin kann dann die optimale Therapie ausgewählt und durchgeführt werden. Die Deutsche Krebsgesellschaft hofft darüber hinaus, dass nicht nur die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden können, sondern auch, dass den Frauen – gerade auch durch die geplante Patientenversion dieser Leitlinie – Orientierung und Sicherheit vermittelt wird.

Wir danken insbesondere dem Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. R. Kreienberg*, den beteiligten Arbeitsgemeinschaften, der AWMF mit ihren Fachgesellschaften, den Berufsverbänden und nicht zuletzt den Patientenvertretern ganz herzlich für ihr Engagement.

Die Deutsche Krebsgesellschaft wird sich auch in Zukunft bei der Erarbeitung der notwendigen wissenschaftlichen Leitlinien – nunmehr auch im Rahmen des kürzlich mit der AWMF und der Deutschen Krebshilfe ins Leben gerufenen Leitlinienprogramms „Leitlinien in der Onkologie“ – und in der Aufklärungsarbeit im Kampf gegen den Krebs engagieren. Denn im Mittelpunkt steht der Patient und wir sind gefordert, seine optimale Versorgung sicherzustellen.

*Prof. Dr. M. Bamberg*  
Präsident der  
Deutschen Krebsgesellschaft

# **Abschnitt A**

## **Allgemeines**

## **A 1 Einleitung**

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken pro Jahr fast 60 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 26,8 % aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 62 Jahren. Das Risiko einer Frau, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 12 %.

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2005 in Deutschland knapp 17 455 Frauen an Brustkrebs. Vor dem kolorektalen und dem Bronchialkarzinom nahm die Brustkrebskrankung bezüglich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen mit 17,8 % den 1. Platz ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 60 Jahren war jeder zweite Todesfall krebsbedingt. Das Mammakarzinom war für 27 % aller Krebstodesfälle bei Frauen zwischen 35 und 60 Jahren verantwortlich. Die ersten 5 Jahre nach Diagnose überleben ca. 76 %. Das tumorabhängige Überleben für die ersten 5 Jahre liegt bei 83 % (GeKiD 2006; Kreienberg, R et al. 2004; Statistisches Bundesamt 2006).

### **A 1.1 Ziele und Aufgaben der S3-Leitlinie**

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit nachgewiesenem Brustkrebs. Sie dient dazu, die Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Die durch den Expertenkreis Mammakarzinom für die nationale S3-Leitlinie festgelegten Empfehlungen und Statements basieren dabei insbesondere auf methodisch hochwertigen Publikationen. Dabei wurden die Aussagen der aktuellen Literatur entsprechend den üblichen Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) durch den Expertenkreis bewertet: Als besonders relevant wurden dabei Empfehlungen und Ergebnisse aus Sekundärquellen aufbereiteter Evidenz (internationale Leitlinien oder Metaanalysen) sowie aus Primärpublikationen in Form von prospektiven randomisierten klinischen Studien eingestuft, während Daten aus Beobachtungsstudien und Fallserien nur bei Bedarf berücksichtigt wurden.

Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrunde liegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LOE) und Empfehlungsgraden des Expertenkreises nachvollziehbar verknüpft. Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind zusätzlich im begleitenden Methodenreport detailliert beschrieben.

Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms zu garantieren und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Therapeutische Interventionen können durch Anwendung der in dieser Leitlinie formulierten Statements nach dem individuellen Risiko der Patientin, dem Therapieziel, der ärztlichen Einschätzung, der Nutzen-Risiko-Beurteilung sowie den Präferenzen der Patientin ausgerichtet werden. Somit ist die jeweils aktuelle Auswahl der Therapieoptionen und diagnostischen und therapeutischen Interventionsstrategien in den verschiedenen Stadien der Erkrankung unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin möglich. Die Früh- und Spätfolgen der Therapieart(en) werden – soweit sie bisher aus der Literatur bekannt sind – dargestellt. So können Fehler bei der Behandlungsplanung und Durchführung der Therapie des Mammakarzinoms vermieden werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Spätfolgen der Therapie auch nach Jahren oder Jahrzehnten auftreten können. Diese werden bei jeder neuen Überarbeitung der Leitlinie für die einzelnen Therapieformen gesondert überprüft und eingearbeitet werden müssen.

Die einzelnen ärztlichen Maßnahmen in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau werden nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur geordnet, es werden Ressourcen benannt und Schnittstellen definiert. Dem jeweils mitbehandelnden, im Themengebiet Mammakarzinom nicht spezialisierten Arzt ist es anhand dieser Leitlinie möglich, die ihm anvertraute Betroffene über das Vorgehen der Spezialisten, die Ergebnisse und Nebenwirkungen zu beraten. In einfachen Flussdiagrammen werden die wesentlichen Therapieschritte dargestellt. Ebenso wie der (Mindest-)Umfang der Dokumentation werden auch Qualitätsindikatoren, Methoden, Ziele der Kurz- und Langzeitparameter zur Überprüfung und Anpassung der Therapie sowie Zeitpunkte für eine Evaluation benannt.

Bei der Erarbeitung dieser nationalen S3-Leitlinie wurden Aussagen und Empfehlungen einer Reihe von internationalen Leitlinien eingearbeitet. Die Ergebnisse internationaler Studien und Metaanalysen zur Diagnostik und Therapie wurden berücksichtigt. Der Erstellungsprozess der Leitlinie ist im begleitenden Methodenreport detailliert beschrieben.

Strukturqualität, Definition der Schnittpunkte und Mindestanforderungen an die Kommunikation der Beteiligten werden nicht in der S3-Leitlinie, sondern durch die Anforderungen an Brustzentren (DKG bzw. DGS) definiert.

Die vorliegende S3-Leitlinie erlaubt die flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie des Mammakarzinoms. Ziel der flächendeckenden Verbreitung und Implementierung der S3-Leitlinie ist es, die Diagnoseketten und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch sollen mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms des Mannes wurden nicht gesondert in diese Leitlinie aufgenommen. Insgesamt wird das Mammakarzinom des Mannes wie das der Frau diagnostiziert und therapiert. Abweichungen in einzelnen Punkten müssen von den Experten bei jedem Patienten neu entschieden werden.

## A 1.2 Vorbemerkungen

In dieser Leitlinie zum Brustkrebs sind angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation zusammengestellt. Von ihrer Beachtung wird eine hohe Versorgungsqualität erwartet.

Die damit erreichte Ergebnisqualität ist kontinuierlich und zeitlich nicht begrenzt durch die Langzeitergebnisse transparent zu machen. Das Gesamtüberleben, das krankheitsbedingte Überleben, lokoregionale Rezidive und Progressionen und die Zeitabschnitte zwischen diesen Ereignissen belegen in Abhängigkeit von Befundkonstellationen und Behandlungen die Qualität der Versorgung. Sie sind Basis für institutionelle, regionale und internationale Vergleiche.

Relevante Befunde und Behandlungen, primär und im Krankheitsverlauf, sollen von den Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Instituten, die die Versorgung tragen, dem jeweils zuständigen regionalen klinischen Krebsregister übermittelt werden.

Funktionsfähige klinische Krebsregister vernetzen die kooperierenden Kliniken und Ärzte. Sie führen die übermittelten Daten einschließlich der Verlaufsergebnisse und der Zweitmalignome zusammen. Der Lifestatus wird systematisch eingearbeitet. Damit unterstützen die Register die Versorgung und machen sie transparent. Zugleich werden die Ergebnisse extern bewertet. Die Versorgungsträger erhalten ihre eigenen und bewerteten Ergebnisse. Viele Bundesländer haben bereits den klinischen Krebsregistern klar definierte Einzugsgebiete zugewiesen und so die Zuständigkeit definiert. Damit ist ein Entwicklungsprozess für eine nachhaltige Infrastruktur zur Unterstützung und Qualitätssicherung der Versorgung gestartet.

## Literatur

GeKiD. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Saarbrücken. 2006. Kreienberg R, Kopp L, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. ISTO - Informationszentrum für Standards in der Onkologie DK, ed., München: Zuckschwerdt-Verlag, 2004.

Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2005 [online]. 18.10.2006, accessed 09.09.2007: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>

## A 2 Patientinneninformation und -aufklärung

Durch die Weiterentwicklung der Kommunikationstechnologien, der Medien und die zunehmende Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung der Patientin heute eine wichtige Rolle zu, deren Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung durch zahlreiche Studien belegt ist (Gysels, M et al. 2007; Wofford, JL et al. 2005). Die Patientinnenaufklärung ermöglicht mit der Patientinnenentscheidung ärztliches Handeln. Zwei ethische Prinzipien wirken bei der Interaktion: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge (Beauchamp, TL et al. 2001). Die Autonomie der Patientin ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung der Patientin ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „nicht wissen Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Einen zunehmenden Stellenwert hat dabei die gemeinsame Entscheidungsfindung („shared decision making“), die durch einen intensiven Informationsaustausch zwischen Arzt und Patientin gekennzeichnet ist, und in einer von beiden getragenen Entscheidung der Patientin hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen mündet (Beauchamp, TL et al. 2001; Sieber, WJ et al. 2000; Weinstein, JN 2000).

Voraussetzung hierfür ist das patientenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen (NHS 2000; Wright, EB et al. 2004). Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen (Jansen, SJ et al. 2005; Katz, SJ et al. 2005; Steinbach, K et al. 2004; Wagner, K et al. 1998). Dem Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, ist nachzukommen. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen, Alternativen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin (Albert, US et al. 2004; Chouliara, Z et al. 2004; Hagerty, RG et al. 2005).

Flankierend, unterstützend und hilfreich ist für eine Entscheidungsfindung der Patientin die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen (Albert, U et al. 2003; O’Connor, AM et al. 1999). Hierzu zählen qualifizierte, fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete Informationsmaterialien, die die Qualitätsanforderungen der *Leitlinie Fraueninformation* ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)) berücksichtigen.

## Statement Info-1

Die Bereitstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angabe von absoluten Risikoreduktionen statt Relativprozenten) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

**GCP** (Albert, U et al. 2003; Albert, US et al. 2008)

## A 2.1 Diagnosemitteilung

Sobald die pathohistologische Diagnose Mammakarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt oder durch einen mit ihrer Behandlung vertrauten Arzt aufgeklärt werden. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige oder auch eine Selbsthilfvertreterin in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und ihrem Auffassungsvermögen angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden (NHS 2000; Wright, EB et al. 2004). Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem Behandlungsverlauf erfolgt.

## Statement Info-2

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
- wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
- weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie)

**LOE 1b Empfehlungsgrad A** (Bruera, E et al. 2002; Butow, P et al. 2007; Elkin, EB et al. 2007; Ford, S et al. 2006; Politi, MC et al. 2007)

## A 2.2 Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Alternative Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klini-

schen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Folgende Informationen sollten immer Gegenstand der Erläuterung durch den Arzt sein: Bei geplanter operativer Therapie sind Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese zu besprechen. Ist eine systemische Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie) oder eine Bestrahlungsbehandlung vorgesehen, werden deren Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele erläutert sowie die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien dargestellt. Weiterhin wird über die Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen informiert.

Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung (s. u.) informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten.

Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen.

### Statement Info-3

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:

- Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Therapie (Operation gefolgt von Bestrahlung), Möglichkeiten der Rekonstruktion oder äußeren prothetischen Versorgung bei Mastektomie
- Systemische Therapie: Prinzipien einer adjuvanten oder palliativen Therapie (Endokrin-, Chemo-, Antikörpertherapie)
- Strahlentherapie: Prinzipien, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen
- Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien der Behandlung, Dauer und Durchführung der Therapie; angestrebte Behandlungsziele, bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)
- Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

### GCP

Bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen sind der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten sollten besprochen werden.

Der Arzt hat die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, Alter und Komorbiditäten der Patientin im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Ängste, Sorgen, spezifische Belastungen, der Informationsbedarf, die Behandlungserwartungen und die Präferenzen der Patientin sind vom Arzt anzusprechen (Jansen, SJ et al. 2005; Katz, SJ et al. 2005; Steinbach, K et al. 2004; Wagner, K et al. 1998). Hierzu zählt auch, dass Patientinnen über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) (Albert, US et al. 2004; Chouliara, Z et al. 2004; Hagerty, RG et al. 2005).

Brustkrebs ist kein Notfall. Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden. Sie kann eine Maßnahme oder Behandlung ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen. Sie hat jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen, z. B. Arztbriefen. Grundsätzlich haben Patientinnen das Recht, Arzt und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen.

([http://www.bmg.de/dn\\_040/nn\\_605060/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Patientenrechte/Patientenrechte-in-Deutschland-2191.html](http://www.bmg.de/dn_040/nn_605060/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Patientenrechte/Patientenrechte-in-Deutschland-2191.html)).

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden (Albert, U et al. 2003; O'Connor, AM et al. 1999). Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen (insbesondere Patientinnenleitlinien), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotline, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern (Butow, PN et al. 1997; Degner, LF et al. 1997; Leinster, SJ et al. 1989). Daher sind die Informationsvermittlung sowie die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen während der gesamten Diagnose- und Behandlungs- und Versorgungskette am Bedürfnis der Patientin auszurichten.

## Literatur

- Albert U., Schulz K., Alt D., et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 2003; 125:484-493.
- Albert U. S., Koller M., Wagner U., Schulz K. D. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 2004; 53 (suppl 2):S136-S141.
- Albert US, und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008*. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.
- Bruera E., Willey J. S., Palmer J. L., Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002; 94 (7):2076-2080.
- Burish T. G., Snyder S. L., Jenkins R. A. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59 (4):518-525.
- Burton MV, Parker RW, Farrell A, et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psycho-Oncology* 1995; 4:1-19.
- Butow P., Harrison J. D., Choy E. T., Young J. M., Spillane A., Evans A. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer* 2007; 110 (9):1937-1944.

- Butow P. N., Maclean M., Dunn S. M., Tattersall M. H., Boyer M. J. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8 (9):857-863.
- Chouliara Z., Kearney N., Stott D., Molassiotis A., Miller M. Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature. *Ann Oncol* 2004; 15 (11):1596-1602.
- Degner L. F., Kristjanson L. J., Bowman D., Sloan J. A., Carriere K. C., O'Neil J., Bilodeau B., Watson P., Mueller B. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997; 277 (18):1485-1492.
- Elkin E. B., Kim S. H., Casper E. S., Kissane D. W., Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33):5275-5280.
- Flam B., Spice-Cherry P., Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Educ Couns* 1989; 14 (2):115-126.
- Ford S., Schofield T., Hope T. Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions? *Health Expect* 2006; 9 (2):130-137.
- Gysels M., Higginson I. J. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer* 2007; 15 (1):7-20.
- Hagerty R. G., Butow P. N., Ellis P. M., Dimitry S., Tattersall M. H. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. *Ann Oncol* 2005; 16 (7):1005-1053.
- Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986; 35 (5):269-275.
- Jansen S. J., Otten W., Baas-Thijssen M. C., van de Velde C. J., Nortier J. W., Stiggelbout A. M. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23 (27):6623-6630.
- Johnston M, Voegelé C. Benefits of psychological preparation for surgery: A meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993; 15:245-256.
- Katz S. J., Lantz P. M., Janz N. K., Fagerlin A., Schwartz K., Liu L., Deapen D., Salem B., Lakhani I., Morrow M. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24):5526-5533.
- Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD, et al. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7 (1/2):179-192.
- NHS. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
- O'Connor A. M., Rostom A., Fiset V., Tetroe J., Entwistle V., Llewellyn-Thomas H., Holmes-Rovner M., Barry M., Jones J. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999; 319 (7212):731-734.
- Politi M. C., Han P. K., Col N. F. Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med Decis Making* 2007; 27 (5):681-695.
- Sieber W. J., Kaplan R. M. Informed adherence: the need for shared medical decision making. *Control Clin Trials* 2000; 21 (5 suppl):233S-240S.
- Steinbach K., van Oorschot B., Anselm R., Leppert K., Schweitzer S, Hausmann C, Köhler N. Wer soll entscheiden? *Dtsch Arztebl* 2004; 41 (A2741).
- Wagner K., Koller M., Keil A., et al. Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten: Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzung. *Chirurg* 1998; 69:252-258.
- Weinstein J. N. The missing piece: embracing shared decision making to reform health care. *Spine* 2000; 25 (1):1-4.
- Wofford J. L., Smith E. D., Miller D. P. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2005; 59 (2):148-157.
- Wright E. B., Holcombe C., Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. *BMJ* 2004; 328 (7444):864.

## A 3 Früherkennung, Mammographie-Screening

Die Früherkennung von Brustkrebs (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebskrankungen zu optimieren, infolge die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel dabei ist, die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei adäquater Therapie über 90 % liegt (Engel, J et al. 2002; Michaelson, JS et al. 2002; Michaelson, JS et al. 2003a; Michaelson, JS et al. 2003b; Verschraegen, C et al. 2005). Der zunehmende Nachweis präinvasiver Befunde lässt dabei auf einen präventiven Beitrag zur Senkung der Inzidenz hoffen (Ries, L et al. 2006). Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich (Albert, US et al. 2004; Engel, J et al. 2004; Michaelson, JS et al. 2003b).

Grundlage sind die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007 (<http://www.awmf-leitlinien.de>, Reg.-Nr. 077/001) und ihre gültigen Subdokumente: Leitlinienmethodenreport 2007 und Evidenzbericht 2007 zur Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (Albert US et al. 2008; Nothacker, M et al. 2007).

Ziel der aktualisierten *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* ist es, Ärzte sowie gesunde und betroffene Frauen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen bei anstehenden medizinischen Entscheidungen im Rahmen der Diagnosekette zur Früherkennung von Brustkrebs zu unterstützen. Die aktualisierte *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008* dient als Grundlage für die Entwicklung eines effektiven und effizienten Brustkrebs-Früherkennungsprogramms, das die Anforderungen an Krebskontrollprogramme, wie sie vom Europarat (Europarat 2001) und der WHO (WHO 2002; WHO 2005) vorgegeben sind, erfüllt. Kernelement eines Früherkennungsprogramms ist die Mammographie, deren Ergebnisqualität durch Einbettung in eine qualitätsgesicherte Diagnosekette deutlich verbessert werden kann (Groot, MT et al. 2006; Katalinic, A et al. 2007; Lash, TL et al. 2000; Nystrom, L 2000; Palmieri, C et al. 2000; Schreer, I et al. 2007). Die Leitlinie vermittelt den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in evidenz- und konsensbasierter Form, fachübergreifend für alle Teile der Diagnosekette, bestehend aus Anamnese und Risikoberatung, sowie Information zum Gesundheitsverhalten, klinische Untersuchung, apparative Diagnostik, interventioneller Gewebesentnahmetechniken, operativer Abklärung und pathohistologischer Befundung. Sie enthält die als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren für die Sicherung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität (Outcome) der Diagnosekette (siehe Anhang 1).

Die mit einer Brustkrebs-Früherkennung einhergehenden Untersuchungen sind keineswegs ausschließlich mit einem Nutzen, sondern auch mit Risiken verbunden. Dies ist umso mehr zu beachten, als es sich bei Frauen, die Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen, um primär gesunde Personen handelt, bei denen nur im Einzelfall eine weiter zu diagnostizierende

bzw. zu behandelnde Brustveränderung im Sinne eines Malignoms vorliegt. Vor allem müssen falsch positive und falsch negative Befunde als belastende Komponenten des Gesamtkonzeptes berücksichtigt werden. Informierte Selbstbestimmung und Beteiligung an den ärztlichen Entscheidungsprozessen haben für die Frauen, die an einer Teilnahme an den Untersuchungen interessiert sind, eine ganz besonders hohe Priorität.

In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, am 15. Dezember 2003, Bundesanzeiger Nr. 1 (S. 2) vom 3. Januar 2004) (BMG 2004).

Für das Mammographie-Screening wurde unter Betrachtung der vorliegenden Studiendaten in der 2006 erfolgten Cochrane-Analyse eine relative Risikoreduktion der Brustkrebssterblichkeit von ca. 15 % erhoben (Gøtzsche, PC et al. 2006).

Zu den Aspekten der Diagnose- und Versorgungskette wird auf die aktualisierte *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008* verwiesen (Albert, US et al. 2008).

## Literatur

- Albert US, Schulz, K. D., Kopp, I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007. <http://www.awmf-leitlinien.de>, Marburg, 2007.
- Albert U. S., Koller M., Wagner U., Schulz K. D. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 2004; 53 (suppl 2):S136-S141.
- Albert US, und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008*. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- BMG. Bundesanzeiger der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) vom 1.12.2003. Bundesanzeiger 2004; Nr. 45 v. 6.3.2004:4213.
- Engel J., Kerr J., Hölzel D. Breast screening row overlooks basic medical facts. *The Breast* 2002; 11:460-461.
- Engel J., Kerr J., Schlesinger-Raab A., Sauer H., Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004; 10 (3):223-231.
- Europarat. Recommendation of the committee of ministers to member states on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice. Europarat, 2001.
- Gøtzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD001877.
- Groot M. T., Baltussen R., Uyl-de Groot C. A., Anderson B. O., Hortobagyi G. N. Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia. *Breast J* 2006; 12 (suppl 1):S81-S90.
- Katalinic A., Bartel C., Raspe H., Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer* 2007; 96 (1):157-161.
- Lash T. L., Silliman R. A., Guadagnoli E., Mor V. The effect of less than definitive care on breast carcinoma recurrence and mortality. *Cancer* 2000; 89 (8):1739-1747.
- Michaelson J. S., Satija S., Kopans D., Moore R., Silverstein M., Comegno A., Hughes K., Taghian A., Powell S., Smith B. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003a; 98 (10):2114-2124.
- Michaelson J. S., Silverstein M., Sgroi D., Cheongsiatmoy J. A., Taghian A., Powell S., Hughes K., Comegno A., Tanabe K. K., Smith B. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003b; 98 (10):2133-2143.
- Michaelson J. S., Silverstein M., Wyatt J., Weber G., Moore R., Halpern E., Kopans D. B., Hughes K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002; 95 (4):713-723.
- Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin, 2007.

- Nystrom L. How effective is screening for breast cancer? *BMJ* 2000; 321 (7262):647-648.
- Palmieri C., Fishpool S. Breast cancer screening. Screening has to be combined with good surgical and oncological services. *BMJ* 2000; 321 (7260):567-568.
- Ries L., Harkins D., Krapcho M., Mariotto A., Miller B., Feuer E., Clegg L., Eisner M., Horner M., Howlander N., Hayat B., Edwards B. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003; based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006 ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/)). National Cancer Institute 2006.
- Schreer I., Katalinic A. Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? *Breast Care* 2007; accepted.
- Verschraegen C., Vinh-Hung V., Cserni G., Gordon R., Royce M. E., Vlastos G., Tai P., Storme G. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241 (2):309-318.
- WHO. National Cancer Control Programs: Policies and Managerial Guidelines, Health and Development Networks (HDN). Geneva, Switzerland, 2002.
- WHO. Cancer prevention and control. World Health Organisation, Switzerland 2005: pp. 1-5.

## A 4 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

### A 4.1 Familiäres Mammakarzinom

Etwa 5 % aller Mammakarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Disposition. Frauen mit Keimbahnmutationen in einem der prädisponierenden Gene BRCA1 oder BRCA2 haben ein lebenslanges Risiko von 50–80 %, an einem Mammakarzinom, von 60 % an einem kontralateralen Mammakarzinom und 10–40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Antoniou, A et al. 2003; Goldberg, JI et al. 2006).

#### A 4.1.1 Beratung und Gentest

##### Statement Risk-1

Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in der Familie

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind

##### GCP

Bei Frauen, die in einem höheren Alter an einem Mammakarzinom erkranken und keine weiteren erkrankten Familienmitglieder haben, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit keine genetische Veränderung vor. Bei manchen Frauen gibt es jedoch mehrere Erkrankte in der Familie oder sie sind bereits früh erkrankt. In diesen Fällen kann eine genetische Testung sinnvoll sein. In Deutschland wurden daher Einschlusskriterien erstellt, bei denen mit über 10%iger Wahrscheinlichkeit eine Mutation in den Hochrisiko-Genen vorliegen könnte. Bei rund 25 % der Familien, die diese Einschlusskriterien erfüllen, wird eine kausale Mutation gefunden (Daten des Dt. Konsortiums an über 3500 Familien).

Der Gentest setzt umfassende Beratungsgespräche in einer spezialisierten und interdisziplinär ausgerichteten klinischen Einheit voraus (NICE-guideline 2004, HTA-Report Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, Gerhardus et al. 2005). Hierzu wurden in Deutschland 12 inter-

disziplinäre Zentren an den Universitäten Berlin, Düsseldorf, Dresden, Hannover, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg etabliert (Adressen über die Deutsche Krebshilfe).

#### A 4.1.2 Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms

##### Statement Risk-2

Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom.

##### GCP

Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil dadurch ist jedoch nicht belegt.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad 0** (Hartmann, LC et al. 2001; Meijers-Heijboer, H et al. 2001; Rebbeck, TR et al. 2004)

Eine bilaterale Ovariectomie kann zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden. Ein Überlebensvorteil ist bisher ebenfalls nicht belegt.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad 0** (Metcalf, K et al. 2004; Pierce, LJ et al. 2006)

Entwickelt eine Frau mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 ein Mammakarzinom, so richtet sich die Behandlung derzeit nach den Empfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.

Die Rate der metachronen ipsilateralen Zweitkarzinome scheint nach derzeitigem Wissensstand nicht erhöht zu sein, sodass eine brusterhaltende Therapie adäquat ist (Robson, M et al. 2005).

Mutationsträgerinnen haben jedoch ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom von 35–45 % in 10 Jahren (Metcalf, KA et al. 2005; Robson, M et al. 2005). In mehreren Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass die prophylaktische bilaterale Mastektomie bei gesunden Frauen die Inzidenz und Mortalität BRCA-assoziiierter Mammakarzinome reduziert (Hartmann, LC et al. 2001; Lostumbo, L et al. 2004; Meijers-Heijboer, H et al. 2001; Rebbeck, TR et al. 2004). Für bereits erkrankte Frauen liegen jedoch unzureichende Ergebnisse vor. Während die bilaterale Mastektomie die Inzidenz für ein Zweitkarzinom der Brust reduziert, konnte bisher kein Effekt auf das Gesamtüberleben belegt werden (Lostumbo, L et al. 2004; van Sprundel, TC et al. 2005).

Das kontralaterale Zweiterkrankungsrisiko kann auch durch die bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie um 60 % gesenkt werden (Metcalf, K et al. 2004; Pierce, LJ et al. 2006). Ein Überlebensvorteil wurde für Frauen mit einem Mammakarzinom im Stadium I und II durch die Senkung der Inzidenz für ein Ovarialkarzinom beschrieben (Metcalf, KA et al. 2005).

Eine mögliche Risikoreduktion durch die Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Während in einer Studie eine signifikante Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinoms

um 70 % beschrieben wurde (Pierce, LJ et al. 2006), ergab eine weitere Studie in der multivariaten Analyse keine Signifikanz (Metcalf, K et al. 2004).

Es gibt Hinweise darauf, dass BRCA-assozierte Tumoren insbesondere auf Platin-Derivate gut ansprechen (Husain, A et al. 1998; Quinn, JE et al. 2003; Tassone, P et al. 2003; Yun, J et al. 2005). Hierzu müssen Ergebnisse klinischer Studien abgewartet werden.

#### A 4.1.3 Pathologie des erblichen Mammakarzinoms

##### Statement Risk-3

BRCA1-assozierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:

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

**LOE 2a** (Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)

Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrunds hingewiesen werden.

##### GCP

Während BRCA2-assozierte Mammakarzinome wie sporadische Karzinome imponieren, weisen BRCA1-assozierte Karzinome einen besonderen Phänotyp auf (Foulkes WD 2003, Lakhani SR 2002, Karp SE 1997, Palacios J 2005). Bei diesen Mutationsträgerinnen wird häufiger ein Karzinomtyp angetroffen, der Eigenschaften eines medullären Karzinoms aufweist, ohne jedoch die idealtypische Ausprägung im Sinne der WHO zu besitzen. Zu diesen besonderen Eigenschaften gehören: Makroskopisch relativ glatte äußere Begrenzung mit eher verdrängendem als invasivem und markigem, weniger derbem Aspekt, G3-Morphologie mit hochgradiger Zellkernatypie, hoher mitotischer Aktivität und fehlender Tubulusbildung, syncytiales Wachstum, fehlende Expression von Steroidhormonrezeptoren und HER-2 (triple-negativ), Ki-67 über 30 % und Expression hochmolekularer Zytokeratine (basaler Phänotyp, Zytokeratine 5/6). Im benachbarten tumorfreien Brustgewebe fällt häufiger eine sogenannte lymphozytäre Lobulitis auf, die aber ein schwächeres Hinweiskriterium darstellt. Das Vorhandensein dieser Merkmale sollte Anlass sein, eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen und eine familienanamnestische Befragung anzuregen.

## Literatur

- Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjakoski K., Kallioniemi O. P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D. G., Easton D. F. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5):1117-1130.
- Gerhardus et al. NICE-guideline 2004, HTA-Report Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005

- Goldberg J. I., Borgen P. I. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6 (8):1205-1214.
- Hartmann L. C., Sellers T. A., Schaid D. J., Frank T. S., Soderberg C. L., Sitta D. L., Frost M. H., Grant C. S., Donohue J. H., Woods J. E., McDonnell S. K., Vockley C. W., Deffenbaugh A., Couch F. J., Jenkins R. B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (21):1633-1637.
- Honrado E., Osorio A., Palacios J., Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene* 2006; 25 (43):5837-5845.
- Husain A., He G., Venkatraman E. S., Spriggs D. R. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1998; 58 (6):1120-1123.
- Lakhani S. R., Jacquemier J., Sloane J. P., Gusterson B. A., Anderson T. J., van de Vijver M. J., Farid L. M., Venter D., Antoniou A., Storfer-Isser A., Smyth E., Steel C. M., Haites N., Scott R. J., Goldgar D., Neuhausen S., Daly P. A., Ormiston W., McManus R., Scherneck S., Ponder B. A., Ford D., Peto J., Stoppa-Lyonnet D., Bignon Y. J., Struewing J. P., Spurr N. K., Bishop D. T., Klijn J. G., Devilee P., Cornelisse C. J., Lasset C., Lenoir G., Barkardottir R. B., Egilsson V., Hamann U., Chang-Claude J., Sobol H., Weber B., Stratton M. R., Easton D. F. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (15):1138-1145.
- Lakhani S. R., Reis-Filho J. S., Fulford L., Penault-Llorca F., van der, V, Parry S., Bishop T., Benitez J., Rivas C., Bignon Y. J., Chang-Claude J., Hamann U., Cornelisse C. J., Devilee P., Beckmann M. W., Nestle-Kramling C., Daly P. A., Haites N., Varley J., Lalloo F., Evans G., Maugard C., Meijers-Heijboer H., Klijn J. G., Olah E., Gusterson B. A., Pilotti S., Radice P., Scherneck S., Sobol H., Jacquemier J., Wagner T., Peto J., Stratton M. R., McGuffog L., Easton D. F. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (14):5175-5180.
- Lostumbo L., Carbine N., Wallace J., Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD002748.
- Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W. L., Henzen-Logmans S. C., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. B., Bartels C. C., Verhoog L. C., van den Ouweland A. M., Niermeijer M. F., Brekelmans C. T., Klijn J. G. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345 (3):159-164.
- Metcalfe K., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I., Warner E., Olopade O. I., Eisen A., Weber B., McLennan J., Sun P., Foulkes W. D., Narod S. A. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12):2328-2335.
- Metcalfe K. A., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I. A., Foulkes W. D., Warner E., Olopade O., Eisen A., Weber B., McLennan J., Sun P., Narod S. A. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005; 96 (1):222-226.
- Pierce L. J., Levin A. M., Rebbeck T. R., Ben David M. A., Friedman E., Solin L. J., Harris E. E., Gaffney D. K., Haffty B. G., Dawson L. A., Narod S. A., Olivotto I. A., Eisen A., Whelan T. J., Olopade O. I., Isaacs C., Merajver S. D., Wong J. S., Garber J. E., Weber B. L. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (16):2437-2443.
- Quinn J. E., Kennedy R. D., Mullan P. B., Gilmore P. M., Carty M., Johnston P. G., Harkin D. P. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63 (19):6221-6228.
- Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T., Neuhausen S. L., van 't, V, Garber J. E., Evans G. R., Narod S. A., Isaacs C., Matloff E., Daly M. B., Olopade O. I., Weber B. L. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22 (6):1055-1062.
- Robson M., Svahn T., McCormick B., Borgen P., Hudis C. A., Norton L., Offit K. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005; 103 (1):44-51.
- Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M. L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C. R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88 (8):1285-1291.
- van Sprundel T. C., Schmidt M. K., Rookus M. A., Brohet R., van Asperen C. J., Rutgers E. J., Van't Veer L. J., Tollenaar R. A. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93 (3):287-292.
- Yun J., Zhong Q., Kwak J. Y., Lee W. H. Hypersensitivity of BRCA1-deficient MEF to the DNA interstrand cross-linking agent mitomycin C is associated with defect in homologous recombination repair and aberrant S-phase arrest. *Oncogene* 2005; 24 (25):4009-4016.

**Abschnitt B**  
**Lokoregional begrenzte**  
**Primärerkrankung**

## **B 1 Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte**

Die Brustkrebs-Inzidenz stieg in Deutschland bis zum Ende der 80er Jahre an und geht erst in den letzten Jahren deutlich zurück. Seit 1990 ist ebenfalls die Sterblichkeitsrate rückläufig. In den USA und England wird ebenfalls ein Rückgang der Mortalität von über 20 % beobachtet, der mit konsequenter Früherkennung und der adjuvanten systemischen Therapie in Zusammenhang gebracht wird. Es ist zu hoffen, dass es durch die jetzt in ganz Deutschland entstehenden Screening-Projekte auf der Basis der Krebs-Früherkennungsrichtlinie (KFÜ) und der hierfür geschaffenen Bundesmantelverträge, bei denen asymptotische Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren persönlich zum Mammographie-Screening eingeladen werden, zu einer früheren Entdeckung von Mammakarzinomen und einer mittelfristigen, weiteren Senkung der Mortalität kommt.

Entscheidende Fortschritte haben sich in der bildgebenden Diagnostik sowohl bei tastbaren als auch bei klinisch unklaren bzw. suspekten Befunden sowie der Etablierung von interventionellen Methoden in der präoperativen diagnostischen Abklärung ergeben.

Für Patientinnen mit Mammakarzinom, unklaren oder suspekten Befunden sowie Präkanzerosen stehen neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung

- die Mammographie inkl. mammographischer Zusatzaufnahmen (z. B. Vergrößerungs-Mammographie),
- die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden (7,5–10 MHz),
- die interventionellen Methoden wie Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie.
- die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe,
- die Galaktographie,
- die nur noch selten eingesetzte Pneumozystographie (weitgehend durch hochfrequente Sonographietechnik ersetzt) sowie
- die Feinnadelpunktion nur in speziellen Einzelfällen (z. B. Lymphknotenpunktion Axilla)

zur Verfügung. Das Arsenal dieser nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Methoden erlaubt in Kombination mit der histologischen Aufarbeitung der präoperativ entnommenen Stenzen inkl. der dort gewonnenen immunhistochemischen Befunde (Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER-2-Status) im Rahmen eines prätherapeutischen Konsils eine gezielte Operationsplanung. Hier können die Ausdehnung der Operation unter Einbeziehung der onkologischen Sicherheitsabstände, evtl. notwendige onkoplastische Operationen zur Rekonstruktion des operativen Defektes und die Wünsche der Patientin zu einem operativen Gesamtkonzept zusammengeführt werden.

Neben dieser frühzeitigen, umfassenden Operationsplanung hat insbesondere die Einführung der Sentinel-Node-Biopsie zu Fortschritten in der operativen Therapie des primären Mammakarzinoms geführt. Die Beschränkung der konventionellen axillären Lymphonodektomie auf

Fälle mit klinisch bzw. sonographisch befallener Axilla ermöglicht für annähernd 60 % unserer Patientinnen eine Einschränkung der Operationsradikalität in der Axilla mit deutlicher Verminderung der Kurz- und Langzeitmortalität. Hier hat sich der operative Standard substantiell geändert.

Gleiches gilt auch für die onkoplastischen Operationstechniken. Der vermehrte Einsatz von intramammären Rekonstruktionen mit glandulärer Rotationslappen-Technik zur Vermeidung größerer Gewebsdefekte und die Defektdeckung mittels lokaler Lappentechniken, insbesondere mittels thorakoepigastrischem Verschiebelappen bzw. Latissimus-dorsi-Lappen mit und ohne Hautinsel, ermöglichen heute eine Brusterhaltung auch bei größeren Gewebsresektionen mit annehmbaren kosmetischen Ergebnissen und wiederhergestellter Körperintegrität bei maximaler onkologischer Sicherheit.

Die diagnostischen und operativen Fortschritte in der Therapie des primären Mammakarzinoms werden ergänzt durch die Erfolge der primären systemischen Therapie. Hier hat die Chemotherapie – bei rezeptornegativen Tumoren – zu beachtlichen histopathologischen Komplettremissionsraten geführt. Mit Hilfe dieser primären systemischen Therapie können bisher als inoperabel geltende Mammakarzinome operiert und die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht werden.

Eine postoperative Strahlentherapie führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird. Die Effekte sind unabhängig vom Alter der Patientin. Dies gilt sowohl für die perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation als auch nach Mastektomie. Nicht abschließend geklärt sind die Effekte der Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.

Die adjuvante Systemtherapie hat insbesondere durch die Konsensusmeetings 2005 und 2007 in St. Gallen infolge der Renaissance der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren einen neuen Stellenwert erhalten. Insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensiblen Tumoren haben sich der Einsatz der Aromatasehemmer als Upfront-Therapie, als Sequenztherapie („switch“), d.h. dem Einsatz von Aromatasehemmern im Anschluss an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie von 2–3 Jahren und einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren, sowie in Form einer erweiterten adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren nach regulärer 5-jähriger Tamoxifen-Therapie als erfolgversprechend erwiesen.

Die bisher vorliegenden Daten aus großen, multizentrischen prospektiven randomisierten Studien müssen durch die Langzeitergebnisse gestützt werden, insbesondere um bisher noch nicht erkannte Spätfolgen der Langzeitbehandlung mit Aromatasehemmern besser ausloten zu können.

Auch bei der adjuvanten systemischen Chemotherapie sind bei mit einem optimalen Einsatz der Taxane bzw. der dosisdichten und dosisintensivierten Chemotherapie kurz- und mittelfristig weitere Therapieerfolge zu erwarten. Besondere Beachtung haben die Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) gefunden. 2 internationale und 2 US-amerikanische Studien zeigen eine signifikante Verlängerung der Rezidivfreiheit und eine Verringerung der Metastasierungsrate sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz dieses Antikörpers.

Insgesamt steht den behandelnden Ärzten ein großes Arsenal von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für ihre Patientinnen zur Verfügung. Entscheidend für die Verbes-

serung der Gesamtergebnisse ist sicher, unsere Patientinnen entsprechend den Empfehlungen dieser Leitlinien zu therapieren. Unter- oder Übertherapie, d. h. „nicht leitliniengerechte“ Therapie, verschlechtern die Ergebnisqualität (disease-free survival, overall survival).

## **B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen**

### **B 2.1 Basisdiagnostik**

Ein Algorithmus zur Früherkennung für symptomatische Frauen mit Brustbefunden befindet sich in Anhang 1.

#### **Statement Stag-1: Basisdiagnostik**

Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:

- Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammographie
- Ultraschalldiagnostik

Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und histologischen Nachweis komplettiert werden.

**Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2001; NBCC 2006a; NBCC 2006b; NCCN 2007; SIGN 2005)

Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (Nothacker, M et al. 2007)

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006b; NHMRC 2004; Schulz, KD et al. 2003)

Zum Untersuchungsablauf und zur Dokumentation der klinischen Brustuntersuchung ist die Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 heranzuziehen (Albert, US et al. 2008).

## B 2.2 Bildgebende Verfahren

### Statement Stag-2: Mammographie

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006a; NCCN 2006; NCCN 2007; SIGN 2005)

Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B** (Nothacker, M et al. 2007)

### Statement Stag-3: Sonographie

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde.

**Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006a; NBCC 2006b; NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003; SIGN 2005)

Die Sonographie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Nothacker, M et al. 2007)

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axilla.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Madjar, H et al. 2006; NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003)

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden.

**GCP** (DEGUM 2006)

### Statement Stag-4: Kontrastmittel-MRT

Eine MRT mit Kontrastmittel (KM-MRT) sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging (Exzisionsgrenzen) beim lobulären Mammakarzinom.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B** (Schwartz, GF et al. 2006)

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.

Bei anderen Indikationen (Multizentrität, okkultes Mammakarzinom u.a.m.) sollte eine KM-MRT nur dann erfolgen, wenn auch die Möglichkeiten für MRT-gestützte Interventionen vorhanden sind.

**GCP**

Die Qualitätsanforderungen zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der bildgebenden Verfahren (Mammographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie) sind in der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 hinterlegt (siehe [www.awmf-leitli-](http://www.awmf-leitli-)

nien.de, sowie [www.degum.de](http://www.degum.de) und [www.ibus.org](http://www.ibus.org) – Leitlinien zur systematischen Untersuchung, Befundung und Qualitätssicherung). Dem Leitlinien-Methodenreport zur Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007 sind Hintergrund und Materialien, u. a. Evidenzberichte, Leitliniensynopse und Qualitätsindikatorsynopse zu entnehmen (Albert, US et al. 2008; Nothacker, M et al. 2007) (siehe AWMF Reg.-Nr. 077/001; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)).

## B 2.3 Diagnostische Sicherung

### Statement Stag-5: Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; NICE 2006a; Perry N, et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Die Feinnadelbiopsie soll nicht als Standardmethode angewandt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; NICE 2006a; Schulz, KD et al. 2003)

Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BI-RADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003)

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten  $\geq 3$  repräsentative Proben bei  $\leq 16G$  entnommen werden.

**LOE 3b–2b, Empfehlungsgrad B** (Crystal, P et al. 2004; Fishman, JE et al. 2003)

Bei Vorliegen von Mikrokalk soll vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.

**LOE 3b–2b, Empfehlungsgrad A** (Nothacker, M et al. 2007)

Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden.

#### GCP

Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerten Gewebsentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.

**Empfehlungsgrad A** (NBCC 2006a; NCCN 2007; NICE 2006b; Perry, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6 Monaten erfolgen.

**Empfehlungsgrad B** (NCCN 2007; NICE 2006b)

### Statement Stag-6: Offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammographisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden.

**Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand  $\leq 1$  cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

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

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (NBCC 2001; O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

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

**Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006; Perry N, et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel
- die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10$  mm)

**Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Die Qualitätsanforderungen zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der diagnostischen Verfahren (bildgebungsgesteuerte Stanz- und Vakuumbiopsie, offene Exzisionsbiopsie) sind in der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 (Albert US et al. 2008) hinterlegt. (siehe AWMF Reg.-Nr. 077/001; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)).

## B 2.4 Staging

### Statement Stag-7

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und bei klinischem Verdacht auf Metastasierung sollte bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen:

- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leberonographie
- Skelettszintigraphie

**LOE 5, Empfehlungsgrad B** (Alderson, PO et al. 1983; Crump, M et al. 1996)

Alle Patientinnen sollten hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht und auch klinisch nach dem TNM-System der UICC klassifiziert werden. Eine Mammographie der Gegenseite ist obligat. Insbesondere bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen die Zeichen des lokalen Tumorwachstums exakt beschrieben werden (entzündliche Komponente, Ulzerationen, Satellitenmetastasen, Brustwandbefall). Bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom wird ein Staging vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer Metastasierung empfohlen (Harder F et al. 1997).

Für das Staging geeignete Untersuchungen sind:

- Blutbilduntersuchung
- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Lebersonographie
- Skelettszintigraphie

Grundsätzlich können diese apparativen Untersuchungen bei Patientinnen mit gesichertem invasivem Karzinom zur Festlegung der Ausgangssituation hilfreich sein, sind aber bei Patientinnen mit pT1pN0-Tumoren i.d.R. nicht indiziert.

Tumormarkeruntersuchungen sind nicht erforderlich (ASCO 1998).

## Literatur

- Albert U.S., Schulz K. D., Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007. <http://www.awmf-leitlinien.de>, Marburg. 2007.
- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Alderson P. O., Adams D. F., McNeil B. J., Sanders R., Siegelman S. S., Finberg H. J., Hessel S. J., Abrams H. L. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149 (1):225-230.
- ASCO. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2):793-795.
- Calman, K., Hine, D., Peto, R., Boreham, J., Clarke, M., Purushotam, A., Pain, S., Miles D. Improving outcomes in breast cancer. NICE, London. 2002.
- Carlson, R. W., Anderson, B. O., Burstein, H. J. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2006 ed. USA: National Comprehensive Cancer Network. 2006.
- Crump M., Goss P. E., Prince M., Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14 (1):66-69.
- Crystal P., Koretz M., Shcharynsky S., Makarov V., Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Result of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2004; 33:47-51.
- Fishman J. E., Milikowski C., Ramsinghani R., Velasquez M. V., Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003; 226 (3):779-782.
- Harder F, Zuber M, Oertli D. Apparative Diagnostik zur Therapieentscheidung - was ist möglich und wünschenswert, was unverzichtbar und was überflüssig - in der Mammachirurgie. (Kongressbericht 1997). *Langenbecks Arch Chir* 1997; (suppl II):391-393.
- Madjar H., Ohlinger R., Munding A., Watermann D., Frenz J. P., Bader W., Schulz-Wendtland R., Degenhardt F. BI-RADS-analoge DEGUM criteria for findings in breast ultrasound—consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27 (4):374-379.
- NBCC. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. NBCC, National Breast Cancer Center, Australia. 2001.

- NBCC. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms. National Breast Cancer Centre, Camperdown, Australia. 2006a.
- NBCC. The investigation of a new breast symptom - A guide for General Practitioners. NBCC, National Breast Cancer Centre (<http://www.nbcc.org.au>), Australia. 2006b.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), USA. 2006.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org>), USA. 2007.
- NHMRC. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. NBCC, NHMRC, National Health and Medical Research Council, Camperdown, NSW, Australia. 2004.
- NICE. Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. NICE (<http://www.nice.org.uk>), UK. 2006a.
- NICE. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. NICE (<http://www.nice.org.uk/IPG156>), UK. 2006b.
- Nothacker M., Lelgemann M., Giersiepen K., Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin. 2007.
- O'Higgins N., Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJ, Roberts P, Matthei W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. In: Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities 2006;315-321.
- Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, and von Karsa. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (4th Edition). European Community; European Breast Cancer Network (EBCN), Brussels. 2006.
- Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Schulz KD, Albert US, eds., München: Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- Schwartz G. F., Veronesi U., Clough K. B., Dixon J. M., Fentiman I. S., Heywang-Kobrunner S. H., Holland R., Hughes K. S., Margolese R., Olivetto I. A., Palazzo J. P., Solin L. J. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006; 107 (2):242-250.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.

## **B 3 Präinvasive Läsionen**

### **B 3.1 Vorbemerkung**

Durch die verbesserte Diagnostik und die Einführung des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland werden zunehmend auch benigne und präinvasive Läsionen der Mamma entdeckt, die mit Mikroverkalkungen oder Architekturstörungen einhergehen. Die Datenlage zum Malignitätspotenzial oder Progressionsrisiko dieser Veränderungen ist sehr heterogen, sodass die Basis für Therapieentscheidungen oder die Weiterbetreuung nicht immer durch einen hohen Grad an wissenschaftlicher Evidenz abgedeckt ist. Umso wichtiger ist es, die Entscheidungsfindung zur weiteren Therapie oder Nachbeobachtung in identischer Weise wie für Situationen mit invasivem Mammakarzinom in der interdisziplinären Tumorkonferenz individuell zu treffen.

Zu den benignen bzw. präinvasiven Läsionen, die entweder mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen oder aber als Präkanzerosen im engeren Sinne anzusehen sind, zählen: die gewöhnliche (intra-)duktale Hyperplasie (usual, UDH), die (intra-)duktale atypische Hyperplasie (ADH), das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die lobuläre Neoplasie (LN; ehemals atypische lobuläre Hyperplasie und lobuläres Carcinoma in situ). (Details zur Klassifikation siehe Abschnitt Pathologie.)

### **B 3.2 Risiko zur Entwicklung eines Mammakarzinoms**

Das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bei zuvor diagnostizierter präinvasiver Läsion ist abhängig vom Vorliegen von Atypien bzw. der Art einer In-situ-Läsion (Hartmann, LC et al. 2005; Singletary, SE et al. 2002).

Die lobuläre Neoplasie (LN) wird heutzutage als Risikomarker und nicht als obligate Präkanzerose aufgefasst (Lakhani, SR 2003). Die Besonderheit der LN ist das häufig multizentrische (46–85 %) und bilaterale Auftreten (30–67 %) (Lakhani, SR 2003). Das Karzinomrisiko ist dementsprechend sowohl ipsilateral als auch kontralateral erhöht. Nach mittleren Beobachtungszeiträumen von wenigstens 14 Jahren traten nachfolgende ipsilaterale Karzinome bei 14–23 % und kontralaterale Karzinome bei 9–19 % der Patientinnen auf (Page, DL et al. 2003).

UDH und ADH sind insbesondere bei zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren wie jungem Alter und familiärer Disposition mit einer Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit für das Mammakarzinom verbunden. Die UDH an sich erhöht das Risiko allerdings nur um den Faktor 1,5, weshalb es derzeit nicht als signifikanter Risikofaktor bzw. als Vorläuferläsion aufgefasst wird. Demgegenüber gilt die ADH als potenzielle Vorläuferläsion, durch die sich das Karzinomrisiko um das 4–5fache erhöht (Hartmann, LC et al. 2005).

Das DCIS ist eine Präkanzerose (Burstein, HJ et al. 2004). Nach unbehandeltem DCIS liegt das Risiko eines nachfolgenden invasiven Karzinoms bei 30–50 % (Lebeau, A 2006). Die Bestimmung des Kerngradings, der Architektur, der Größe und des Verteilungsmusters des DCIS sowie der Nachweis von Nekrosen und die Erhebung des Resektionsrandstatus einschließlich der Sicherheitsabstände sind entscheidende Faktoren sowohl für die Prognose eines sich sekundär entwickelnden invasiven Mammakarzinoms, als auch für die Therapieplanung (Lagios, MD 2002).

Insbesondere für das Gespräch mit der Ratsuchenden und die interdisziplinäre Therapieplanung ist das Wissen um ein Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms bei natürlichem Verlauf der präinvasiven Läsion wichtig. Hierbei ist die LN als Risikomarker sowohl für die ipsilaterale als auch die kontralaterale Brust zu sehen. Das DCIS ist dagegen nur für die ipsilateralen Brust ein obligater Risikofaktor (Boyages, J et al. 1999; Silverstein, MJ et al. 1995). Die Progressionswahrscheinlichkeit ist bei High-grade-DCIS höher und die Entstehungszeit kürzer. Bei Low-grade-DCIS kann die Entwicklung über Jahrzehnte gehen (Sanders, ME et al. 2005). Prädiktoren, anhand derer das Progressionsrisiko eines DCIS sicher eingeschätzt werden könnte, sind derzeit nicht bekannt.

### B 3.3 Pathomorphologische Untersuchung

(s. auch Kapitel B 5 sowie Anhang 3)

In der aktualisierten WHO-Klassifikation wurde die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) von der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS nicht durch den Begriff der duktaalen intraepithelialen Neoplasie (DIN) (Tavassoli, FA 2005) ersetzt. Allerdings kann die DIN-Klassifikation fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN Grad 1A: Flache epitheliale Atypie; DIN Grad 1B: ADH; DIN Grad 1C: DCIS Grad 1; DIN Grad 2: DCIS Grad 2; DIN Grad 3: DCIS Grad 3) (Bani MR 2006; Bani MR et al. 2006).

Der Begriff der lobulären Neoplasie (LN) fasst gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation Läsionen zusammen, die früher als atypische lobuläre Hyperplasie oder lobuläres Carcinoma in situ bezeichnet wurden.

Falls die genannten Veränderungen in einer Stanz-/Vakuumbiopsie im Rahmen des Mammographie-Screenings nachgewiesen werden, werden auch sie nach der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien (Maxwell, AJ et al. 2001; NHSBSP 2001), und der E. C. Working Group on breast screening pathology (EC working group on breast screening pathology 2001) kategorisiert. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Läsion erfolgt eine Zuordnung zu den Kategorien B2–B5 (s. auch Tabelle I und Abschnitt Pathologie).

*Tabelle I.* B-Klassifikation (NHSBSP).

B2	benigne	u. a. UDH
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial	u. a. ADH, LN
B4	malignitätsverdächtig	u. a. ADH in Abhängigkeit vom Grad der Atypie
B5	maligne	u. a. DCIS

Veränderungen, bei denen nicht eindeutig zwischen einer lobulären Neoplasie und einem DCIS unterschieden werden kann, werden als B4 oder B5 klassifiziert.

Für das operative Vorgehen beim DCIS ist das Verteilungsmuster dieser Präkanzerose von großer Bedeutung (NHSBP 2001). Die von *Faverly et al.* (Faverly, DR et al. 1994) durchgeführte Studie, in der das Verteilungs- bzw. Wachstumsmuster intraduktaler Karzinome dreidimensional rekonstruiert wurde, zeigte, dass das DCIS meist unizentrisch auftritt (in über 90 % der Fälle), aber häufig ein multifokales, diskontinuierliches Wachstumsmuster zeigen kann. Eine multizentrische Verteilung, definiert als Abstand von mindestens 4 cm zwischen 2 Foci, wurde nur in einem von 60 Fällen beobachtet. Allerdings zeigten 30 intraduktale Karzinome (50 %) ein diskontinuierliches Wachstum. Eine solche multifokale Verteilung fand sich in der Mehrzahl der low grade hochdifferenzierten DCIS (70 %). Dagegen wiesen die High-grade-DCIS in nahezu allen Fällen ein kontinuierliches Wachstumsmuster auf (90 %). Die Intermediate-grade-DCIS zeigten keine Präferenz in ihrer Ausbreitung.

Bei 19 der 30 (63 %) DCIS mit diskontinuierlichem Wachstum betrug der Abstand zwischen den Foci weniger als 5 mm. In 25 der 30 Fälle (83 %) waren die Herde weniger als 1 cm von einander entfernt. Insgesamt zeigten nur 8 % (5 von 60) aller untersuchten DCIS eine Lücke, die 1 cm überschritt.

Überträgt man diese Ergebnisse auf die Beurteilung der Resektionsränder, so lässt sich daraus ableiten, dass die Bestimmung des Resektionsrand-Status theoretisch bei einem High-grade-DCIS zuverlässiger ist als bei einem Low-grade-DCIS. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Schnittrand tatsächlich exakt zwischen 2 Foci gelegt wurde und hierdurch die vollständige Exstirpation der Läsion vorgetäuscht wird, gering; denn die Tumorherde sind gewöhnlich gleichmäßig verteilt und die Lücken zwischen 2 Foci schmal. Dennoch bieten diese Beobachtungen eine Erklärung für solche Fälle, die trotz vermeintlich freier Resektionsränder innerhalb kurzer Zeit rezidivieren. Bei einem Sicherheitsabstand von mehr als 1 mm werden noch in 43 % der Nachresektate bzw. sekundären Mastektomiepräparate Tumorresiduen gefunden. Die dreidimensionale Ausdehnung eines DCIS innerhalb des Milchgangsystems lässt sich nur näherungsweise durch die Einbettung des Gewebes mit Anfertigung von zweidimensionalen Schnittpräparaten darstellen. Selbst bei sorgfältiger, vollständiger Einbettung eines DCIS mit den zugehörigen Resektionsrändern wird das Gewebe üblicherweise nur in Intervallen von ca. 2–3 mm auf den Schnittpräparaten abgebildet und der Befall eines Resektionsrandes kann der Begutachtung in einzelnen Fällen entgehen. Die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Resektionsrand zu finden, wird durch die komplette Gewebeeinbettung im Vergleich zur stichprobenartigen Gewebesenntnahme um 30–50 % gesteigert. Unterschiede in der Art der Gewebepreparation beeinflussen die Verlaufsergebnisse bei DCIS nach brusterhaltender Therapie signifikant (Page, DL et al. 1995; Sahoo, S et al. 2005).

### **B 3.4 Prävention**

Die Prävention des invasiven Mammakarzinoms beinhaltet die primäre und die sekundäre Prävention. Die primäre Prävention umfasst die medikamentöse Prävention für Frauen mit niedrigem und mittlerem Erkrankungsrisiko und die chirurgische Prävention für Frauen mit Hochrisiko-Erkrankungssituation (siehe Kapitel: Familiäres Mammakarzinom).

Die Studien zur medikamentösen Prävention für das Mammakarzinom waren primär nicht ausgerichtet auf den Endpunkt Reduktion der präinvasiven Läsionen, sondern auf eine mög-

liche Reduktion der Anzahl invasiver Mammakarzinome (Cuzick, J et al. 2003; Fisher, B et al. 2001b). Diese Daten gelten für postmenopausale Frauen, für prämenopausale Frauen gibt es keine Daten. Dennoch haben die Präventionsstudien für das Mammakarzinom mit Tamoxifen gezeigt, dass auch die Inzidenz von präinvasiven Läsionen einschließlich DCIS signifikant reduziert werden konnte (Cuzick, J et al. 2003). Für das Raloxifen (MORE-Studie: Raloxifen versus Placebo; STAR-Studie: Raloxifen versus Tamoxifen) zeigte sich dieser präventive Vorteil nicht. Publierte Daten aus prospektiven randomisierten Studien zur DCIS-Prävention gibt es derzeit nicht.

### B 3.5 Therapieentscheidung und Optionen

Für die benignen und malignitätsverdächtigen Läsionen existieren lokale Behandlungskonzepte.

Für das DCIS ist das optimale lokale Therapiekonzept aufgrund seiner biologischen Heterogenität und ungenügenden Datenlage weiterhin noch nicht ausreichend definiert.

#### Statement DCIS-1

Das therapeutische Konzept bei radiologischem Verdacht oder dem Nachweis einer potenziellen Vorläuferläsion und präinvasiven Läsionen in einer Stanz-/Vakuumbiopsie sollte interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, gegebenenfalls Pathologie) erstellt werden.

#### GCP

Die Therapieentscheidung bzw. -empfehlung ist im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz zu treffen. Das radiologische Ausmaß der exzidierten Läsionen, die histopathologischen und die anamnestischen Informationen sowie der persönliche Wunsch der Patientin sind die Basis der Entscheidung über eine weitere Therapie bzw. Nachbeobachtung der Patientin (Albert, US et al. 2007).

Die Therapieoptionen umfassen die therapeutische Exzision nach vorhergehender interventioneller radiologischer Diagnostik, die therapeutische Nachresektion nach offener, diagnostischer Exzision, die postoperative Radiotherapie und die medikamentöse Therapie. Operative Optionen sind brusterhaltende und ablative Verfahren, gegebenenfalls in Kombination mit der Sentinellymphknoten-Biopsie und primär oder sekundären plastisch-rekonstruktiven Eingriffen.

Die Radiotherapie wird nur bei brusterhaltenden Verfahren eingesetzt oder (den sehr seltenen) Fällen von R1-Resektionen nach Mastektomie, wenn keine Nachresektion durchführbar ist.

Sofern eine adjuvante medikamentöse Therapie erfolgt, ist diese als endokrine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen durchzuführen (Fisher, B et al. 1999, Fisher, B et al 2001a).

Ausreichende Daten für den Einsatz von GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen, für Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen oder für die Chemo- bzw. Antikörpertherapie sind nicht vorhanden.

Bei der Therapieentscheidung beziehungsweise -empfehlung sollten die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren bzw. ihrer Kombination detailliert dargestellt werden. Insbesondere der Unterschied zwischen lokalem nichtinvasivem Rezidiv, lokalem invasivem Karzinom, die mögliche Metastasierung und der Einfluss der verschiedenen Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben und mögliche Folgetherapien müssen der Patientin bei der Wahl der verschiedenen Verfahren in der Ersttherapie zur eigenständigen Entscheidungsfindung ausführlich dargestellt werden.

### Statement DCIS-2

Bei der Behandlung der Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) müssen der Patientin die Pro- und Kontra-Argumente der einzelnen Therapien bzw. deren Kombination einschließlich möglicher Nebenwirkungen, Folgetherapien sowie der Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit und den fehlenden Einfluss auf die Überlebenschancen erläutert und ihr ein individuelles Therapiekonzept angeboten werden (Houghton, J et al. 2003).

#### GCP

Histopathologische Studien zum Ausbreitungsmuster des DCIS zeigen, dass ein DCIS eine in der Regel unizentrische, potenziell multifokale Läsion ist, die theoretisch durch eine alleinige Operation saniert werden könnte. Voraussetzung dafür wäre eine zielgerechte (segmental orientierte) therapeutische Operation mit ausreichenden Resektionsgrenzen (MacDonald, HR et al. 2006; Solin, LJ 2006).

In den derzeit verfügbaren prospektiv randomisierten Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie beim brusterhaltend operierten DCIS (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Emdin, SO et al. 2006; Fisher, B et al. 1998; Julien, JP et al. 2000) wurde der aufwendige diagnostisch-therapeutische Algorithmus (Vergrößerungszielaufnahme, Messung der genauen histologischen Größenausdehnung des DCIS (nicht nur mammographische Ausdehnung), segmentale Operation, komplette Einbettung des DCIS mit sorgfältiger Untersuchung der Resektionsränder) nicht eingefordert, der für eine zielgerichtete und möglichst vollständige Entfernung der DCIS-Läsion erforderlich gewesen wäre.

Gleiches gilt für die bisher publizierten Studien zur alleinigen operativen Therapie des DCIS (Wong, JS et al. 2006). Daher konnte bisher keine Patientinnengruppe identifiziert werden, bei der ein ausreichend geringes Risiko nach alleiniger Exzisionsbiopsie eines DCIS besteht, um auf eine Nachbestrahlung grundsätzlich zu verzichten.

Eine retrospektive Analyse (MacDonald, HR et al. 2005) hat gezeigt, dass bei adäquater diagnostisch-therapeutischer Leistungskette eine lokale Rezidivrate von 4,6 %, bezogen auf eine Nachbeobachtungszeit von 57 Monaten, erreichbar ist und damit unter der Rezidivrate liegt, die für eine BET mit Bestrahlung ermittelt wurde.

Da bis heute keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen, die die Erkenntnisse der histopathologischen Grundlagenforschung systematisch in klinische Studien übertragen hätten, kann eine alleinige operative Therapie des DCIS derzeit nur in Einzelfällen nach ausführlicher Aufklärung der Patientin oder unter Studienbedingungen durchgeführt werden.

## B 3.6 Therapieverfahren

### B 3.6.1 Operation

Präinvasive Läsionen sind überwiegend nicht palpabel. Ihre diagnostische Abklärung erfolgt in der Regel durch eine mammographisch gesteuerte interventionelle Abklärung (stereotaktische gesteuerte Stanz-/Vakuumbiopsie) (Silverstein, MJ et al. 2005). In Ausnahmefällen (ungünstige Lage, technisch erschwerte Zugängigkeit) kann eine offene diagnostische Exzision nach Drahtmarkierung und mit intraoperativer Präparat-Radiographie durchgeführt werden. Bei der interventionellen Abklärung ist die Korrelation zwischen bildgebender Läsion und histopathologischem Befund zu überprüfen.

Bei günstiger Relation zwischen Brustgröße und Ausdehnung der Läsion kann im Sinne einer therapeutischen Exzision ein brusterhaltendes Verfahren mit segmentaler Resektion durchgeführt werden (Solin, LJ 2006; Wong, JS et al. 2006). Intraoperativ sind eine präzise, dreidimensionale Markierung des Präparates und eine Präparat-Radiographie bei präoperativer Markierung erforderlich.

Die Entfernung der Brust einschließlich des Mamillen-Areola-Komplexes wird bei ungünstiger Größenrelation von Brust und Läsion oder auf Wunsch der Patientin vorgenommen.

Der histologische Nachweis einer ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie stellt in der Regel eine Indikation zur Operation (offene diagnostische Exzision) dar.

Die Diagnose einer klassischen LN in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ist in der Regel ein Zufallsbefund und erfordert dann keine OP, wenn sich eine andersartige histopathologische Läsion in der Stanzbiopsie findet, die die Bildgebung erklärt. Findet sich kein histopathologisches Korrelat, das die bildgebende Läsion erklärt, muss bei Vorliegen eines LCIS (einer LIN) eine Re-Stanze (möglichst Vakuumbiopsie) oder eine diagnostische Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. Der Nachweis einer LN in einem Operationspräparat ist in der Regel keine Indikation für eine weitere Exzision. Ausnahme ist laut aktueller WHO-Klassifikation (2003), wenn eine massive Azinus-Erweiterung oder die pleomorphe, Siegelringzell- oder nekrotische Variante der LN unmittelbar am oder in der Nähe des Resektionsrandes nachgewiesen werden.

Für das DCIS sind Faktoren wie junges Alter (< 45 Jahre), befallene oder tumornahe Resektionsränder (nicht ventral beziehungsweise dorsal), positive Absetzungsränder und höhergradige Läsionen mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate verbunden (Bijker, N et al. 2001; Bijker, N et al. 2002; Chan, KC et al. 2001; Lebeau, A 2006; Vargas, C et al. 2005). Bei Vorliegen dieser Faktoren muss ein weiterführendes operatives Verfahren (z. B. Nachresektion, Mastektomie) diskutiert werden; die Strahlentherapie ist in diesen Fällen obligat.

Bei Patientinnen mit DCIS wird häufig ein axilläres Staging durchgeführt, ohne dass ein Tumorzellbefall der exstirpierten Lymphknoten nachgewiesen wird (BQS Daten).

#### Statement DCIS-3

Ein axilläres Staging (Sentinel-Node-Biopsie oder Axilladissektion) ist beim DCIS in der Regel nicht indiziert.

**GCP**

Die Sentinellymphknoten-Biopsie ist dann indiziert, wenn eine Mastektomie bei ausgedehnter Primärläsion durchgeführt wird oder der Verdacht bzw. Nachweis einer okkulten Invasion vorliegt.

### B 3.6.2 Strahlentherapie

#### Statement DCIS-4

Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven.

**LOE 1a** (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cutuli, B et al. 2002)

Es liegen Hinweise dafür vor, dass der Effekt einer Strahlenbehandlung von individuellen Faktoren abhängt, wie Alter der Patientin, Ausdehnung des Tumors, Grading, operativem Vorgehen und Resektionsstatus.

**GCP**

Bei ADH und LN ist keine adjuvante Strahlentherapie indiziert.

Die adjuvante perkutane Strahlentherapie der gesamten verbliebenen Brust ist bei R0-Resektion nach brusterhaltender Operation oder bei R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion nach Mastektomie indiziert (Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO 2006).

Die Strahlentherapie senkt die Rate an nichtinvasiven Brust-Rezidiven und invasiven Mammakarzinomen nach regelgerechtem operativen Verfahren signifikant (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cutuli, B et al. 2002).

Das Gesamtüberleben wird durch die adjuvante Strahlentherapie nicht beeinflusst.

Bei brusterhaltend operiertem DCIS haben jüngere Frauen, Frauen mit Hochrisiko-Läsionen und Frauen mit knappen Resektionsrändern (< 1 cm) bei heterogener Studienlage den größten Benefit von der adjuvanten Strahlentherapie (Vargas, C et al. 2005).

Mit steigendem Lebensalter sollte die Indikationsstellung zur Strahlentherapie aufgrund des fehlenden Einflusses auf das Gesamtüberleben und des abnehmenden Benefits zunehmend kritisch diskutiert werden.

Für alle anderen Konstellationen sollte die Indikation zur Strahlentherapie, gegebenenfalls mit zusätzlicher Antihormontherapie, mit der Patientin kritisch diskutiert werden.

### B 3.6.3 Medikamentöse Therapie

Für die adjuvante medikamentöse Therapie liegen Daten zum Einsatz von Tamoxifen vor (Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001b; Houghton, J et al. 2003). Für den Effekt von Aromataseinhibitoren sind keine Daten verfügbar.

Für Patientinnen mit ADH oder LN kann derzeit keine Empfehlung zur adjuvanten medikamentösen Therapie gegeben werden.

Für den Einsatz von Tamoxifen und Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie des DCIS wurden 2 prospektiv randomisierte Studien publiziert. In der NSABP-B-24-Studie (Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001b) wurden Patientinnen unabhängig von der Schnittrandsituation eingeschlossen (R0- und R1-Situation zugelassen). In dieser Studie konnte durch die Gabe von Tamoxifen in Kombination mit einer Strahlentherapie eine Reduktion der ipsi- und kontralateralen invasiven Karzinome erreicht werden. In der vierarmigen englisch-australisch-neuseeländischen Studie (Houghton, J et al. 2003) wurden Patientinnen untersucht, die einen freien Schnittrand von mindestens 1 mm aufwiesen. In dieser Studie konnte durch Tamoxifen eine Reduktion der ipsilateralen *präinvasiven* Rezidive, nicht jedoch der ipsi- oder kontralateralen invasiven Rezidive erreicht werden. In Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung (z. B. Thrombose, Embolie, Endometriumkarzinom) sehen die Autoren keine Indikation für den routinemäßigen Einsatz von Tamoxifen bei BET wegen DCIS. Da die leitlinienkonforme Therapie des DCIS nach der vorliegenden S3-Leitlinie eine R0-Situation mit einem freien Schnittrand von 5 mm vorsieht, sollte der Einsatz von Tamoxifen für jeden Einzelfall sorgfältig abgewogen werden. Da beide randomisierten Studien eine erhebliche Abhängigkeit des Auftretens von Rezidiven vom Alter der Patientin sowie vom Grading aufwiesen, kann in individueller Abwägung der Einsatz von Tamoxifen bei jungen Patientinnen (< 50 Jahre), G3 und unzureichenden Resektionsgrenzen (alle Kriterien sollten erfüllt sein) empfohlen werden.

### **B 3.7 Behandlung, Betreuung und Begleitung**

In der nachfolgenden Behandlung, Betreuung und Begleitung sollten insbesondere bei Frauen, die keine adjuvante Therapie (Strahlentherapie, medikamentöse Behandlung) erhalten haben, in den ersten 5 Jahren eine halbjährliche Mammographie und entsprechende Tastuntersuchungen durchgeführt werden. Radiodiagnostische Veränderungen sollten stanziobiopsisch oder operativ abgeklärt werden.

Lokoregionale Veränderungen wie z. B. Fibrosen, Ödeme und umschriebene Dysästhesie sollten therapiert werden.

### **B 3.8 Präinvasives Rezidiv bzw. invasives Mammakarzinom**

Sowohl nach der vorherigen Diagnose bei einer präinvasiven Läsion als auch nach allein operativ oder auch kombiniert therapiertem DCIS können nichtinvasive Rezidive und invasive Mammakarzinome auftreten. Hierbei kann im Einzelfall nicht von einem In-Brust-Rezidiv oder einem metachron aufgetretenen De-novo-Karzinom unterschieden werden.

Bei erneuter Diagnose einer ADH oder LN in der voroperierten Brust kann, bei ausreichendem Brustvolumen, ein nochmaliges organerhaltendes Vorgehen durchgeführt werden.

Beim Rezidiv eines DCIS ist die Art der Vorbehandlung mit in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

Bei vorhergehender alleiniger Operation kann bei ausreichender guter Korrelation von Rezidivläsion oder invasivem Mammakarzinom und Brustgröße ein nochmaliges brusterhaltendes Verfahren mit zusätzlicher adjuvanter Strahlentherapie diskutiert werden.

Nach vorhergehender Operation und Bestrahlung ist die Brustentfernung indiziert.

Eine medikamentöse Therapie sollte diskutiert werden, wenn diese nicht während der Primärtherapie eingesetzt worden war.

## Literatur

- Albert US, Schulz KD. Aktualisierung und Überarbeitung der Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 2007.
- Bani MR. Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust. Teil 2. Geburtsh Frauenheilk 2006; 2006;R147-R162.
- Bani MR, Wenkel E, Dimmler A, Gerber B, Krainick-Strobel U, Schulz-Wendtland R, Fasching PA, Beckmann MW. Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust. Übersicht über Klassifikation, Biologie und Diagnostik. Geburtsh Frauenheilk 2006; 2006;R121-R146.
- Bijker N., Meijnen P., Peterse J. L., Bogaerts J., Van Hoorebeeck, I, Julien J. P., Gennaro M., Rouanet P., Avril A., Fentiman I. S., Bartelink H., Rutgers E. J. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21):3381-3387.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8):2263-2271.
- Bijker N., Peterse J. L., Fentiman I. S., Julien J. P., Hart A. A., Avril A., Cataliotti L., Rutgers E. J. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. *Br J Cancer* 2002; 87 (6):615-620.
- Boyages J., Delaney G., Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85 (3):616-628.
- Burstein H. J., Polyak K., Wong J. S., Lester S. C., Kaelin C. M. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350 (14):1430-1441.
- Chan K. C., Knox W. F., Sinha G., Gandhi A., Barr L., Baidam A. D., Bundred N. J. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2001; 91 (1):9-16.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 (9503):2087-2106.
- Cutuli B., Cohen-Solal-le Nir C., de Lafontan B., Mignotte H., Fichet V., Fay R., Servent V., Giard S., Charra-Brunaud C., Lemanski C., Auvray H., Jacquot S., Charpentier J. C. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4):868-879.
- Cuzick J., Powles T., Veronesi U., Forbes J., Edwards R., Ashley S., Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361 (9354):296-300.
- EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - non-operative diagnosis, chap. 6, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities 2001;159-172.
- Emdin S. O., Granstrand B., Ringberg A., Sandelin K., Arnesson L. G., Nordgren H., Anderson H., Garmo H., Holmberg L., Wallgren A. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45 (5):536-543.
- Faverly D. R., Burgers L., Bult P., Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11 (3):193-198.
- Fisher B., Anderson S., Tan-Chiu E., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Dimitrov N. V., Atkins J. N., Abramson N., Merajver S., Romond E. H., Kardinal C. G., Shibata H. R., Margolese R. G., Farrar W. B. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001a; 19(4):931-942.

- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Mamounas E., Costantino J., Poller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Deutsch M., Margolese R., Dimitrov N., Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2):441-452.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Mamounas E., Smith R., Begovic M., Dimitrov N. V., Margolese R. G., Kardinal C. G., Kavanah M. T., Fehrenbacher L., Oishi R. H. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353 (9169):1993-2000.
- Fisher B., Land S., Mamounas E., Dignam J., Fisher E. R., Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001b; 28 (4):400-418.
- Hartmann L. C., Sellers T. A., Frost M. H., Lingle W. L., Degnim A. C., Ghosh K., Vierkant R. A., Maloney S. D., Pankratz V. S., Hillman D. W., Suman V. J., Johnson J., Blake C., Tlsty T., Vachon C. M., Melton L. J., III, Vis-scher D. W. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (3):229-237.
- Houghton J., George W. D., Cuzick J., Duggan C., Fentiman I. S., Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9378):95-102.
- Julien J. P., Bijker N., Fentiman I. S., Peterse J. L., Delledonne V., Rouanet P., Avril A., Sylvester R., Mignolet F., Bartelink H., van Dongen J. A. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355 (9203):528-533.
- Lagios MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: how to derive optimal data from the pathologic examination. In: Silverstein M.J., editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 207-221.
- Lakhani S. R. In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. *Lancet* 2003; 361 (9352):96.
- Lebeau A. Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. *Pathologie* 2006; 27 (5):326-336.
- MacDonald H. R., Silverstein M. J., Lee L. A., Ye W., Sanghavi P., Holmes D. R., Silberman H., Lagios M. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006; 192 (4):420-422.
- MacDonald H. R., Silverstein M. J., Mabry H., Moorthy B., Ye W., Epstein M. S., Holmes D., Silberman H., Lagios M. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005; 190 (4):521-525.
- Maxwell A. J., Hanson I. M., Sutton C. J., Fitzgerald J., Pearson J. M. A study of breast cancers detected in the incident round of the UK NHS Breast Screening Programme: the importance of early detection and treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast* 2001; 10 (5):392-398.
- NHSBP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. Vol. NHSBP Publication No. 50. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2001.
- NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50.
- Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO. [Radiotherapy of breast carcinoma. 2005 version]. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (suppl 1):4-28.
- Page D. L., Lagios M. D. Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1995; 75 (6):1219-1222.
- Page D. L., Schuyler P. A., Dupont W. D., Jensen R. A., Plummer W. D., Jr., Simpson J. F. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361 (9352):125-129.
- Sahoo S., Recant W. M., Jaskowiak N., Tong L., Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J* 2005; 11 (4):242-247.
- Sanders M. E., Schuyler P. A., Dupont W. D., Page D. L. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103 (12):2481-2484.
- Silverstein M. J., Lagios M. D., Recht A., Allred D. C., Harms S. E., Holland R., Holmes D. R., Hughes L. L., Jackman R. J., Julian T. B., Kuerer H. M., Mabry H. C., McCready D. R., McMasters K. M., Page D. L., Parker S. H., Pass H. A., Pegram M., Rubin E., Stavros A. T., Tripathy D., Vicini F., Whitworth P. W. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005; 201 (4):586-597.

- 
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345 (8958):1154-1157.
- Singletary S. E., Allred C., Ashley P., Bassett L. W., Berry D., Bland K. I., Borgen P. I., Clark G., Edge S. B., Hayes D. F., Hughes L. L., Hutter R. V., Morrow M., Page D. L., Recht A., Theriault R. L., Thor A., Weaver D. L., Wieand H. S., Greene F. L. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17):3628-3636.
- Solin L. J. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast? *J Clin Oncol* 2006; 24 (7):1017-1019.
- Tavassoli F. A. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2 (3):116-117.
- Vargas C., Kestin L., Go N., Krauss D., Chen P., Goldstein N., Martinez A., Vicini F. A. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (5):1514-1521.
- Wong J. S., Kaelin C. M., Troyan S. L., Gadd M. A., Gelman R., Lester S. C., Schnitt S. J., Sgroi D. C., Silver B. J., Harris J. R., Smith B. L. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24 (7):1031-1036.

## **B 4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms**

### **B 4.1 Generelle Empfehlung**

#### **Statement Allg-1**

Als Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome muss der Tumor mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) exstirpiert werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996)

#### **Statement Allg-2**

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom betragen.

**GCP** (NHMRC 2001; NHSBSP et al. 2003; O'Higgins, N et al. 1998; O'Higgins, N et al. 2006)

#### **Statement Allg-3**

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.

**GCP**

Die komplette Entfernung des Tumors minimiert das Lokalrezidivrisiko. Im Einklang mit verschiedenen internationalen Leitlinien erfordert eine komplette Entfernung des Tumors histologisch tumorfreie Resektionsränder mit einem Saum normalen Mammagewebes, der den Primärtumor umgibt (NHMRC 2001; NHSBSP et al. 2003; O'Higgins, N et al. 1998; O'Higgins, N et al. 2006). Hintergrund für diese Forderung ist der Effekt des Resektionsrandbefalls auf die Lokalrezidivrate. Unterschiede in der lokalen Behandlung, welche die Lokalrezidivrate wesentlich beeinflussen, können die 15-Jahres-Gesamtmortalität signifikant senken (EBCTCG 2005). Dabei fehlen allerdings bislang eindeutige Daten, welcher Sicherheitsabstand beim invasiven und beim intraduktalen Karzinom notwendig ist, um eine vollständige Entfernung zu gewährleisten. Bis zum Vorliegen zuverlässiger Daten wird ein Sicherheitsabstand von 1 mm für das invasive Karzinom sowie von 5 mm für das DCIS als Richtwert empfohlen, der die Qualitätssicherung des operativen Vorgehens zum Ziel hat.

Beim invasiven Karzinom kann das Vorliegen einer intraduktalen Komponente das Lokalrezidivrisiko steigern, wenn das assoziierte DCIS ausgedehnt ist und sich jenseits der invasiven Tumorgrenze ausdehnt (Freedman, GM et al. 2002; Schnitt, SJ et al. 1984; Smitt, MC 2004). Ursache ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor nicht vollständig entfernt wurde.

Dementsprechend erscheint es empfehlenswert, bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC (Schnitt, SJ et al. 1994)); Definition siehe Abschnitt B.5.2) einen minimalen Sicherheitsabstand von 5 mm für die intraduktale Komponente einzuhalten, auch wenn hierfür bislang eindeutige Daten fehlen.

Die Sicherheitsabstände sollten topographisch differenziert betrachtet werden. Wurde eine Segmentresektion bis zur Pectoralis-Faszie durchgeführt, so ist in Richtung der Faszie auch ein Sicherheitsabstand von weniger als 1 bzw. 5 mm akzeptabel, sofern der Resektionsrand mikroskopisch tumorfrei ist (R0).

Grundsätzlich ist somit die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Resektionsränder und die Angabe des minimalen Sicherheitsabstandes unter Berücksichtigung der topographischen Orientierung und des Tumortyps (DCIS oder invasiv) eine unabdingbare Voraussetzung für die brusterhaltende Therapie.

## B 4.2 Brusterhaltende Therapie

Randomisierte klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt. Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Therapie aufgrund des Befundes in Frage kommt, müssen über diese Möglichkeit informiert werden (Antoniades J et al. 1993; van Dongen, JA et al. 1992; van Dongen, JA et al. 2000).

### Statement Allg-4

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.

**LOE 1a** (EBCTCG 1995; Fisher, B et al. 2002a; Veronesi, U et al. 2002; Wald, NJ et al. 1995; Weaver, DL et al. 2000)

Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend.

**GCP**

Indikationen zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms sind im Regelfall:

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgroße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Der Tumor muss komplett exstirpiert werden, die Resektionsränder sollten bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sein (Renton, SC et al. 1996). Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand sollte mehr als 1 mm für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente betragen (Morrow, M et al. 1995; Schnitt, SJ et al. 1994). Von einer brust-

erhaltenden Therapie sollte Abstand genommen werden bei Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms, bei inflammatorischen Mammakarzinomen sowie bei einem sehr ungünstigen Tumor-Brust-Größenverhältnis. Wenn trotz Nachresektionen die Resektion in sano nicht erreicht werden kann, eine Nachbestrahlung technisch nicht möglich ist oder von der Patientin abgelehnt wird, ist ebenfalls die Mastektomie indiziert. Auch der Wunsch der Patientin mittels Mastektomie operiert zu werden, muss befolgt werden. Wichtig ist, dass bei Patientinnen unter 40 Jahren, bei denen neben dem invasiven Karzinom auch eine extensive intraduktale Komponente (EIC) vorliegt, ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv nach BET gegenüber der MRM besteht (Jaeger, K et al. 2000).

Ist die Läsion präoperativ nicht tastbar, muss sie durch eine Drahtmarkierung lokalisiert und anhand dieser Lokalisation exstirpiert werden (Blamey, RW 1998; Blichert-Toft, M et al. 1998; O'Higgins, N et al. 1998). Das entnommene Gewebstück ist durch ein der Methodik der Markierung entsprechendes bildgebendes Verfahren zu untersuchen, um die Exstirpation auf Vollständigkeit in Bezug auf den präoperativen Befund zu prüfen (z. B. Präparat-Radiographie).

## B 4.3 Mastektomie

### Statement Allg-5

Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei nachstehenden Indikationen erfolgen:

- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
- Multizentrität
- inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion
- inflammatorisches Mammakarzinom, ggf. nach Vorbehandlung
- voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie
- klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie
- Wunsch der aufgeklärten Patientin

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, B et al. 1994; Voogd, AC et al. 2001)

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nach o. g. Kriterien nicht möglich ist. Die Schnittführung erfolgt quer- oder schräggestellt und sollte spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen. Es werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Nippel-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten.

## B 4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe

### Statement Allg-6

Jede Patientin, bei der eine Brustamputation durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion oder den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte auch der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe angeboten werden.

#### GCP

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben (SIGN 2005). Es liegen aber keine ausreichenden Daten zur Klärung dieser Fragestellung vor.

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder im Intervall möglich. Sie dienen zum einen der Defektdeckung und dem Volumenersatz und zum anderen auch der Erfüllung des Wunsches der Patientin nach Wiederherstellung ihrer körperlichen Integrität. Die Brustrekonstruktion scheint nicht mit einem Anstieg der Lokalrezidivrate verbunden zu sein (Vandeweyer, E et al. 2003).

Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen (Audretsch, W et al. 1998). Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen allerdings wünschen sich nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können. Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin in Frage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab und ob eine Strahlentherapie geplant oder gar früher erfolgt ist. Nach bereits erfolgter Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist (Calabrese, C et al. 2001). Falls vor einer geplanten Strahlentherapie ein Gewebeexpander bereits implantiert worden war, soll dieser zunächst komplett gefüllt und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann zu entscheiden, ob eine definitive Prothesenimplantation oder aber eine Lappentransposition das bessere Ergebnis bringen können (Bohmert, H et al. 1997; Kroll, SS et al. 1999; Krupp, S (Hrsg) 1994). Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symmetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Nippel-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung.

Siehe auch die Abbildung zu Möglichkeiten und Indikationen der plastischen Rekonstruktion in Anhang 2.

## B 4.5 Operative Therapie der Axilla

### Statement Allg-7

Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) erfolgen.

**GCP, Empfehlungsgrad A** (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; Veronesi, U et al. 2003)

Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladisektion gleichwertig.

**LOE 1b** (Palesty, JA et al. 2006; Smidt, ML et al. 2005; Veronesi, U et al. 2005a; Zavagno, G et al. 2005)

Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert.

**LOE 1a** (Fleissig, A et al. 2006; Mansel, RE et al. 2006; Veronesi, U et al. 2003)

Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen.

**GCP**

### Statement Allg-8

Wenn die Entfernung des Sentinellymphknotens durchgeführt wird, müssen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.

**GCP** (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005)

Die SLNE ist eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom. Das Verfahren dient der Identifikation von nodal-negativen Patientinnen, die keine weitere lokale Therapie im Bereich der Lymphabflussgebiete benötigen.

Unter der Voraussetzung einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung weist die SLNE eine hohe Staginggenauigkeit (Bergkvist, L et al. 2001; Kim, T et al. 2006; Krag, D et al. 1998; Kuehn, T et al. 2004; Tafra, L et al. 2001) und eine erheblich reduzierte Schulter-Arm-Morbidität auf (Fleissig, A et al. 2006; Veronesi, U et al. 2003). Die SLNE geht mit einer sicheren lokalen Kontrolle (axilläre Rezidive < 1 %) einher (Palesty, JA et al. 2006; Smidt, ML et al. 2005; Veronesi, U et al. 2005a; Zavagno, G et al. 2005).

Geeignete Patientinnen für die SLNE sind Frauen mit T1- und T2-Tumoren (Veronesi, U et al. 2003). Auch bei größeren Tumoren kann bei ausreichender Erfahrung eine SLNE durchgeführt werden (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005).

Die SLNE ist bei klinischem Verdacht auf fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung und tumordurchsetzte Lymphknoten nicht indiziert (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005).

Funktionelle Untersuchungen zum Lymphabfluss aus der Brust sowie erste klinische Daten weisen darauf hin, dass die SLNE auch bei multizentrischen Karzinomen eine zuverlässige Vorhersage des Nodalstatus ermöglicht (Borgstein, PJ et al. 2000; Ferrari, A et al. 2006; Gen-

tilini, O et al. 2006; Knauer, M et al. 2006; Nathanson, SD et al. 2001). Daher kann die SLNE unter Hinweis auf die eingeschränkte Evidenz auch in dieser Indikation durchgeführt werden.

Die SLNE nach neoadjuvanter Chemotherapie wird nicht empfohlen (Bauerfeind, I et al. 2007; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005). Dies gilt insbesondere für Patientinnen, die vor der Chemotherapie suspekter Lymphknoten aufweisen. Die Teilnahme an klinischen Studien wird empfohlen.

Die SLNE ist nach kleineren Exzisionsbiopsien möglich (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005). Bei größeren Exzisionen (z. B. Quadrantektomie) sind die Ergebnisse nicht sicher reproduzierbar.

Bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus ist die operative Ausräumung der axillären Lymphknoten indiziert. Grund dafür ist die Bedeutung des quantitativen Nodalstatus für die systemische Therapieentscheidung sowie die etwas bessere lokale Kontrolle der Axilladisektion im Vergleich zur Radiotherapie (Goldhirsch, A et al. 2003; Louis-Sylvestre, C et al. 2004; Veronesi, U et al. 2005b). In Ausnahmefällen (Alter der Patientin, fehlende Relevanz für die systemische Therapieentscheidung) kann eine Radiotherapie der Axilla zur Sicherung der lokalen Kontrolle erfolgen.

Das optimale Vorgehen von Patientinnen mit positivem SLN ist noch nicht abschließend geklärt und wird in laufenden Studien untersucht.

Ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention kann in Ausnahmesituationen (z. B. Mikroinvasion, Alter) erwogen werden (Fisher, B et al. 2002b; Rudenstam, CM et al. 2006; Veronesi, U et al. 2005b). Bei Patientinnen im Stadium M1 ist ein axilläres Staging nicht indiziert.

## Literatur

- Antoniades J, Chen C, Gabuzda TG, et al. Stage II carcinoma of the breast treated in sequence by surgery, chemotherapy and irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:83.
- Audretsch W, Rezaei M, Kolotas Ch, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspectives in Plast Surg* 1998; 11:1.
- Bauerfeind I., Kuehn T. Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtsh Frauenheilk* 2007, in Druck
- Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88 (12):1644-1648.
- Blamey R. W. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (6):464-476.
- Blichert-Toft M., Smola M. G., Cataliotti L., O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons—management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87 (1):101-109.
- Bohmert H, Gabka CJ (eds). *Plastic and reconstructive surgery of the breast* Thieme, Stuttgart New York. Stuttgart, New York 1997.
- Borgstein P. J., Meijer S., Pijpers R. J., van Diest P. J. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232 (1):81-89.
- Calabrese C, Distanti V, Orzalesi L, et al. Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. *Focus Rec Breast Cancer Surg, Osp Ital Chir* 2001; 7:38-46.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (22):1444-1455.

- EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2005; 366:2087-2106.
- Ferrari A., Dionigi P., Rovera F., Boni L., Limonta G., Garancini S., Palma D. D., et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg* 2006.
- Fisher B., Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; 18 (1):63-69.
- Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R. G., Deutsch M., Fisher E. R., Jeong J. H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002a; 347 (16):1233-1241.
- Fisher B., Jeong J. H., Anderson S., Bryant J., Fisher E. R., Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002b; 347 (8):567-575.
- Fleissig A., Fallowfield L. J., Langridge C. I., Johnson L., Newcombe R. G., Dixon J. M., Kissin M., Mansel R. E. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95 (3):279-293.
- Freedman G. M., Hanlon A. L., Fowble B. L., Anderson P. R., Nicolaou N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20(19):4015-4021.
- Gentilini O., Trifiro G., Soteldo J., Luini A., Intra M., Galimberti V., Veronesi P., Silva L., Gandini S., Paganelli G., Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (5):507-510.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17):3357-3365.
- Jaeger K, Rudde-Teufel C, Ladra J. Fehler und Gefahren bei der brusterhaltenden Therapie. *Chir AZ* 2000; 1:130-134.
- Kim T., Giuliano A. E., Lyman G. H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106 (1):4-16.
- Knauer M., Konsstantiniuk P., Haid A., Wenzl E., Riegler-Keil M., Postlberger S., Reitsamer R., Schrenk P. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy—a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21):3374-3380.
- Krag D., Weaver D., Ashikaga T., Moffat F., Klimberg V. S., Shriver C., Feldman S., Kusminsky R., Gadd M., Kuhn J., Harlow S., Beitsch P. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339 (14):941-946.
- Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Rob GL. Local Recurrence Risk after Skin-Sparing and Conventional Mastectomy: a 6-Year Follow-Up. *Plastic Reconstructive Surgery* 1999; 104:2:421-425.
- Krupp S (Hrsg). *Plastische Chirurgie*. Ecomed, Landsberg 1994.
- Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103 (3):451-461.
- Kuehn T., Vogl F. D., Helms G. V., Pueckler S., Schirrmeister H., Strueber R., Koretz K., Kreienberg R. Sentinel Node-Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:252-259.
- Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B., Vilcoq J. R., Salmon R. J., Campana F., Fourquet A. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1):97-101.
- Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B., III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S., III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramanian V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30):7703-7720.
- Mansel R. E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R. G., Dixon J. M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N. E., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T. I., Barr L., Chetty U., Simmet D. H., Fleissig A., Clarke D., Ell P. J. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (9):599-609.

- Morrow M., Harris J. R., Schnitt S. J. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (22):1669-1673.
- Nathanson S. D., Wachna D. L., Gilman D., Karvelis K., Havstad S., Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:837-843.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, Australia 2001.
- NHSBSP, National Coordinating Group for Surgeons in Breast Cancer Screening working with the Association of Breast Surgery at BASO. Quality assurance guidelines for surgeons in breast cancer screening. NHSBSP Publication 2003.
- O'Higgins N., Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJ, Roberts P, Matthei W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. In: Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening a diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities 2006;315-321.
- O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Matthei W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (2):96-98.
- Palesty J. A., Foster J. M., Hurd T. C., Watroba N., Rezaishiraz H., Edge S. B. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93 (2):129-132.
- Renton S. C., Gazet J. C., Ford H. T., Corbishley C., Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22 (1):17-22.
- Rudenstam C. M., Zahrieh D., Forbes J. F., Crivellari D., Holmberg S. B., Rey P., Dent D., Campbell I., Bernhard J., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gelber R. D., Coates A. S. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):337-344.
- Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53:1049-1057.
- Schnitt S. J., Abner A., Gelman R., Connolly J. L., Recht A., Duda R. B., Eberlein T. J., Mayzel K., Silver B., Harris J. R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74 (6):1746-1751.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
- Smidt M. L., Janssen C. M., Kuster D. M., Bruggink E. D., Strobbe L. J. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (1):29-33.
- Smitt M. C. Selection criteria for accelerated partial-breast irradiation: impact on applicability. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(4):308-312.
- Tafra L., Lannin D. R., Swanson M. S., Van Eyk J. J., Verbanac K. M., Chua A. N., Ng P. C., Edwards M. S., Halliday B. E., Henry C. A., Sommers L. M., Carman C. M., Molin M. R., Yurko J. E., Perry R. R., Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233 (1):51-59.
- van Dongen J. A., Bartelink H., Fentiman I. S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Winter J., van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; (11):15-18.
- van Dongen J. A., Voogd A. C., Fentiman I. S., Legrand C., Sylvester R. J., Tong D., van der Schueren E., Helle P. A., van Zijl K., Bartelink H. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (14):1143-1150.
- Vandeweyer E., Deraemaeker R., Nogaret J. M., Hertens D. Immediate breast reconstruction with implants and adjuvant chemotherapy: a good option? *Acta Chir Belg* 2003; 103 (1):98-101.
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., Greco M., Saccozzi R., Luini A., Aguilari M., Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16):1227-1232.
- Veronesi U., Galimberti V., Mariani L., Gatti G., Paganelli G., Viale G., Zurrada S., Veronesi P., Intra M., Gennari R., Rita Vento A., Luini A., Tullii M., Bassani G., Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005a; 41 (2):231-237.
- Veronesi U., Orecchia R., Zurrada S., Galimberti V., Luini A., Veronesi P., Gatti G., D' Aiuto G., Cataliotti L., Paoletti R., Piccolo P., Massaioli N., Sismondi P., Rulli A., Lo Sardo F., Recalcati A., Terribile D., Acerbi A., Rot-

- mensch N., Maisonneuve P. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005b; 16 (3):383-388.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (6):546-553.
- Voogd A. C., Nielsen M., Peterse J. L., Blichert-Toft M., Bartelink H., Overgaard M., van Tienhoven G., Andersen K. W., Sylvester R. J., van Dongen J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6):1688-1697.
- Wald N. J., Murphy P., Major P., Parkes C., Townsend J., Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311 (7014):1189-1193.
- Weaver D. L., Krag D. N., Ashikaga T., Harlow S. P., O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88 (5):1099-1107.
- Zavagno G., Carcoforo P., Franchini Z., Renier M., Barutta L., De Salvo G. L., Maravegias K., Capitanio G., Nitti D., Lise M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (7):715-720.

## B 5 Pathomorphologische Untersuchung

### B 5.1 Vorwort

Die vorliegende „Anleitung Mammapathologie“ orientiert sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ (Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b), den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“ den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK (NHSBSP 2001; NHSBSP 2005) sowie an der Monographie „Histopathology Reporting“ von *D. C. Allen* (Allen, DC 2000) und weiteren Schriften zu diesem Thema (Deutsche Krebsgesellschaft 2000; Fitzgibbons, PL et al. 2000; Fitzgibbons, PL et al. 2005; Wagner, G et al. 2001).

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Axillären Lymphadenektomien“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Diese Anleitung, die auch Bestandteil der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist, wird im Anhang (s. Anhang 3 und Anhang 7) ergänzt durch die empfohlenen Klassifikationen und Graduierungssysteme, spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

### B 5.2 Allgemeine Grundsätze

#### Statement Patho-1: Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial

Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topographisch markiert und ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; Carlson, RW et al. 2006a)

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anhang 3: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z. B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorerogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Gewebefixation erfolgt in 4%igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h.

### *B 5.2.1 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben*

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anhang 3: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- weitere klinische Informationen:
  - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z. B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
  - Art der Entnahme (z. B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
  - klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
  - Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

### *B 5.2.2 Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung*

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

### *B 5.2.3 Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung*

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 3: Formblatt 2A und 2B):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, nichtinvasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibrözzystische Mastopathie, Mastitis)
- Karzinom:
  - histologischer Typ
  - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
  - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS
  - Tumorgöße\* (DCIS und invasive Karzinome)
  - bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
  - ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)\*
  - Resektionsrand\* (für invasive Karzinome und DCIS)
    - Tumor unmittelbar am Resektionsrand („randbildend“)
    - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
  - peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)
  - pTNM-Klassifikation\* (UICC 2002) (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
  - spezielle Zusatzuntersuchungen:
    - ER- bzw. PgR-Status (für DCIS und invasive Karzinome)
    - HER-2-Status (für invasive Karzinome)
    - ggf. andere (z. B. Ki-67 für invasive Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion
- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v. a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

### Statement Patho-2: Histologische Klassifikation invasiver Karzinome

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert (nach WHO 2003).

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; WHO 2003)

\* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

### Statement Patho-3: Grading invasiver Karzinome

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991) durchzuführen.

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2002; WHO 2003)

#### DCIS-Grading

Bei allen DCIS ist ein Grading unter Einbeziehung folgender Parameter durchzuführen:

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (The Consensus Conference Committee 1997) (vgl. Anhang 3, Tabelle I)
- komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO (WHO 2003) als auch die Van-Nuys-Klassifikation (Silverstein, MJ et al. 1995) sein. Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zur Zeit nicht ausreichend belegen, da für das Grading nach WHO bislang noch keine publizierten Daten zur Prognoserelevanz verfügbar sind und die prognostische Aussagekraft der Van-Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert wurde (Bijker, N et al. 2001; Silverstein, MJ et al. 1995).

#### Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente

Bei geplantem brusterhaltendem Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) (nach Schnitt (Schnitt, SJ et al. 1994): intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus).

Bei Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.

#### Multifokalität/Multizentrität

Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:

- Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach Faverly (Faverly, DR et al. 1994) bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
- Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach Faverly (Faverly, DR et al. 1994) bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

#### Statement Patho-4: Hormonrezeptor- (ER bzw. PgR) und HER-2-Status invasiver Karzinome

Beim invasiven Mammakarzinom sind in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER-2-Status zu bestimmen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006a; ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NHMRC 2001) zum Hormonrezeptorstatus, (Carlson, RW et al. 2006a; ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NCRI Breast Clinical Studies Group. 2005; Wolff, AC et al. 2007) zum HER-2-Status.

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summations-Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden können.

**GCP** (Goldhirsch, A et al. 2005)

Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER-2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006b; Carlson, RW et al. 2006a; Crump, M 2005; NCRI Breast Clinical Studies Group. 2005; Wolff, AC et al. 2007)

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER-2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

**GCP** (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007)

Die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren muss sichergestellt sein (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007). Es ist darauf hinzuweisen, dass die diagnostische Gleichwertigkeit der immunhistochemischen HER-2-Bestimmung an der Stanzbiopsie und am Tumorexzidat bislang nicht gesichert ist. Aus diesem Grunde lässt sich derzeit nur dann die Verwendung des immunhistochemischen HER-2-Status an der Stanzbiopsie als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab-Therapie empfehlen, wenn für die jeweilige Institution belegt ist, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert > 0,81 oder Konkordanz > 95 %). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artefiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktion- oder Quetsch-Artefakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007).

Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER-2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.

Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung sicher zu stellen, werden ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssi-

cherungsmaßnahmen (mind. 1 × pro Jahr); z. B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (ER, PgR, HER-2) oder Peer-Review empfohlen.

### **Interpretation Hormonrezeptorstatus**

Die Grenzwert-Definition ist derzeit in Diskussion. Gemäß dem St. Gallen-Konsens 2005 wird zwischen dem hormonsensitiven und nicht hormonsensitiven Mammakarzinom unterschieden (Goldhirsch, A et al. 2005). Allerdings ist derzeit nicht klar, welcher exakte Grenzwert zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Kategorien herangezogen werden sollte. Auch Tumoren mit einem geringen Prozentsatz positiver Tumorzellkerne (ab ca. 1 % der Tumorzellen) können ein gewisses Ansprechen auf eine endokrine Therapie zeigen (Harvey, JM et al. 1999). Aus empirischen Gesichtspunkten wird derzeit deshalb folgende Unterteilung für den ER und/oder PgR empfohlen (Goldhirsch, A et al. 2005):

- endokrin nicht ansprechbar:        0 positive Tumorzellkerne
- endokrin unsicher ansprechbar:    1–9 % positive Tumorzellkerne
- endokrin ansprechbar:            > 10 % positive Tumorzellkerne

Die Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne kann durch den international akzeptierten Allred-Score (Harvey, JM et al. 1999) oder den immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner (Remmele W et al. 1987) ergänzt werden (s. Anhang 3 Tab. IX).

### **Testalgorithmus und Interpretation des HER-2-Status**

(adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA (Carlson, RW et al. 2006a; Wolff, AC et al. 2007)):

- positiver HER-2-Status:
  - IHC-Score 3+ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH-positiv:
    - HER-2/CEP17-Quotient > 2,2
    - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl > 6 pro Kern
- zweifelhafter HER-2-Status:
  - IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in < 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH zweifelhaft:
    - HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
    - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
  - Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER-2-Status erforderlich (s. u.)
- negativer HER-2-Status:
  - IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)

- oder FISH/CISH-negativ:
  - HER-2/CEP17-Quotient  $< 1,8$
  - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl  $< 4$  pro Kern

Der in den ASCO/CAP- und NCCN-Leitlinien für den Score 3+ empfohlene immunhistochemische Cutoff von 30 % spiegelt im Wesentlichen das Anliegen wieder, die Rate falsch positiver Befunde zu senken. Fälle mit einem immunhistochemischen Ergebnis im zweifelhaften Bereich (Score 2+) benötigen als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie eine Bestätigung durch ein anderes Analyse-Verfahren, d. h. FISH oder CISH. Auch ein Ergebnis der FISH oder CISH in der neu eingeführten „Borderline“-Kategorie (HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2 oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern) sollte weitere Maßnahmen zur Klärung nach sich ziehen: Die Auszählung weiterer invasiver Tumorzellen oder ggf. die Wiederholung des FISH/CISH-Tests. Bleibt das Ergebnis unklar, wird empfohlen, eine Immunhistochemie durchzuführen (falls diese noch nicht erfolgt ist). Außerdem kann bei FISH/CISH-Assays, die nur die HER-2-Sonde enthalten, eine zusätzliche CEP17-Kontrolle hilfreich sein, um Polysomien abzugrenzen.

Grund für die Einführung dieses zweifelhaften Bereiches auch für FISH/CISH-Tests ist, dass dessen biologische Bedeutung unklar ist (Carlson, RW et al. 2006a; Wolff, AC et al. 2007). Es handelt sich um eine unzureichend untersuchte Subgruppe, bei der unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren. Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen mit einem HER-2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 gemäß der herkömmlichen Kriterien als positive gewertet und im Rahmen der adjuvanten Studien mit Trastuzumab behandelt wurden (Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005). Demgemäß rechtfertigen aus Sicht der Experten der ASCO/CAP-Leitlinien die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie nicht, diesen Patientinnen die Behandlung vorzuenthalten, auch wenn für diese Vorgehensweise keine hohe Evidenz angegeben werden kann. Dies bedeutet in der Praxis, dass bei einem HER-2/CEP17-Quotient von 1/-2,2 eine zusätzliche Zellzählung oder eine Retesting hilfreich sein können. Bleibt aber auch dann das Ergebnis in diesem Bereich, ist das Testergebnis bei einem Quotient  $> 2$  derzeit als positiv zu werten und rechtfertigt die Therapie mit Trastuzumab. In Analogie dazu empfiehlt es sich, bei FISH/CISH-Assays ohne CEP17-Kontrolle bei durchschnittlich 4–6 Signalen pro Kern ähnlich zu verfahren und für die endgültige Bewertung den Cutoff ( $> 5$  Kopien pro Kern) anzuwenden. Alternativ lässt sich durch Ergänzung der CEP17-Kontrolle der entsprechende Quotient ermitteln.

## Statement Patho-5

Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sind die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin zu dokumentieren.

Als Prognosefaktoren sind zu erheben:

- pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)  
**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; Carter, CL et al. 1989; Page, DL et al. 1992; Page, DL et al. 1998; Rosen, PP et al. 1991; Rosen, PP et al. 1993),
- Resektionsrand (R-Klassifikation) **LOE 1b, Empfehlungsgrad A** und Sicherheitsabstände  
**GCP** (Bundred, NJ 2001; Kurtz, JM et al. 1989; Park, CC et al. 2000),
- histologischer Typ  
**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, ER et al. 1990),
- Grading  
**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Elston, CW et al. 1991)
- Lymphgefäß- und Gefäßeinbruch (Lx, Vx)  
**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Colleoni, M et al. 2007; Gasparini, G et al. 1994; Goldhirsch, A et al. 2007; Kato, T et al. 2003)
- Alter  
**GCP**

Als obligate prädiktive Faktoren sind zu erheben:

- Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine Hormontherapie  
**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; EBCTCG 1992; EBCTCG 1998; Osborne, CK 1998)
- HER-2/neu-Status für eine Behandlung mit Trastuzumab  
**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; Cobleigh, MA et al. 1999; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon DJ et al. 2001; Wallgren, A et al. 2003) (Nabholtz)
- Menopausenstatus für den Einsatz von GnRH-Analoga  
**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 2000)

Beim nodal-negativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern.

**LOE 1a** (Harris, L et al. 2007; Janicke F et al. 2001; Look, MP et al. 2002)

Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz noch nicht validiert und kann daher nicht empfohlen werden.

**LOE 5, Empfehlungsgrad B** (Paik, S. et al. 2004; Paik, S. et al. 2006)

Mit Hilfe der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 kann das Rezidivrisiko für Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom besser abgeschätzt werden, bei niedriger uPA/PAI-1-Konzentration kann insbesondere Patientinnen mit nach traditionellen Kriterien unklarem Rezidivrisiko (G2) eine adjuvante Chemotherapie erspart werden (Harbeck, N et al. 2002; Janicke, F et al. 2001). Die prognostische Aussagekraft von uPA und PAI-1 ist ausschließlich bei Bestimmung mittels ELISA im Gewebeaufschluss aus frischem oder tiefgefrorenem Tumorgewebe (200–300 mg) validiert, die Bestimmung an der Tumorstanze wird derzeit erprobt. Eine immunhistochemische Bestimmung ergibt aus methodischen Gründen (extrazelluläre Faktoren) keine verlässliche Aussage.

Der Multiparameter Gene Assay Oncotype DX wurde in mehreren retrospektiven Studien validiert. Er basiert auf der Extraktion von RNA-Fragmenten aus Paraffinmaterial. Es wird ein Recurrence-Score errechnet mit dessen Hilfe gegebenenfalls das Risiko vorausgesagt werden kann. Das Testverfahren ist bisher nicht ausreichend validiert und kann daher für die Routine noch nicht empfohlen werden (Paik, S et al. 2004; Paik, S et al. 2006).

#### B 5.2.4 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparat-Radiographie erforderlich)
- bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk ( $> 100 \mu\text{m}$ ) in den initialen Schnitten; weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); ggf. auch Radiographie der Paraffin-Blöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes
- bei Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung

#### B 5.2.5 Schnellschnittuntersuchung

##### Statement Patho-6: Schnellschnittuntersuchung

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel
- die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10 \text{ mm}$ )

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; O'Higgins, N et al. 1998)

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome)

- Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde)
- Sicherheitsabstände zu den Resektionsrändern (optional)

Die intraoperative Untersuchung der Sentinellymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinellymphknoten gefunden werden (Cserni, G et al. 2003). Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur orientierenden Untersuchung des SLN-Status bei entsprechender Fachkenntnis auch die Imprintzytologie durchgeführt werden (Kuehn, T et al. 2005).

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

## **B 5.3 Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik**

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z. B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (Mammotome®) (z. B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z. B. 21 Gauge)

### *B 5.3.1 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)*

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

#### **B 5.3.1.1 Makroskopische Bearbeitung**

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und Gesamtlänge der Stanzzyylinder/-anteile; Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzyylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebseinbettung:

- Vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

#### **B 5.3.1.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung**

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER-2/neu, Ki-67)

**Begutachtung:**

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt B 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 3: Formblatt 2A).

Im Rahmen von Stanzbiopsien ist die Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig.

Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei

- fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist)

Zusätzlich erfolgt im Rahmen des Mammographie-Screenings eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die 5 Kategorien der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien (NHSBSP 2001), und der E. C. Working Group on breast screening pathology (Amendoeira, I 2006a). Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer“ der NHSBSP (NHSBSP 2001) verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind:  
<http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>.

*Tabelle 1. B-Klassifikation.*

B1	nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	benigne u. a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial u. a. atypische intraduktale Epithelproliferationen (z. B. atypische duktalem Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); lobuläre Neoplasie (LN); papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: ggf. auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor
B4	malignitätsverdächtig u. a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)
B5	maligne u. a. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

### *B 5.3.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie*

Wird in Deutschland nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinomverdacht empfohlen, u. a. weil eine sichere Unterscheidung zwischen nichtinvasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist.

## B 5.4 Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate nach präoperativer Lokalisation eines nicht tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT)
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes

### B 5.4.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- gesamte eingegangene Gewebeprobe:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - eingeschnitten/nicht eingeschnitten
  - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
  - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- palpabler Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie
  - minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
  - weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei kugelförmlicher Geometrie und entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert (Decker, T et al. 1997)

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

**Anmerkung:**

Die Zahl der Gewebelöcke ist abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

**Nicht tastbarer Befund:**

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes (insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt). Orientierung der Gewebeentnahmen, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Präparat-Radiographie der Gewebeslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (vgl. Abb. 1)

**Tastbarer Tumor:**

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich
- kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto
- größere invasive Karzinome: Mindestens 3 Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (vgl. Abb. 2); nach Möglichkeit Erfassung von Tumorrand mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block
- stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösem Gewebe

**Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS:**

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums
- Gewebeentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; s. o.)

**B 5.4.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung****Bearbeitung:**

- Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms: spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER-2/neu), falls nicht bereits an prätherapeutischer Stanzbiopsie erfolgt.

**Begutachtung:**

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 3: Formblatt 2B).

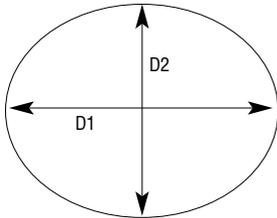
Orientierung des Präparates angeben (siehe\*) !

Entnahmelokalisation:

Mamma  $\emptyset$  re  $\emptyset$  li

\*z.B.  
kranial

\*z.B. lateral



Durchmesser 1 (D1) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Anzahl der Scheiben: \_\_\_\_\_

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe\*)

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

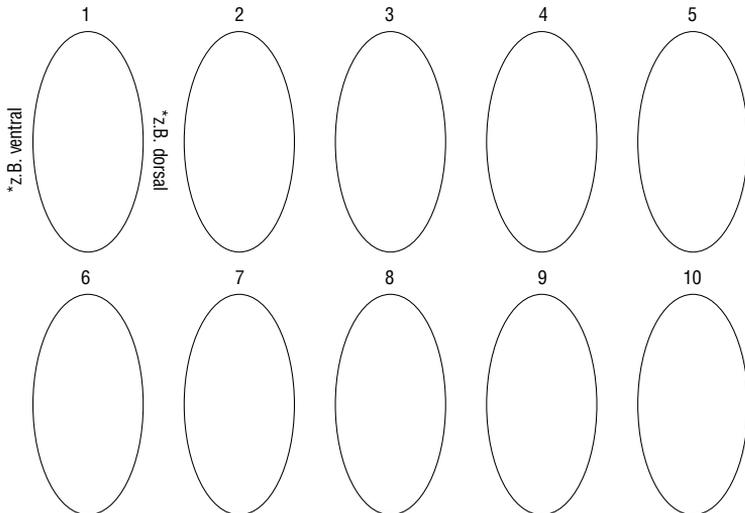


Abbildung 1. Skizzierung der Gewebeentnahmen.

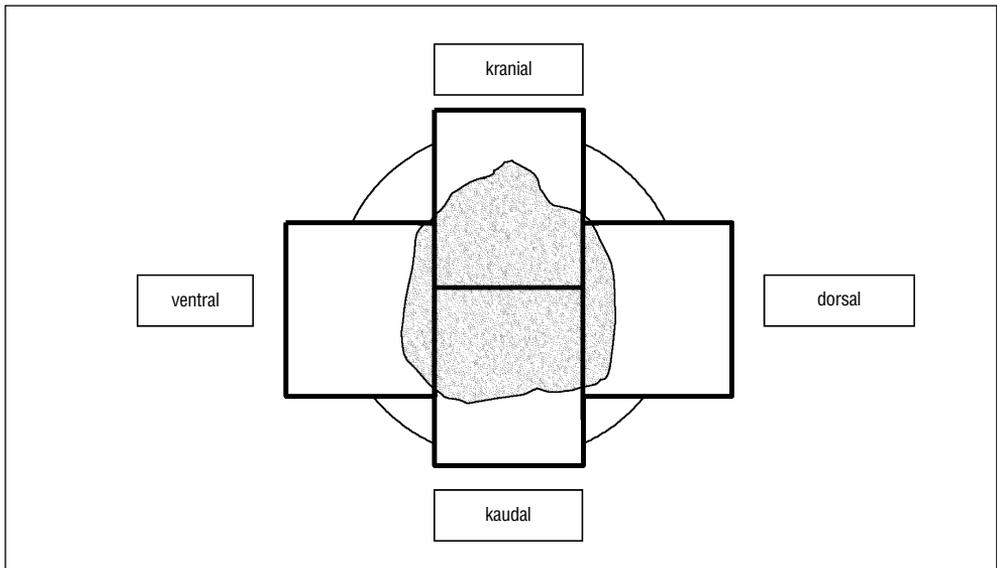


Abbildung 2. Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.

## B 5.5 Mastektomiepräparate

Eine Mastektomie erfolgt in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie. Sie führt zur endgültigen Tumorklassifikation und Bestimmung des Differenzierungsgrades mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen.

Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen.

Formen der Mastektomie sind die einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.

### B 5.5.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - anhängende Gewebe (z. B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
  - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)

- Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
- Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Bezug zum Resektionsrand
- weitere auffällige Befunde (z. B. Prothesen-Implantat, fibrozystische Veränderungen)

#### Präparation:

- ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5–10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben

#### Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
- Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- weiteren Veränderungen
- speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Wenn die Mastektomie wegen eines DCIS erfolgte oder radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Präparat-Radiographie der Gewebelamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsrändern vornehmen zu können.

#### *B 5.5.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung*

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 3: Formblatt 2B).

## B 5.6 Lymphknoten

### Statement Patho-7: Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben.

Folgende Angaben sind dabei obligat: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 6. Auflage UICC 2002).

**GCP** (ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2002)

Axilläre Lymphadenektomie:

- traditionelles Vorgehen zur Erhebung des Lymphknotenstatus. Bestimmt wird die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl, die maximale Größe der metastatischen Infiltration und eine etwaige perinodale Tumordinfiltration
- Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm)

Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB):

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung)
- mittlerweile bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus. Voraussetzung ist die Beachtung der empfohlenen Qualitätskriterien (Kuehn, T et al. 2005)
- Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm; (Amendoeira, I 2006b; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005)). Wünschenswert, aber nicht obligat ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen (< 2 mm, aber > 0,2 mm), da beim Vorliegen von Mikrometastasen in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen ist (Cserni, G et al. 2004), bei einer Größe von > 1 mm sogar in ca. 30 % der Fälle (Viale, G et al. 2005). Die histologische Untersuchung der SLN zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (s. unten) zu achten.

#### B 5.6.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens (wenn sichtbar)

Präparation:

- sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten

- histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten
- bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes
- bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung
- Wenn es die Größe der Lymphknoten erlaubt, sollten diese entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2–3 mm Dicke lamelliert werden.

### *B 5.6.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung*

#### Bearbeitung:

- axilläre Lymphknotendissektate:
  - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
  - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Gemäß internationalen Leitlinien ist ein H&E-Schnitt ausreichend (Amendoeira, I 2006b; Fitzgibbons, PL et al. 2000). Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500  $\mu\text{m}$ ) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen ( $> 2\text{ mm}$ ) sicherzustellen.
- Besonderheiten Sentinellymphknoten (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005)
  - Schnittstufen (Abstand 100–500  $\mu\text{m}$ ) H&E-gefärbt; Anzahl zur sicheren Detektion aller Makrometastasen abhängig von der Gewebedicke
  - Immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine werden nicht als Standardvorgehen empfohlen, können aber im Einzelfall (z. B. invasives lobuläres Karzinom) diagnostisch hilfreich sein.

#### Begutachtung:

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 3: Formblatt 2B):
  - Art der Gewebeprobe
  - Seitenangabe
  - Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
  - Anzahl der befallenen Lymphknoten
  - Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
  - extranodale Infiltration, falls vorhanden
  - pTNM-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben) (siehe Abschnitte 5.4 und 5.5)

#### Anmerkungen:

- wird ausschließlich eine Sentinellymphknoten-Biopsie durchgeführt: Zusatz (sn) zur pN-Kategorie (UICC 2002)
- Anzahl der für Staging-Zwecke üblicherweise entfernten und histologisch untersuchten Lymphknoten im Rahmen einer axillären Dissektion:

- mindestens 6 Lymphknoten aus Level I nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation (UICC 2002)
- Mindestens 10 Lymphknoten bei Dissektion der Level I und II gemäß Vorgaben der EORTC Breast Cancer Cooperative Group (EORTC Breast Cancer Cooperative Group 2000). Auch wenn diese Anzahl nicht erreicht wird, erfolgt eine Angabe des pN-Stadiums (z. B. pN0 (0/9 LK) (Sobin, LH et al. 2001).
- Isolierte einzelne Tumorzellen oder kleine Tumorzellverbände, nicht größer als 0,2 mm (ITC), werden als pN0 klassifiziert und sind nicht als Mikrometastasen zu werten (Hermanek P et al. 1999; Singletary, SE et al. 2003; UICC 2002); Dokumentation des Auftretens als pN0 (i+).

## Literatur

- Allen DC. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer Berlin Heidelberg New York. Springer-Verlag 2000;50-55.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006a: 221-256.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities., 2006b. 256-311.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8):2263-2271.
- Bundred N. J. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27 (3):137-142.
- Carlson, R. W., Anderson, B. O., Burstein, H. J. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2006 ed. USA: National Comprehensive Cancer Network. 2006a.
- Carlson R. W., Moench S. J., Hammond M. E., Perez E. A., Burstein H. J., Allred D. C., Vogel C. L., Goldstein L. J., Somlo G., Gradishar W. J., Hudis C. A., Jahanzeb M., Stark A., Wolff A. C., Press M. F., Winer E. P., Paik S., Ljung B. M. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006b; 4 (suppl 3):S1-22.
- Carter C. L., Allen C., Henson D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63 (1):181-187.
- Cobleigh M. A., Vogel C. L., Tripathy D., Robert N. J., Scholl S., Fehrenbacher L., Wolter J. M., Paton V., Shak S., Lieberman G., Slamon D. J. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9):2639-2648.
- Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P., Sonzogni A., Pruneri G., Casadio C., Luini A., Veronesi P., Intra M., Galimberti V., Torrisi R., Andrighetto S., Ghisini R., Goldhirsch A., Viale G. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10):1632-1640.
- Crump M. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. 2005.
- Cserni G., Amendoeira I., Apostolikas N., Belloq J. P., Bianchi S., Bussolati G., Boecker W., Borisch B., Connolly C. E., Decker T., Dervan P., Drijkoningen M., Ellis I. O., Elston C. W., Eusebi V., Faverly D., Heikkila P., Holland R., Kerner H., Kulka J., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., De Miguel C., Peterse J. L., Rank F., Regitnig P., Reiner A., Sapino A., Sigal-Zafrani B., Tanous A. M., Thorstenson S., Zozaya E., Wells C. A. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39 (12):1654-1667.
- Cserni G., Gregori D., Merletti F., Sapino A., Mano M. P., Ponti A., Sandrucci S., Baltas B., Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91 (10):1245-1252.

- Decker T., Ruhnke M., Schneider W. [Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy]. *Pathologie* 1997; 18 (1):53-59.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. In: Hermanek P, editor. *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. München Bern Wien New York. Zuckschwerdt Verlag 2000;124-163.
- EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1992; 339 (8785):71-85.
- EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998; 351 (9114):1451-1467.
- EBCTCG. Ovarian ablation for early breast cancer. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000485.
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19 (5):403-410.
- EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Manual for clinical research and treatment in breast cancer*, 4 ed. Almere, Netherlands. Excerpta Medica 2000.
- Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:193-198.
- Fisher E. R., Redmond C., Fisher B., Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65 (9 suppl):2121-2128.
- Fitzgibbons P. L., Connolly J. L., Page D. L. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7):1026-1033.
- Fitzgibbons, P. L., Connolly, J. L., Page, D. L. Protocol for pathology reporting on breast cancer. *College of American Pathologists (CAP)*. 2005.
- Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P., Maluta S., Dalla Palma P., Caffo O., Barbareschi M., Boracchi P., Marubini E., Pozza F. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(3):454-466.
- Goldhirsch A., Glick J. H., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16 (10):1569-1583.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7):1133-1144.
- Harbeck N., Kates R. E., Look M. P., Meijer-Van Gelder M. E., Klijn J. G., Kruger A., Kiechle M., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16):4617-4622.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5287-5312.
- Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5):1474-1481.
- Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Communication UICC. Cancer* 1999; 86:2668-2673.
- ICSI Institute for Clinical System Improvement. *Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment*. 2005.
- Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M, German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (12):913-920.
- Kato T., Kameoka S., Kimura T., Nishikawa T., Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
- Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103 (3):451-461.

- Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J. C., Hans D., Pollet J. F., Bressac C., Spitalier J. M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63 (10):1912-1917.
- Look M. P., van Putten W. L., Duffy M. J., Harbeck N., Christensen I. J., Thomssen C., Kates R., Spyrtos F., Ferno M., Eppenberger-Castori S., Sweep C. G., Ulm K., Peyrat J. P., Martin P. M., Magdelenat H., Brunner N., Duggan C., Lisboa B. W., Bendahl P. O., Quillien V., Daver A., Ricolleau G., Meijer-Van Gelder M. E., Manders P., Fiets W. E., Blankenstein M. A., Broet P., Romain S., Daxenbichler G., Windbichler G., Cufer T., Borstnar S., Kueng W., Beex L. V., Klijn J. G., O'Higgins N., Eppenberger U., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (2):116-128.
- Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B., III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S., III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramaniam V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30):7703-7720.
- NCRI Breast Clinical Studies Group. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive Early breast Cancer. 2005.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, Australia 2001.
- NHSBSP Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50.
- NHSBSP. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. NHSBSP Publication No.58. Sheffield: NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists, 2005.
- O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Mattheiem W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (2):96-98.
- Osborne C. K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51 (3):227-238.
- Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51 (3):195-208.
- Page D. L., Rogers L. W. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23 (10):1095-1097.
- Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M., Baehner F. L., Walker M. G., Watson D., Park T., Hiller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Bryant J., Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2817-2826.
- Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W., Cronin M., Baehner F. L., Watson D., Bryant J., Costantino J. P., Geyer C. E., Jr., Wickerham D. L., Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23):3726-3734.
- Park C. C., Mitsumori M., Nixon A., Recht A., Connolly J., Gelman R., Silver B., Hetelekidis S., Abner A., Harris J. R., Schnitt S. J. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8):1668-1675.
- Piccant-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Ruschoff J., Suto T., Grotzer V., Ward C., Straehle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16):1659-1672.
- Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8:138-140.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16):1673-1684.

- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9 (9):1650-1661.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11 (11):2090-2100.
- Schnitt S. J., Abner A., Gelman R., Connolly J. L., Recht A., Duda R. B., Eberlein T. J., Mayzel K., Silver B., Harris J. R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74 (6):1746-1751.
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345 (8958):1154-1157.
- Singletery S. E., Greene F. L., Sobin L. H. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003; 98 (12):2740-2741.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
- Sobin L. H., Greene F. L. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer* 2001; 92 (2):452.
- The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (suppl 1):1-21.
- The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80 (9):1798-1802.
- UICC. TNM classification of malignant tumours, 6th ed (Sobin LH, Wittekind Ch, eds.). Wiley-Liss, Inc, New York 2002.
- Viale G., Maiorano E., Pruneri G., Mastropasqua M. G., Valentini S., Galimberti V., Zurrada S., Maisonneuve P., Paganelli G., Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241 (2):319-325.
- Wagner G, Hermanek P, Wittekind C, Sinn H P. Organspezifische Tumordokumentation.30 Mammakarzinom. (2). Ref Type: Internet Communication. Deutsche Krebsgesellschaft 2001; AWMF.
- Wallgren A., Bonetti M., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Thurlimann B., Fey M., Werner I. D., Forbes J. F., Price K., Coates A. S., Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7):1205-1213.
- WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1):118-145.

## B 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

### B 6.1 Radiotherapie nach BET

#### Statement RT-1: Radiotherapie nach BET (allgemein)

Bei invasivem Karzinom ist eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation indiziert.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Van de Steene, J et al. 2004)

Die perkutane Hochvolt-Bestrahlungsbehandlung bewirkt Verbesserungen der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; Van de Steene, J et al. 2000; Van de Steene, J et al. 2004; Vinh-Hung, V et al. 2004; Whelan, T et al. 2007)

Eine postoperative perkutane Radiotherapie führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen (Clarke, M et al. 2005; Shafiq, J et al. 2007; Van de Steene, J et al. 2000; Van de Steene, J et al. 2004) haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird (Clarke, M et al. 2005; NCCN 2006; NCCN 2007; NHMRC 2003; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; SIGN 2005; Vinh-Hung, V et al. 2004; Whelan, T et al. 2007). Diese Effekte sind unabhängig vom Alter der Patientin (de Bock, GH et al. 2006; Fyles, AW et al. 2004; Hughes, KS et al. 2004; Zhou, P et al. 2004)

Dies trifft insbesondere für Patientinnen zu, bei denen durch die adjuvante Strahlentherapie eine Verminderung des Rückfallrisikos um > 10 % erreicht wird. So kann, statistisch gesehen, durch 4 verhinderte Lokalrezidive ein krebsbedingter Todesfall im Verlauf von 15 Jahren vermieden werden (Clarke, M et al. 2005; Peto, R 2006; Whelan, T et al. 2007).

In hohem Lebensalter und bei günstigen morphologischen und biologischen Tumoreigenschaften relativieren sich der Effekt und damit die Indikation. In Analogie zur adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Operation besteht die Indikation zur Bestrahlungsbehandlung der Brust trotz nicht ausreichender Datenlage auch für den Fall einer histopathologisch bestätigten Vollremission nach primärer (neoadjuvanter) systemischer (Chemo-)Therapie (ypT0) (Huang, EH et al. 2006).

## Statement RT-2: Durchführung der Radiotherapie nach BET

Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Vinh-Hung, V et al. 2004; Whelan, TJ et al. 2000)

Die Dosis soll ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung betragen ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/Woche).

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2000; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2002)

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust in allen Altersgruppen, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Romestaing, P et al. 1997). Die Boost-Bestrahlung ist in der Regel indiziert. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt 10–16 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/Woche).

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007)

Bei postmenopausalen Patientinnen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko (insbes. Alter > 60 Jahre und kleinen Tumoren) ist der absolute Vorteil der Boost-Bestrahlung gering. In dieser Subgruppe sollte ggfs. auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (NCCN 2006; NCCN 2007; NHMRC 2003; SIGN 2005)

In 2 Studien mit geringer Fallzahl und kurzer Nachbeobachtungszeit sind alternative Fraktionierungsschemata mit der Zielsetzung untersucht worden, die Behandlungszeit zu verkürzen (z. B. 42,5 Gy in 16 Fraktionen). Obwohl sich hierbei keine Unterschiede in den onkologischen Ergebnissen ergaben, haben sich diese alternativen Konzepte in der Praxis bisher nicht durchgesetzt (Owen, JR et al. 2006; Whelan, T et al. 2002; Yarnold, J et al. 2005).

Eine Boost-Bestrahlungsbehandlung reduziert die Lokalrezidivrate in allen Alters- und Risikogruppen (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007).

Den größten Nutzen von einer Boost-Radiotherapie, gemessen an der absoluten Minderung des lokalen Rückfallrisikos, haben jüngere Patientinnen und Frauen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko. Strahlenart und Bestrahlungstechnik des Boosts beeinflussen das Therapieergebnis nicht (Poortmans, P et al. 2004).

## Literatur

- Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Poortmans P., Struikmans H., den Bogaert W. V., Barillot I., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Collette L., Pierart M., Hart G., Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82 (3):265-271.
- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W. J., Oei S. B., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22):3259-3265.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the

- extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 (9503):2087-2106.
- de Bock G. H., van der Hage J. A., Putter H., Bonnema J., Bartelink H., van de Velde C. J. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006; 42 (3):351-356.
- EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355 (9217):1757-1770.
- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Duodecim Medical Publications Ltd 2006.
- Fyles A. W., McCready D. R., Manchul L. A., Trudeau M. E., Merante P., Pintilie M., Weir L. M., Olivetto I. A. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (10):963-970.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (2):352-357.
- Hughes K. S., Schnaper L. A., Berry D., Cirincione C., McCormick B., Shank B., Wheeler J., Champion L. A., Smith T. J., Smith B. L., Shapiro C., Muss H. B., Winer E., Hudis C., Wood W., Sugarbaker D., Henderson I. C., Norton L. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (10):971-977.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2007.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines. Management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, 2001.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. National Health and Medical Research Council, 2003.
- Owen J. R., Ashton A., Bliss J. M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S. M., Yarnold J. R. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6):467-471.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Poortmans P., Bartelink H., Horiot J. C., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Rodrigus P., Warlam-Rodenhuis C., Collette L., Pierart M. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1):25-33.
- Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C., Coquard R., Montbarbon X., Ardiet J. M., Mamelle N., Gerard J. P. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3):963-968.
- Shafiq J., Delaney G., Barton M. B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84 (1):11-17.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
- Van de Steene J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55 (3):263-272.
- Van de Steene J., Vinh-Hung V., Cutuli B., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1):35-43.
- Vinh-Hung V., Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (2):115-121.
- Whelan T., Darby S., Taylor C., McGale P., Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. 43rd Annual Meeting ASCO 2007, ASCO Annual Meeting Educational Book, 2007: pp 3-6.
- Whelan T., MacKenzie R., Julian J., Levine M., Shelley W., Grimard L., Lada B., Lukka H., Perera F., Fyles A., Laukanen E., Gulavita S., Benk V., Szechtman B. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (15):1143-1150.
- Whelan T. J., Julian J., Wright J., Jadad A. R., Levine M. L. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6):1220-1229.

- Yarnold J., Ashton A., Bliss J., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S., Owen R. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75 (1):9-17.
- Zhou P., Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (6):1264-1274.

## B 6.2 Teilbrustbestrahlung

### Statement RT-3: Teilbrustbestrahlung

Die Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung unter Verzicht auf eine Homogenbestrahlung der gesamten Brust stellt derzeit ein experimentelles Vorgehen dar und soll nicht außerhalb von Studien erfolgen.

**LOE 3, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2006; NCCN 2007)

Derzeit gibt es keine abgesicherte risikoadaptierte Strategie zur Frage der Teilbrustbestrahlung. Bislang sind weder das optimale Brustvolumen, das nach brusterhaltender operativer Therapie zu bestrahlen ist, noch die für die Tumorkontrolle benötigte Dosis ausreichend sicher bestimmt (Graham, P et al. 2006; McCormick, B 2005; Rosenstein, BS et al. 2004; Wallner, P et al. 2004; Wazer, DE et al. 2006).

Die derzeit akzeptierte Indikation für eine Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie ist die umschriebene Dosisaufsättigung (Boost-Radiotherapie) der primären Tumoregion vor oder nach Homogenbestrahlung der gesamten Brust (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Sauer, R et al. 2007). Geeignet hierfür sind die Bestrahlungen mit Elektronen, interstitielle Bestrahlungsformen unter Einsatz von Multikatheter- oder Ballonkathetertechniken, dreidimensionale (3-D) konformale perkutane sowie intraoperative Bestrahlungen (Arthur, DW et al. 2005). Die Technik, mit der die Boost-Bestrahlung appliziert wird, hat keinen Einfluss auf das Therapieergebnis (Poortmans, P et al. 2004). Eine Teilbrustbestrahlung mit Protonen ist experimentell (Weber, DC et al. 2006).

Die intraoperativ bei einer Teilbrustbestrahlung eingesetzten Verfahren verwenden Elektronen oder Röntgenstrahlen (Vaidya, JS et al. 2006; Veronesi, U et al. 2005).

Alle diese akzelerierten Verfahren gewinnen ihre Attraktivität vor allem dadurch, dass sie die Behandlungszeit verkürzen. Ihre biologische Effektivität, Nebenwirkungs- und chronische Komplikationsraten sind derzeit jedoch noch nicht abzuschätzen (Arthur, DW et al. 2005; Rosenstein, BS et al. 2004; Tai, P et al. 2005; Vaidya, JS et al. 2006; Wazer, DE et al. 2006).

So können zur Zeit die hierbei klinisch entscheidenden Fragen, ob die mit den verschiedenen Teilbrustbestrahlungsverfahren applizierten Dosen in ihrer biologischen Wirkung miteinander vergleichbar sind (Rosenstein, BS et al. 2004; Sauer, G et al. 2005) und ob eine Äquivalenz der lokalisierten Bestrahlungsoptionen im Vergleich zur perkutanen Homogenbestrahlung der gesamten Brust besteht, noch nicht beantwortet werden. Die derzeit publizierten Verlaufsbeobachtungen sind noch (zu) kurz und betragen nur in wenigen Einzelfällen > 5 Jahre (Arthur, DW et al. 2005), sodass die alleinige Teilbrustbestrahlung bis zum Vorliegen von validen Langzeitergebnissen nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden sollte (NCCN 2007; Sauer, R et al. 2005; Sauer, R et al. 2007).

## Literatur

- Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Poortmans P., Struikmans H., den Bogaert W. V., Barillot I., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Collette L., Pierart M., Hart G., Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82 (3):265-271.
- Arthur D. W., Vicini F. A. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8):1726-1735.
- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W. J., Oei S. B., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22):3259-3265.
- Graham P., Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy: A review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18 (3):210-219.
- McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3 (3):301-307.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology – Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer – Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2007.
- Poortmans P., Bartelink H., Horiot J. C., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Rodrigus P., Warlam-Rodenhuis C., Collette L., Pierart M. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC ‘boost versus no boost’ randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1):25-33.
- Rosenstein B. S., Lymberis S. C., Formenti S. C. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (5):1393-1404.
- Sauer G., Strnad V., Kurzeder C., Kreienberg R., Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181 (1):1-8.
- Sauer R., Sautter-Bihl M. L., Budach W., Feyrer P., Harms W., Souchon R., Wallwiener D., Kreienberg R., Wenz F. Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer* 2007; 110 (6):1187-1194.
- Sauer R., Wenz F., et al. Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:417-423.
- Tai P., Yu E., Cserni G., Vlastos G., Royce M., Kunkler I., Vinh-Hung V. Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. *BMC Cancer* 2005; 5 (1):48.
- Vaidya J. S., Baum M., Tobias J. S., Massarut S., Wenz F., Murphy O., Hilaris B., Houghton J., Saunders C., Corica T., Roncadin M., Kraus-Tiefenbacher U., Melchaert F., Keshtgar M., Sainsbury R., Douek M., Harrison E., Thompson A., Joseph D. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (5):1335-1338.
- Veronesi U., Orecchia R., Luini A., Galimberti V., Gatti G., Intra M., Veronesi P., Leonardi M. C., Ciocca M., Lazzeri R., Caldarella P., Simsek S., Silva L. S., Sances D. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005; 242 (1):101-106.
- Wallner P., Arthur D., Bartelink H., Connolly J., Edmundson G., Giuliano A., Goldstein N., Hevezi J., Julian T., Kuske R., Lichter A., McCormick B., Orecchia R., Pierce L., Powell S., Solin L., Vicini F., Whelan T., Wong J., Coleman C. N. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (3):175-184.
- Wazer D. E., Kaufman S., Cuttino L., DiPetrillo T., Arthur D. W. Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (2):489-495.
- Weber D. C., Ares C., Lomax A. J., Kurtz J. M. Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview. *Radiat Oncol* 2006; 1:22.

## B 6.3 Radiotherapie nach Mastektomie

### Statement RT-4: Radiotherapie nach Mastektomie

Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2007)

Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko wird auch das Gesamtüberleben verbessert.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; GebSKI, V et al. 2006; Peto, R 2006; Whelan, T et al. 2007).

Bei folgenden Situationen ist daher die postoperative Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert:

– T3/T4

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

– R1-/R2-Resektion

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

– pN+ (> 3)

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2006; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten können von einer Radiotherapie profitieren.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad 0** (NCCN 2007; Peto, R 2006; Truong, PT et al. 2005b)

Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie richten, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007)

Analog zur Situation nach brusterhaltender operativer Therapie kann eine postoperative Radiotherapie nach Mastektomie ebenfalls neben der verbesserten lokoregionalen Tumorkontrolle einen positiven Einfluss auf die brustkrebspezifische Mortalität und die Überlebenschance haben. Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko führt eine zusätzliche Bestrahlungsbehandlung zu einer substanziellen Senkung der lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 1995; EBCTCG 2000; Truong, PT et al. 2004; Van de Steene, J et al. 2000; Van de Steene, J et al. 2004; Whelan, T et al. 2007).

Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko und lokoregionalem Lymphknotenbefall ist der Überlebensvorteil deutlicher ausgeprägt: In der aktuellen Metaanalyse der EBCTCG ergab sich dieser Vorteil, wenn die lokale Rezidivrate durch die zusätzliche Bestrahlungsbehandlung bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten von 24,3 auf 5,3 % und in der Gruppe mit > 3 positiven Lymphknoten von 40,6 auf 12,9 % nach 15 Jahren gesenkt werden konnte (Clarke, M

et al. 2005). Durch eine Radiotherapie werden für Patientinnen mit befallenen regionalen Lymphknoten nach Mastektomie die Gesamtsterblichkeit um 4,4 % und die tumorspezifische Sterblichkeit um 5,4 % für einen 15-Jahres-Zeitraum gesenkt (Clarke, M et al. 2005). Zu bedenken ist, dass diese Daten im Wesentlichen auf Studien beruhen, in denen die Gesamtergebnisse (Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben) vergleichsweise schlecht sind (Overgaard, M et al. 2007).

Bei Patienten ohne einen Befall der lokoregionalen Lymphknoten, die eine zusätzliche Radiotherapie nach Mastektomie erhielten, wurde in der aktuellen EBCTCG-Metaanalyse (2006) ein negativer Effekt auf das Gesamtüberleben von 3,9 % ( $p = 0,0005$ ) beobachtet. Auch wenn beim Einsatz moderner Bestrahlungstechniken dieser negative Effekt kleiner ausfällt, sollte in diesen Fällen die Indikation zur Bestrahlung sorgfältig abgewogen werden (NCCN 2007).

Für die Gruppe der > 70-jährigen Patientinnen ist der Wert einer Postmastektomie-Bestrahlung noch nicht ausreichend abgesichert, da diese Patientinnengruppe in den prospektiven Studien unterrepräsentiert ist (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2000; Smith, BD et al. 2006; Truong, PT et al. 2005a). In einer aktuellen retrospektiven Auswertung der SEER Medicare Database bei > 70-jährigen Patientinnen ergab sich ein Überlebensvorteil, wenn sie ein hohes Rückfallrisiko (T3/4 und /oder N2/3) hatten (Smith, BD et al. 2006).

In bestimmten Subgruppen (wie Alter < 40 Jahre, ausgedehnte Lymph- oder Hämangiosis, pT2 (> 3 cm), Infiltration der Pektoralisfaszie oder < 1 mm Sicherheitsabstand) ist der Nutzen einer Radiotherapie nach Mastektomie (insbesondere bei Vorliegen mehrerer dieser Faktoren) plausibel, obwohl dies durch Studien nicht ausreichend belegt ist (NHMRC 2003; Truong, PT et al. 2004).

Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie richtet sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie (Buchholz T 2007; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2003; McGuire, SE et al. 2007; NCCN 2007).

## Literatur

- Buchholz T. The use of radiation for patients with breast cancer treated with neoadjuvant therapy.: 43rd Annual Meeting ASCO 2007, ASCO's 2007 Annual Meeting Educational Book, 2007: pp. 60-62.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 (9503):2087-2106.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. [Erratum, *N Engl J Med* 1334:1003, 1996]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-1455. [NCCN]
- EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355 (9217):1757-1770.
- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Duodecim Medical Publications Ltd 2006.
- Gebski V., Lagleva M., Keech A., Simes J., Langlands A. O. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (1):26-38.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (2):352-357.

- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzebec P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittke R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21 (13):2600-2608.
- McGuire S. E., Gonzalez-Angulo A. M., Huang E. H., Tucker S. L., Kau S. W., Yu T. K., Strom E. A., Oh J. L., Woodward W. A., Tereffe W., Hunt K. K., Kuerer H. M., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (4):1004-1009.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2007.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines. Management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, 2001.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. National Health and Medical Research Council, 2003.
- Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82 (3):247-253.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Shafiq J., Delaney G., Barton M. B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84 (1):11-17.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
- Smith B. D., Haffty B. G., Hurria A., Galusha D. H., Gross C. P. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (30):4901-4907.
- Truong P. T., Lee J., Kader H. A., Speers C. H., Olivetto I. A. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005a; 41 (9):1267-1277.
- Truong P. T., Olivetto I. A., Kader H. A., Panades M., Speers C. H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005b; 61 (5):1337-1347.
- Truong P. T., Olivetto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170 (8):1263-1273.
- Van de Steene J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55 (3):263-272.
- Van de Steene J., Vinh-Hung V., Cutuli B., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1):35-43.
- Whelan T., Darby S., Taylor C., McGale P., Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer.: 43rd Annual Meeting ASCO 2007, ASCO 2007 Annual Meeting Educational Book, 2007: pp 3-6.

## B 6.4 Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

### Statement RT-5: Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.

**LOE 3b** (EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; Recht, A et al. 2001; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Bei negativer Sentinel-Node-Biopsie ist eine Bestrahlung der Axilla nicht indiziert.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Veronesi, U et al. 2005b; Veronesi, U et al. 2005a)

Eine Strahlentherapie der Axilla wird nur empfohlen bei:

– Resttumor in der Axilla

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005b)

– eindeutigem klinischen Befall oder positivem SN-Status und nicht erfolgter oder inkompletter Axilladisektion

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (Louis-Sylvestre, C et al. 2004; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Es gibt keine ausreichenden Daten, die einen Vorteil der Strahlentherapie der Axilla bei histologisch extrakapsulärem Wachstum belegen könnten. Sie ist damit in dieser Situation nicht indiziert.

Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion wird generell nicht empfohlen (NCCN 2007).

Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:

– > 3 befallenen axillären Lymphknoten

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B**

– Befall des Level III der Achselhöhle

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B**

– bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B**

Falls die Indikation zur Bestrahlung von Lymphabflussgebieten gestellt wird, erfolgt die Strahlentherapie mit ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussregion soll eine Einzeldosis von 1,8 Gy bevorzugt werden.

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist belegt für einen Befall von > 3 axillären Lymphknoten und einer nicht in sano erfolgten axillären Resektion. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass ein Vorteil einer Bestrahlung nach adäquat durchgeführter

Axilladisektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II nicht eindeutig belegt ist.

Der Wert der Nachbestrahlung bei einem ausgedehnten extrakapsulären Tumorbefall in der Axilla ist derzeit nicht belegt; eine Radiotherapie deshalb nicht indiziert. (NCCN 2007; Recht, A et al. 2001; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005a; Wallgren, A et al. 2003; Wapnir, IL et al. 2006; Whelan, T et al. 2005).

Aus der aktuellen Metaanalyse der EBCTCG 2005/2006 zur Radiotherapie nach Mastektomie und Axilladisektion (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2006; McGale, P et al. 2006; Peto, R 2006) ergibt sich auch ein Vorteil im Sinne einer höheren Überlebenschancen, wenn durch die Bestrahlungsbehandlung das Risiko eines lokalen oder lokoregionalen Rückfalls um > 10 % gesenkt werden kann. Dieses ist aufgrund der geringen axillären Rezidivraten nach adäquater (!) Axillaoperation mit Exstirpation von mindestens 10 Lymphknoten nicht wahrscheinlich. Eine Nachbestrahlung der Axilla nach adäquat durchgeführter Axilladisektion beschränkt sich auf die Fälle mit R2-Resektionsstatus.

In noch nicht abgeschlossenen prospektiven randomisierten Studien wird gegenwärtig der Wert einer Nachbestrahlung der Mammaria-interna- und der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege bei zentralem oder medialem Tumorsitz sowie bei positiver Sentinel-Node-Biopsie und Verzicht auf eine Axilladisektion untersucht.

Zu beachten ist, dass in den in diese Metaanalyse der EBCTCG von 2006 einbezogenen Studien die supra-/infraklavikulären, nicht jedoch immer auch die axillären Lymphabflusswege bestrahlt worden waren (Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2006; McGale, P et al. 2006; Peto, R 2006; Ragaz, J et al. 2005).

Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen, wenn axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden oder ein hohes Risiko für einen okkulten Befall besteht. Diese Konstellation liegt vor bei:

- Befall der Achsellymphknoten (obligat bei > 3 befallenen Lymphknoten; die Radiotherapie hat jedoch nur einen marginalen Effekt auf die regionale Rezidivrate bei 1–3 befallenen Lymphknoten)
- Befall des Level III der Achselhöhle
- Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle
- Indikation zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten (kontrovers diskutierte Indikation)

Besteht eine Indikation zur Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege, dann ist auch die Indikation zur Radiotherapie der Mammaria-interna-Lymphregion zu prüfen (NCCN 2007; Truong, PT et al. 2004).

## Literatur

- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 (9503):2087-2106.
- Darby S., McGale P., Taylor C., Peto R. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. *Radiother Oncol* 2006; 81 (suppl 1):S10.

- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Duodecim Medical Publications Ltd 2006.
- Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B., Vilcoq J. R., Salmon R. J., Campana F., Fourquet A. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1):97-101.
- McGale P., Darby S., Taylor C., Peto R. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (3 suppl):S2, abstract #4.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines. Management of early breast cancer. 2001.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book # 40.
- Ragaz J., Olivetto I. A., Spinelli J. J., Phillips N., Jackson S. M., Wilson K. S., Knowling M. A., Coppin C. M., Weir L., Gelmon K., Le N., Durand R., Coldman A. J., Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (2):116-126.
- Recht A., Edge S. B., Solin L. J., Robinson D. S., Estabrook A., Fine R. E., Fleming G. F., Formenti S., Hudis C., Kirshner J. J., Krause D. A., Kuske R. R., Langer A. S., Sledge G. W., Jr., Whelan T. J., Pfister D. G. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5):1539-1569.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Truong P. T., Lee J., Kader H. A., Speers C. H., Olivetto I. A. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005a; 41 (9):1267-1277.
- Truong P. T., Olivetto I. A., Kader H. A., Panades M., Speers C. H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005b; 61 (5):1337-1347.
- Truong P. T., Olivetto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170 (8):1263-1273.
- Veronesi U., Galimberti V., Mariani L., Gatti G., Paganelli G., Viale G., Zurrada S., Veronesi P., Intra M., Gennari R., Rita Vento A., Luini A., Tullii M., Bassani G., Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005a; 41 (2):231-237.
- Veronesi U., Orecchia R., Zurrada S., Galimberti V., Luini A., Veronesi P., Gatti G., D'Aiuto G., Cataliotti L., Pao-lucci R., Piccolo P., Massaioli N., Sismondi P., Rulli A., Lo Sardo F., Recalcati A., Terribile D., Acerbi A., Rotmensz N., Maisonneuve P. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005b; 16 (3):383-388.
- Wallgren A., Bonetti M., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S. B., Lindtner J., Thurlimann B., Fey M., Werner I. D., Forbes J. F., Price K., Coates A. S., Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7):1205-1213.
- Wapnir I. L., Anderson S. J., Mamounas E. P., Geyer C. E., Jr., Jeong J. H., Tan-Chiu E., Fisher B., Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13):2028-2037.
- Whelan T., Levine M. More evidence that locoregional radiation therapy improves survival: what should we do? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (2):82-84.

## B 6.5 Radiotherapie des fortgeschrittenen Tumors

### Statement RT-6: Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.

**Empfehlungsgrad B** (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004)

Einheitlich als lokal fortgeschritten wird ein Mammakarzinom bezeichnet (LABC), wenn es > 5 cm klinisch, mammographisch oder sonographisch ist, eine gesicherte Hautbeteiligung (Rötung, Ulzeration) besteht, die Thoraxwand infiltriert (Muskel oder Rippen), wenn tumordurchsetzte axilläre Lymphknoten fixiert sind, metastatisch befallene Lymphknoten in der Axillaspitze oder infraklavikulär vorhanden sind oder klinische Zeichen einer Mastitis carcinomatosa vorliegen (Giordano, SH et al. 2003; Giordano, SH 2003; Rutgers, EJ 2001; Shenkier, T et al. 2004).

Das inflammatorische Karzinom wird zumeist als eine Subgruppe des LABC angesehen (Anderson, WF et al. 2003; Cristofanilli, M et al. 2003; Cristofanilli, M et al. 2004).

Die Stadien IIB (T2, N1) und IIIA (T0, T1, N2) nach TNM-Klassifikation der UICC 2002 bzw. nach der des American Joint Committee on Cancer (American Joint Committee on Cancer 2002) werden unterschiedlich den lokal fortgeschrittenen Stadien zugeordnet (Giordano, SH 2003; Singletary, SE et al. 2002; UICC 2002).

Die präoperative Radiotherapie kann die Rate brusterhaltender Therapien erhöhen und scheint auch das kosmetische Ergebnis nicht negativ zu beeinflussen, ist aber kein Ersatz für eine nachfolgend notwendige Operation. Die Radiotherapie allein erzielt keine ausreichende lokale Tumorkontrolle und rechtfertigt nicht einen Verzicht auf die operative Tumorentfernung (Huang, EH et al. 2004; Ring, A et al. 2003; Shenkier, T et al. 2004; Toi, M et al. 2003; Truong, PT et al. 2004).

Die Indikation zur Radiotherapie nach primärer systemischer Therapie und Operation sollte noch vor Beginn der primären Systemtherapie besprochen werden (Shenkier, T et al. 2004; Toi, M et al. 2003; Truong, PT et al. 2004). Sie richtet sich dabei nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie und somit nach denselben Kriterien, die für die adjuvante Situation gelten (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004).

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen operablen Tumoren (Stadium IIIA) sollte eine Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie angeboten werden: entweder postoperativ oder als primäre Therapie mit nachfolgender Lokalthherapie (Operation und Radiotherapie) (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004).

Die Mitbestrahlung der Axilla kann vom Ausmaß der operativen Therapie und dem histopathologischen Befall nach systemischer Primärtherapie abhängig gemacht werden und wird bei Nachweis postoperativer residueller Lymphknotenmetastasen empfohlen (Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004). Der Wert einer Mitbestrahlung der Mammaria-interna-Lymphregion ist unklar (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004).

## Literatur

- American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6th ed, Greene FL, Pagepl, Fleming ID, et al. (eds). Springer-Verlag, New York 2002;223-240. [ICSI Class R]
- Anderson W. F., Chu K. C., Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21 (12):2254-2259.
- Cristofanilli M., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003; 8 (2):141-148.
- Cristofanilli M., Singletary E. S., Hortobagyi G. N. Inflammatory breast carcinoma: the sphinx of breast cancer research. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2):381-383.
- Giordano S. H. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003; 8 (6):521-530.
- Giordano S. H., Hortobagyi G. N. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003; 5 (6):284-288.
- Huang E. H., Tucker S. L., Strom E. A., McNeese M. D., Kuerer H. M., Buzdar A. U., Valero V., Perkins G. H., Schechter N. R., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23):4691-4699.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzeboc P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittek R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21 (13):2600-2608.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- Ring A., Webb A., Ashley S., Allum W. H., Ebbs S., Gui G., Sacks N. P., Walsh G., Smith I. E. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 2003; 21 (24):4540-4545.
- Rutgers E. J. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (4):447-453.
- Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivotto I., Whelan T., Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170 (6):983-994.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- Singletary S. E., Allred C., Ashley P., Bassett L. W., Berry D., Bland K. I., Borgen P. I., Clark G., Edge S. B., Hayes D. F., Hughes L. L., Hutter R. V., Morrow M., Page D. L., Recht A., Theriault R. L., Thor A., Weaver D. L., Wieand H. S., Greene F. L. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17):3628-3636.
- Toi M., Bando H., Saji S. Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy. *Med Sci Monit* 2003; 9 (5):RA90-RA95.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170 (8):1263-1273.
- UICC. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. Sobin L.H., Wittekind Ch. (eds). Wiley-Liss, Inc., New York 2002. [DKG-N]

## B 6.6 Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- bzw. Hormontherapie

### Statement RT-7: Therapiesequenz von Chemo- und Radiotherapie

Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Chemo- und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt. Grundsätzlich ist die Sequenz postoperativ von dem dominierenden Rezidivrisiko abhängig, zumal der optimale Zeitpunkt nicht ausreichend abgesichert ist.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Bellon, J et al. 2005; Hickey, BE et al. 2006; Hortobagyi, GN et al. 1996; Huang, J et al. 2003; Wallgren, A et al. 1996)

Die Sequenz von Operation, Chemo- und Radiotherapie ist auszurichten am individuellen Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Tumordiagnose und sollte, orientiert an individuellen Risikofaktoren, interdisziplinär entschieden werden.

Für die optimale Sequenz von postoperativer adjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie liegen bislang keine ausreichenden Daten vor (Bellon, J et al. 2005; NCCN 2006; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004).

Postoperativ sollte daher die zeitliche Abfolge von systemischer antineoplastischer Therapie bzw. einer Radiotherapie am dominierenden Rezidivrisiko (systemisch oder lokoregional) ausgerichtet werden. Eine an individuellen Risikofaktoren orientierte interdisziplinäre Entscheidung über die geeignete Therapiesequenz ist anzustreben (z. B. bei exulzerierten oder T4-Karzinomen, nicht zu behandelndem R2-Resektionstatus u. a. m.).

Die Radiotherapie sollte innerhalb von 4–6 Wochen nach Operation oder Abschluss der primären oder adjuvanten Chemotherapie aufgenommen werden (NHS 2003; SIGN 2005).

Klinische und experimentelle Daten weisen – zumindest für Subgruppen – auf die Vorteile einer möglichst frühzeitigen Bestrahlung hin. Bezogen auf die Prognose steht die Verhinderung von Metastasen durch den frühzeitigen Einsatz einer systemischen Therapie klar im Vordergrund der adjuvanten Therapiemaßnahmen.

Theoretisch kann durch eine synchrone Chemo- und Radiotherapie die Verzögerung von onkologisch notwendigen systemischen und lokalen Maßnahmen vermieden werden; ggf. wird sogar eine Radiosensibilisierung von Tumorzellen durch Zytostatika erreicht. In praxi wird dieses Vorgehen aber durch höhere Akut- und Spättoxizitäten erkauft, vor allem beim Einsatz Anthrazyklin-haltiger Zytostatika. Noch aggressivere Chemotherapiekonzepte erhöhen wegen ihrer zeitlichen Dauer das Dilemma der richtigen Therapiesequenz.

Während bei einer (Anthrazyklin-haltigen) Chemo- und Radiotherapie ein sequenzielles Vorgehen sinnvoll ist, können eine Radio- und eine systemische endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen) synchron durchgeführt werden. Dieser kombinierte Einsatz ist auch bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom oder DCIS etabliert. Klinisch konnten bisher keine negativen Einflüsse von Tamoxifen auf die Wirksamkeit der Radiotherapie in retrospektiven und randomisierten Studien gefunden werden (Hoeller, U et al. 2007). Im Gegenteil, bei der kombinierten Behandlung ist die lokale Tumorkontrollrate höher im Vergleich zur monomodalen Therapie und unabhängig davon, ob Tamoxifen vor, synchron oder sequenziell zur Radiotherapie gegeben wurde.

### Statement RT-8: Therapiesequenz von Antikörper- und Radiotherapie

Es liegen noch keine ausreichenden Daten zur Sequenz von Trastuzumab und Radiotherapie vor.

Die simultane Applikation von Trastuzumab zur Strahlentherapie scheint die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht gravierend zu erhöhen und kann verantwortet werden, sofern keine Bestrahlung des Mammaria-interna-Lymphabflusses vorgesehen ist.

**LOE 3a** (Belkacemi Y et al. 2006; Belkacemi Y et al. 2007; Halyard MY et al. 2006; Romond, EH et al. 2005)

Trastuzumab ist etabliert in der adjuvanten Therapie von HER-2/neu-Onkogen-überexprimierenden Tumoren. Während einer adjuvanten Radiotherapie wurde eine simultane Applikation von Trastuzumab bei einer großen Anzahl von Patientinnen innerhalb einer Studie fortgesetzt (Halyard, MY et al. 2006; Romond, EH et al. 2005). Hierbei war allerdings eine Mitbestrahlung des Mammaria-interna-Lymphabflusses nicht zugelassen. Die bisher vorliegenden Daten dieser Studie weisen keine erhöhten kardialen oder sonstigen Toxizitäten auf.

Eine erhöhte Toxizität bei simultaner Trastuzumab- und Radiotherapie wurde in einer kleinen Studie beobachtet, bei der im Rahmen der postoperativen Bestrahlungstherapie der Mammaria-interna-Lymphabfluss einbezogen war (Belkacemi, Y et al. 2006; Belkacemi, Y et al. 2007).

### Statement RT-9: Therapiesequenz von Tamoxifen und Radiotherapie

Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie oder sequenziell durchgeführt werden.

**LOE 1a** (Ahn, PH et al. 2005; Harris, EE et al. 2005; Hoeller, U et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Whelan, T et al. 2005)

Antiöstrogene endokrine Substanzen können ohne Bedenken gegeben werden (Ahn, PH et al. 2005; Harris, EE et al. 2005; Hoeller U et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Whelan, T et al. 2005).

## Literatur

- Ahn P. H., Vu H. T., Lannin D., Obedian E., DiGiovanna M. P., Burtneß B., Haffty B. G. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1):17-23.
- Belkacemi Y., Gligoriv J., Laharie-Mineur H., Marsiglia H., Ozsahin M., Azria D. Concurrent administration of weekly trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy increases skin, esophageal and cardiac acute toxicities. *Clin Oncol* 20-6-2006.
- Belkacemi Y., Laharie-Mineur H., Gligorov J., Azria D. Potential risk and benefit of the combination of trastuzumab to chemotherapy and radiation therapy in non-metastatic breast cancer. *Cancer Radiother* 2007; Epub ahead of print.
- Bellon, J., Come, S. E., Gelman, R. S. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9):1934-1940.
- Halyard MY., Pisansky TM., Solin LJ., Marks LB., Pierce LJ., Dueck A., Perez EA. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. *Clin Oncol* 20-6-2006.

- Harris E. E., Christensen V. J., Hwang W. T., Fox K., Solin L. J. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1):11-16.
- Hickey B. E., Francis D., Lehman M. H. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
- Hoeller U., Borgmann K., Feyer P., Souchon R. Zur Interaktion von Strahlentherapie und Tamoxifen beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:535-544.
- Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 11):1-5.
- Huang J., Barbera L., Brouwers M., Browman G., Mackillop W. J. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):555-563.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), USA. 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), USA. 2007.
- NHS. NHS Quality Improvement Scotland. Breast cancer services.: national overview. Edinburgh: NHSQIS:2003.Edinburgh. 2003.
- Pierce L. J., Hutchins L. F., Green S. R., Lew D. L., Galow J. R., Livingston R. B., Osborne C. K., Albain K. S. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1):24-29.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16):1673-1684.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170 (8):1263-1273.
- Wallgren A., Bernier J., Gelber R. D., Goldhirsch A., Roncadin M., Joseph D., Castiglione-Gertsch M. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (4):649-659.
- Whelan T., Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1):1-4.

## **B 7 Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)**

### **Statement Adj-1**

Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Immuntherapie oder in einer Kombination dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.

**LOE 1a** (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; NCCN 2006)

### **Statement Adj-2**

Durch die systemische Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. Dies gilt für die Polychemotherapie, insbesondere bei Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Das absolute Ausmaß dieser Effekte ist abhängig vom Risiko der Erkrankung.

**LOE 1a** (EBCTCG 1998a; EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; NIH 2001)

### **Statement Adj-3**

Integraler Bestandteil aller systemischer Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (z. B. Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.). Alle Patientinnen müssen über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.

**GCP**

### **Statement Adj-4**

Ältere Patientinnen sollten eine den jüngeren Patientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Die veränderte Organfunktion und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.

**GCP**

Die Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) haben wiederholt gezeigt, dass die adjuvante systemische Therapie in Form einer zytotoxischen Polychemotherapie und/oder einer endokrinen Therapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Nodalstatus substanziell verbessert (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006). Die adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen) oder Chemotherapie (Anthrazykline) können die kumulativen 15-Jahres-Mortalitätsraten für sich alleine jeweils um etwa 30 % senken, die Kombination offenbar noch deutlicher.

Die aktuellen Ergebnisse belegen darüber hinaus die hohe Effektivität einer adjuvanten Antikörpertherapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER-2-überexprimierenden Tumoren (Joensuu, H et al. 2006; Piccart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, DJ et al. 2006). Bei bislang noch kurzer Nachbeobachtung (2 Jahre) wurde konsistent in allen Studien eine Reduktion der Rezidivrate um 45 % bis 50 % im Vergleich zur adjuvanten Standardtherapie gezeigt.

Deshalb muss für jede Frau mit einem invasiven Mammakarzinom eine an die individuelle Tumorbiologie angepasste adjuvante systemische Therapie in Betracht gezogen und mit ihr diskutiert werden.

Ältere Patientinnen sollten nicht allein aufgrund ihres Alters von einer adjuvanten systemischen Therapie ausgeschlossen werden. Die veränderte Organfunktion im Alter, eventuell vorliegende Komorbiditäten oder eine Einschränkung des funktionellen Status sind bei der Indikationsstellung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen (Allan, SG et al. 1985; Crivellari, D et al. 2003; de la Haba Rodriguez JR et al. 2003). Ist bereits von vornherein zu erwarten, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht in der adäquaten Dosisintensität verabreicht werden kann, sollte auf eine Chemotherapie ganz verzichtet werden (de la Haba Rodriguez, JR et al. 2003; DeMichele, A et al. 2003).

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil jeder systemischen Therapie.

Trotz des anerkannten Nutzens der adjuvanten systemischen Therapie sind nach wie vor viele Fragen bezüglich der Einzelheiten dieser Therapie offen, deshalb sollten Patientinnen – wann immer möglich – innerhalb klinischer Therapiestudien behandelt werden.

## **B 7.1 Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung**

Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgöße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER-2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie (EBCTCG 2005; Goldhirsch, A et al. 2001; Goldhirsch, A et al. 2003; Peto, R et al. 1998). Nach den Empfehlungen von St.Gallen 2005 und 2007 erfolgt die Risikoeinstufung in 3 Gruppen. Zu der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko gehören Frauen, die alle folgenden Bedingungen erfüllen müssen: Patientinnen 35 Jahre oder älter, Tumordurchmesser unter 2 cm, Grading I, positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus, negativer HER-2-Status und tumorfreie Lymphknoten in der Axilla (N0). Alle anderen Patientinnen sind den Gruppen mit intermediärem oder erhöhtem Rezidivrisiko zuzuordnen.

Bei Frauen mit niedrigem Risiko kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden, eine adjuvante endokrine Therapie sollte im Allgemeinen dennoch erfolgen.

Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und bei Tumoren mit zweifelhafter oder fehlender endokriner Sensitivität ist immer eine adjuvante Chemotherapie indiziert.

Bei Frauen mit intermediärem Risiko und sicher hoher endokriner Sensitivität muss die Sequenz aus Chemotherapie und endokriner Therapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in jedem Einzelfall abgewogen werden. Faktoren ungünstiger Prognose wie Lymph-

knotenbefall, ungünstiges Grading, Alter unter 35 Jahren, erhöhte Expression von uPA/PAI-1, geringe Hormonrezeptorexpression (ER/PgR), Tumorgroße begründen im Allgemeinen den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie.

## B 7.2 Endokrine Therapie

### Statement Adj-5

Bei Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.

#### **LOE 1a, Empfehlungsgrad A**

Diese sollte erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (EBCTCG 1998a; Fisher, B et al. 1997c; Thuerlimann B et al. 2001)

### Statement Adj-6

Die adjuvante Antiöstrogen-Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag erfolgt über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv.

#### **LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 1998b)

Ist die Therapiedauer deutlich kürzer als 5 Jahre gewesen, ist die Reinitiiierung zur Komplettierung der 5 Jahre sinnvoll.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (Gradishar, WJ et al. 2002; Peto, R 1996; Stewart, HJ et al. 1996; Swedish Breast Cancer Cooperative Group 1996)

### Statement Adj-7

Bei prämenopausalen Frauen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga, Ovarektomie oder Radiomenolyse die Krankheit günstig beeinflussen. Die Wirksamkeit ist vergleichbar zu einer CMF-Chemotherapie. Eine Therapie mit GnRH-Analoga soll über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.

#### **LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Cuzick, J et al. 2007)

Die Wirksamkeit der Ovarialfunktionsausschaltung nach Chemotherapie ist ungewiss.

### Statement Adj-8

Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen überlegen. Bei entsprechender Risikokonstellation können diese primär für 5 Jahre, für 2–3 Jahre im Wechsel nach 2–3 Jahren Tamoxifen oder für 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen verabreicht werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Boccardo, F et al. 2006; Coombes, RC et al. 2007; Goss, PE et al. 2005; Jakesz, R et al. 2005; Kaufmann, M et al. 2007; Thurlimann, B et al. 2005)

Die adjuvante Tamoxifen-Therapie kann nach Daten des Overviews der EBCTCG die Wahrscheinlichkeiten eines Rezidives (40 % relative Reduktion) oder der Sterblichkeit (31 % relative Reduktion) an einem Mammakarzinom langfristig (über 15 Jahre) deutlich senken (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006). Ein Nutzen der adjuvanten Tamoxifen-Einnahme besteht für Frauen jeden Alters und unabhängig von Nodalstatus, Menopausenstatus oder Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie, ist aber beschränkt auf Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom.

Die Ausschaltung der Ovarialfunktion stellt eine wirksame adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen dar. In einer Metaanalyse wurden Daten von annähernd 12 000 Patientinnen aus 16 Studien zur medikamentösen Ausschaltung der Ovarialfunktion mit LHRH-Agonisten ausgewertet (Cuzick, J et al. 2007). Die Hinzunahme von LHRH-Agonisten zur adjuvanten systemischen Therapie kann das Rezidivrisiko um 12,7 % (2,4–21,9;  $p = 0,02$ ) und das Sterberisiko um 15,1 % (1,8–26,7;  $p = 0,03$ ) reduzieren. Dieser Effekt beschränkt sich jedoch auf Patientinnen, die nicht gleichzeitig Tamoxifen erhalten. Bei nur 365 Patientinnen wurden LHRH-Agonisten zusätzlich zu einer Chemotherapie und Tamoxifen gegeben. Hier zeigte sich nur ein nicht signifikanter Trend zur Risikoreduktion. In keiner Studie wurde ein direkter Vergleich von LHRH-Agonisten und Tamoxifen durchgeführt. LHRH-Agonisten zeigen eine gleiche Effektivität wie eine CMF-Chemotherapie (nicht signifikante Rezidivrisikoerhöhung +3,9 % (CI -7,7 % – +17,0 %;  $p = 0,52$ ) und Senkung des Sterberisikos -6,7 % (CI -20,7 % – +9,6 %;  $p = 0,4$ )). Bislang fehlen Studien, in denen Chemotherapie + Tamoxifen mit LHRH + Tamoxifen verglichen wurden. LHRH-Agonisten haben keinen Effekt bei hormonrezeptornegativen Tumoren. Der Effekt einer Ovarialsuppression nach Chemotherapie bei nicht amenorrhoeischen Frauen ist nicht nachgewiesen.

Für den Einsatz der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms liegen zwischenzeitlich die Daten der verschiedenen Studiengruppen vor, die den Einsatz der Aromatasehemmer entweder im direkten 5-jährigen Vergleich zu Tamoxifen (ATAC, BIG 1-98) oder nach einer 2–3-jährigen Tamoxifen-Vorbehandlung (ARNO, ABCSG 8, ITA, IES) oder gar nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifen-Therapie (MA-17) überprüft haben.

Option I: Einsatz der Aromatasehemmer upfront (ATAC und BIG 1-98)

In der vierarmigen BIG 1-98-Studie (5 Jahre Letrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. Letrozol 2–3 Jahre gefolgt von Tamoxifen, vs. Tamoxifen 2–3 Jahre gefolgt von Letrozol) zeigt sich bei einem medianer Nachbeobachtung von 26 Monaten eine deutliche Rückfallreduktion (Hazard Ratio (HR) = 0,81;  $p = 0,003$ ), insbesondere für das Auftreten von Fernmetastasen (HR = 0,73;  $p = 0,001$ ) im Vergleich zu Tamoxifen (Thurlimann, B et al. 2005).

In der ATAC-Studie (5 Jahre Anastrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. 5 Jahre Anastrozol + Tamoxifen) mit der längsten Nachbeobachtung von 68 Monaten zeigte sich für die Anastrozol-Monotherapie ein signifikant verbessertes disease-free survival (DFS) (HR: 0,87;  $p = 0,01$ ) (Howell, A et al. 2005).

Option II: Sequenz- und „switch“-Studien (ABCSG-8, IES, ITA)

Die Frage des optimalen sequenziellen Einsatzes verfügbarer antihormonell wirkender Medikamente bleibt bis zur endgültigen Auswertung der BIG 1-98-Studie offen. Dennoch erscheint es gerade in dieser Fragestellung wichtig zu sein, eine initial als sequenziell geplante antihor-

monelle Therapie (Tam → AI) von einem „switch“ zu unterscheiden. Beim „switch“ wird eine bereits früher auf eine Tamoxifen-Therapie eingestellte, zum jetzigen Zeitpunkt krankheitsfreie Brustkrebspatientin nach einer 2–3-jährigen Tamoxifen-Therapie auf einen Aromatasehemmer umgestellt. Hierbei sind der Zeitpunkt der Randomisierung und das Zeitfenster der Analysen von entscheidender Bedeutung. Einzig bei der ABCSG-8-Studie handelt es sich um eine echte Sequenztherapie, da die Randomisation nicht nach einer 2–3-jährigen Tamoxifen-Therapie, sondern a priori erfolgte.

Die Intergroup Exemestan Study (IES) vergleicht bei 4724 postmenopausalen Patientinnen den „switch“ zu Exemestan nach 2–3-jähriger Tamoxifen-Therapie ( $n = 2352$ ) mit einer 5-jährigen Tamoxifen-Therapie (2372).

Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 55,7 Monaten wurden 809 Krankheitsrückfälle beobachtet. Der absolute Benefit betrug 3,3 % (95 % CI 1,6–4,9). Insgesamt wurden 222 Todesfälle in der Exemestan-Gruppe und 261 Todesfälle in der Tamoxifen-Gruppe beobachtet. Die Hazard Ratio beträgt 0,85 (95 % CI 0,71–1,02;  $p = 0,08$ ) (Coombes, RC et al. 2007).

Die italienische ITA-Studie ( $n = 448$ ) findet nach einer medianen Nachbeobachtung von 64 Monaten einen Vorteil für den „switch“ zu Anastrozol bezogen auf das DFS (HR 0,57 (95 % CI 0,38–0,85)). Ebenso waren das rückfallfreie Überleben und das Gesamtüberleben günstiger für die Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden (HR 0,56 (95 % CI 0,35–0,89);  $p = 0,01$ ; sowie HR 0,56 (95 % CI 0,28–1,15);  $p = 0,1$ ) (Boccardo, F et al. 2006). Die Studien Arimidex-Nolvadex 95 (ARNO 95) und Austrian Breast Cancer Study Group 8 (ABCSG-8) vergleichen 2 Jahre Tamoxifen gefolgt von der Randomisation entweder zu 3 weiteren Jahren Tamoxifen oder zu 3 Jahren Anastrozol. Mit einer Nachbeobachtung von 28 Monaten zeigte sich bei 3224 Patientinnen eine 40%ige Risikoreduktion für den Wechsel zu Anastrozol. Die Rückfallrate betrug 0,60 (95 % CI 0,44–0,81);  $p = 0,0009$  (Jakesz, R et al. 2005). In der ARNO-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für den Aromatasehemmer (Kaufmann, M et al. 2007).

Die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie bei bislang krankheitsfreier Patientin kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko (HR 0,58, 95 % CI = 0,45–0,76;  $p < 0,001$ ) sowie das distante Rezidivrisiko (HR 0,60, 95 % CI = 0,43–0,84;  $p = 0,002$ ) signifikant senken. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist bislang nur für Patientinnen mit Befall der axillären Lymphknoten nachgewiesen (HR 0,61, 95 % CI = 0,38–0,98;  $p = 0,04$ ). Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden (Goss, PE et al. 2005).

Unter der Therapie mit Aromatasehemmer treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.

## B 7.3 Chemotherapie

### Statement Adj-9

Eine Chemotherapie ist in den empfohlenen Dosierungen zu verabreichen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Budman, DR et al. 1998; Fisher, B et al. 1997a; French Adjuvant Study Group 2001; Fumoleau, P et al. 2003)

Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bonadonna, G et al. 1995; Budman, DR et al. 1998; Cady, B et al. 1993; Fisher, B et al. 1990; French Adjuvant Study Group 2001)

Eine Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin führt zu keiner Verbesserung der Effektivität.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, B et al. 1999; Fumoleau, P et al. 2003; Henderson, IC et al. 2003)

### Statement Adj-10

Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden.

Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden, die jedoch nur in erfahrenen Zentren verabreicht werden sollten.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Bonadonna, G et al. 1995; Citron, ML et al. 2003; Henderson, IC et al. 2003; NIH 2001; Wilking, N et al. 2007)

### Statement Adj-11

Eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie (Dreierkombination) soll ein Anthrazyklin enthalten.

Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus und Rezeptorstatus unabhängig.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; EBM Reviews 2003; NIH 2001)

### Statement Adj-12

Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten sollten eine adjuvante Kombinations-therapie mit Taxanen erhalten.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Bria, E et al. 2006; Citron, ML et al. 2003; Clavarezza, M et al. 2006; Estevez, LG et al. 2007; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas, EP et al. 2005; Roche, H et al. 2006)

Die durch die Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006).

Im gleichen Overview (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006) konnte die Überlegenheit Anthrazyklin-haltiger Schemata gegenüber CMF nur in Dreierkombinationen (z. B. FAC/FEC) in

adäquater Dosierung und Zykluszahl (6 Zyklen) nachgewiesen werden. Für die Gabe von 4 oder 8 Zyklen der Zweierkombination EC oder AC konnte keine erhöhte Wirksamkeit gegenüber CMF nachgewiesen werden (Fisher, B et al. 1990; Piccart, MJ et al. 2001). Eine Behandlung von über 6 Monaten Dauer bringt keinen zusätzlichen Benefit.

Epirubicin sollte mindestens mit einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> pro Woche und Doxorubicin mit mindestens 20 mg/m<sup>2</sup> pro Woche gegeben werden. FAC wird 3-wöchentlich appliziert mit 60 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin, FEC wird entweder in der französischen Version (3-wöchentlich, 100 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin analog (Bonnetterre, J et al. 2005)) oder in der kanadischen Version (4-wöchentlich, 60 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin Tag 1 und 8, analog (Levine, MN et al. 2005)).

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall und Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie (Bria, E et al. 2006; Clavarezza, M et al. 2006; Estevez, LG et al. 2007; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas, EP 2000; Martin, M et al. 2005; Roche, H et al. 2006).

Die Auswahl der Schemata ist nicht endgültig geklärt. Nach derzeitigem Stand der Publikationen scheinen die FEC × 3-Doc × 3 (PACS-01) und DocAC („TAC“, BCIRG 006) die effektivsten Therapieschemata zu sein (Roche, H et al. 2006).

Die Sequenz 4 Zyklen AC/EC gefolgt von Taxanen („Henderson-like“) scheint nach den kürzlich vorgestellten Daten der kanadischen MA-21 nicht optimal wirksam (nur wenig besser als 4 Zyklen AC!) (Burnell M et al. 2006).

In neueren Studien konnte die höhere Wirksamkeit dosisintensivierter Chemotherapieprotokolle beim nodal-positiven Mammakarzinom gezeigt werden. Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien sollten dagegen weiterhin nur in klinischen Studien zur Anwendung kommen (Citron, ML et al. 2003; Henderson, IC et al. 2003; Kummel, S et al. 2006; Möbus, VJ et al. 2004; Wilking, N et al. 2007).

## **B 7.4 Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)**

### **Statement Adj-13**

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.

**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (Brito, RA et al. 2001; Fisher, B et al. 1997b; Kaufmann, M et al. 2006)

### **Statement Adj-14**

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

**LOE 1b, Bewertungsgrad 0** (Kaufmann, M et al. 2006)

**Statement Adj-14** (Fortsetzung)

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.

**LOE 2b** (Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005)

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Kaufmann, M et al. 2003)

**Statement Adj-15**

Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.

**Empfehlungsgrad 0**

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Einsatz einer Chemotherapie bestehen. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko erhöht, wobei hier zum Teil unterlegene bzw. heute nicht mehr dem Standard entsprechende Chemotherapieregime Anwendung fanden (Mauri, D et al. 2005).

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind, neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rahmen der neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwickeln (Kaufmann, M et al. 2006).

Die NACT sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit HER-2-überexprimierendem Tumor sollte eine Trastuzumab-Therapie postoperativ eingesetzt werden. Die präoperative Gabe von Trastuzumab simultan zur Chemotherapie kann die histologische Komplettremissionsrate (pCR) signifikant erhöhen; dieser Einsatz sollte jedoch derzeit nur in Studien erfolgen (Buzdar, AU et al. 2005).

Die Bestimmung der pCR, definiert als kein Tumorzellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, ist in Studien als valider Surrogatmarker für das Langzeitüberleben anerkannt. Patientinnen, die auf eine NACT bis zur Operation oder bereits schon nach den ersten Chemotherapiezyklen nicht ansprechen, haben eine ungünstige Prognose (Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005).

Der wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines Taxan-Anthrazyklin-haltigen Regimes ist der negative Hormonrezeptorstatus. In dieser Patientensubgruppe kann eine pCR von bis zu 40 % erzielt werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hoch hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. In dieser Indikation werden Aromatasehemmer der dritten Generation empfohlen (Ellis, MJ et al. 2001; Smith, IE et al. 2005).

Nach Abschluss der NACT sollte die Patientin eine typische operative Therapie, wie oben beschrieben, erhalten. Die Exzision kann in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Bei radiologisch kompletter Remission unter primärer systemischer Therapie sollte eine Exzision an der ehemaligen Tumorlokalisation zur Abklärung, ob noch vitale Tumorzellen im Tumorbett vorhanden sind, durchgeführt werden. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie entsprechen denen, die für die adjuvante Situation beschrieben wurden und orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund (Kaufmann, M et al. 2006).

## B 7.5 Antikörpertherapie

### Statement Adj-16

Patientinnen mit HER-2-positiven Tumoren (immunhistochemisch Score 3+ und/oder FISH-positiv) sollen eine Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten. Dies kann simultan zu einem Taxan oder sequenziell zu einer Anthrazyklin-(Taxan)-haltigen Chemotherapie verabreicht werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Joensuu, H et al. 2006; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, DJ et al. 2006)

5 Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass durch die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate bei HER-2-überexprimierenden Tumoren konsistent um 45 % bis 50 % und die Mortalität um ca. 30 % gesenkt werden (relative Reduktion des Rezidivrisikos) (Joensuu, H et al. 2006; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, DJ et al. 2006).

Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab ist daher bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren > 1 cm Durchmesser mit HER-2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Dauer der Therapie beträgt ein Jahr. Die Infusionen können in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden.

Voraussetzungen für die Trastuzumab-Therapie sind die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER-2-Status (Algorithmus siehe Pathologie) sowie eine adäquate Herzfunktion. Ein Monitoring der linksventrikulären Auswurfraction ist obligat, da Trastuzumab insbesondere in Zusammenhang mit Anthrazyklinen bis zu 4,1 % klinisch relevante Herzinsuffizienzen (NYHA III/IV) hervorrufen kann (Romond, EH et al. 2005; Tan-Chiu, E et al. 2005). In der retrospektiven Analyse scheint dies vor allem ältere Patientinnen (> 50 Jahre) mit kardialen Vorerkrankungen zu betreffen. Die 3-Jahres-Analyse der amerikanischen Studien ergab keine erhöhte Spätkardiotoxizität, sie lag nach 3 Jahren bei 2,5 %.

## Literatur

- Allan S. G., Rodger A., Smyth J. F., Leonard R. C., Chetty U., Forrest A. P. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290 (6465):358.
- Bear H. D., Anderson S., Smith R. E., Geyer C. E., Jr., Mamounas E. P., Fisher B., Brown A. M., Robidoux A., Margolese R., Kahlenberg M. S., Paik S., Soran A., Wickerham D. L., Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13):2019-2027.
- Boccardo F., Rubagotti A., Guglielmini P., Fini A., Paladini G., Mesiti M., Rinaldini M., Scali S., Porpiglia M., Benedetto C., Restuccia N., Buzzi F., Franchi R., Massidda B., Distante V., Amadori D., Sismondi P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 (suppl 7):vii10-vii14.
- Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273 (7):542-547.
- Bonneterre J., Roche H., Kerbrat P., Bremond A., Fumoleau P., Namer M., Goudier M. J., Schraub S., Fargeot P., Chapelle-Marcillac I. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (12):2686-2693.
- Bria E., Nistico C., Cuppone F., Carlini P., Ciccicarese M., Milella M., Natoli G., Terzoli E., Cognetti F., Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106 (11):2337-2344.
- Brito R. A., Valero V., Buzdar A. U., Booser D. J., Ames F., Strom E., Ross M., Theriault R. L., Frye D., Kau S. W., Asmar L., McNeese M., Singletary S. E., Hortobagyi G. N. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3):628-633.
- Budman D. R., Berry D. A., Cirrincione C. T., Henderson I. C., Wood W. C., Weiss R. B., Ferre C. R., Muss H. B., Green M. R., Norton L., Frei E., III. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (16):1205-1211.
- Burnell M., Levine M., Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, Whelan T, Albain K, Perez E, Rugo H, Ding Z, O'Brien P, Shepherd L, and Pritchard K. A randomized trial of CEF versus dose dense EC followed by paclitaxel versus AC followed by paclitaxel in women with node positive or high risk node negative breast cancer, NCIC CTG MA.21: Results of an interim analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl).
- Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D., Booser D. J., Thomas E. S., Theriault R. L., Puzstai L., Green M. C., Arun B. K., Giordano S. H., Cristofanilli M., Frye D. K., Smith T. L., Hunt K. K., Singletary S. E., Sahin A. A., Ewer M. S., Buchholz T. A., Berry D., Hortobagyi G. N. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16):3676-3685.
- Cady B., Stone M. D., Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993; 218 (3):338-347.
- Citron M. L., Berry D. A., Cirrincione C., Hudis C., Winer E. P., Gradishar W. J., Davidson N. E., Martino S., Livingston R., Ingle J. N., Perez E. A., Carpenter J., Hurd D., Holland J. F., Smith B. L., Sartor C. I., Leung E. H., Abrams J., Schilsky R. L., Muss H. B., Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8):1431-1439.
- Clavarezza M., Del Mastro L., Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17 (suppl 7):vii22-vii26.
- Coombes R. C., Kilburn L. S., Snowdon C. F., Paridaens R., Coleman R. E., Jones S. E., Jassem J., van de Velde C. J., Delozier T., Alvarez I., Del Mastro L., Ortmann O., Diedrich K., Coates A. S., Bajetta E., Holmberg S. B., Dodwell D., Mickiewicz E., Andersen J., Lonning P. E., Cocconi G., Forbes J., Castiglione M., Stuart N., Stewart A., Fallowfield L. J., Bertelli G., Hall E., Bogle R. G., Carpentieri M., Colajori E., Subar M., Ireland E., Bliss J. M. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9561):559-570.
- Crivellari D., Spazzapan S., Lombardi D., Berretta M., Magri M. D., Sorio R., Scalone S., Veronesi A. Treatment of older breast cancer patients with high recurrence risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46 (3):241-246.

- Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369 (9574):1711-1723.
- de la Haba Rodriguez J.R., Mendez Vidal M. J., Gomez Espana A., Serrano Blanch R., Tejera Vaquerizo A., Barne-to Aranda I, Aranda Aguilar E. Adjuvant treatment in elderly patients with breast cancer: critical review of clinical practice. *Am J Clin Oncol* 2003; 26 (4):398-401.
- DeMichele A., Putt M., Zhang Y., Glick J. H., Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer* 2003; 97 (9):2150-2159.
- EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998a; 352 (9132):930-942.
- EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998b; 351 (9114):1451-1467.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.
- EBCTCG. Metaanalysis, unpublished. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 2006.
- EBM Reviews. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 3.
- Ellis M. J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombert-Cussac A., Janicke F., Miller W. R., Evans D. B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18):3808-3816.
- Estevez L. G., Munoz M., Alvarez I., Fernandez Y., Garcia-Mata J., Ruiz-Borrego M., Tusquets I., Segui M. A., Rodriguez-Lescure A., Adrover E., Lluch A. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007.
- Fisher B., Anderson S., DeCillis A., Dimitrov N., Atkins J. N., Fehrenbacher L., Henry P. H., Romond E. H., Lanier K. S., Davila E., Kardinal C. G., Laufman L., Pierce H. I., Abramson N., Keller A. M., Hamm J. T., Wickerham D. L., Begovic M., Tan-Chiu E., Tian W., Wolmark N. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11):3374-3388.
- Fisher B., Anderson S., Wickerham D. L., DeCillis A., Dimitrov N., Mamounas E., Wolmark N., Pugh R., Atkins J. N., Meyers F. J., Abramson N., Wolter J., Bornstein R. S., Levy L., Romond E. H., Caggiano V., Grimaldi M., Jochimsen P., Deckers P. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997a; 15 (5):1858-1869.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margoese R. G., Cruz A. B., Jr., Fisher E. R., Wickerham D. L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997b; 15 (7):2483-2493.
- Fisher B., Brown A. M., Dimitrov N. V., Poisson R., Redmond C., Margoese R. G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D. L., Kardinal C. G., Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8 (9):1483-1496.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., DeCillis A., Emir B., Wickerham D. L., Bryant J., Dimitrov N. V., Abramson N., Atkins J. N., Shibata H., Deschenes L., Margoese R. G. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997c; 89 (22):1673-1682.
- French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:602-611.
- Fumoleau P., Kerbrat P., Romestaing P., Fargeot P., Bremond A., Namer M., Schraub S., Goudier M. J., Mihura J., Monnier A., Clavere P., Serin D., Seffert P., Pourny C., Facchini T., Jacquin J. P., Szterner J. F., Datchary J., Ramos R., Luporsi E. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (2):298-305.

- Goldhirsch A., Glick J. H., Gelber R. D., Coates A. S., Senn H. J. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18):3817-3827.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17):3357-3365.
- Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Cameron D. A., Palmer M. J., Pater J. L. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (17):1262-1271.
- Gradishar W. J., Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clin Breast Cancer* 2002; 2 (4):282-286.
- Henderson I. C., Berry D. A., Demetri G. D., Cirincione C. T., Goldstein L. J., Martino S., Ingle J. N., Cooper M. R., Hayes D. F., Tkaczuk K. H., Fleming G., Holland J. F., Duggan D. B., Carpenter J. T., Frei E., III, Schilsky R. L., Wood W. C., Muss H. B., Norton L. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6):976-983.
- Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., Forbes J. F., Hocht-Boes G., Houghton J., Locker G. Y., Tobias J. S. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365 (9453):60-62.
- Jakesz R., Jonat W., Gnant M., Mittlboeck M., Greil R., Tausch C., Hilfrich J., Kwasy W., Menzel C., Samonigg H., Seifert M., Gademann G., Kaufmann M., Wolfgang J. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366 (9484):455-462.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Bono P., Alanko T., Kataja V., Asola R., Utriainen T., Kokko R., Hemminki A., Tarkkanen M., Turpeenniemi-Hujanen T., Jyrkkio S., Flander M., Helle L., Ingalsuo S., Johansson K., Jaaskelainen A. S., Pajunen A. S., Rauhala M., Kaleva-Kerola J., Salminen T., Leinonen M., Elomaa I., Isola J. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (8):809-820.
- Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M., von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12):1940-1949.
- Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., Eidtmann H., Gademann G., Zuna I., von Minckwitz G. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19):2664-2670.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzebec P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittek R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21 (13):2600-2608.
- Kummel S., Krockner J., Kohls A., Breitbach G. P., Morack G., Budner M., Blohmer J. U., Elling D. Randomised trial: survival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (9):1237-1244.
- Levine M. N., Pritchard K. I., Bramwell V. H., Shepherd L. E., Tu D., Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22):5166-5170.
- Mamounas EP. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary nodes. NIH Consensus Development Conference on adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda 2000.
- Mamounas E. P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S. M., Fisher B., Wickerham D. L., Yothers G., Soran A., Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16):3686-3696.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J., Pawlicki M., Guastalla J. P., Weaver C., Tomiak E., Al Tweiigeri T., Chap L., Juhos E., Guevin R., Howell J., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Vinholes J., Modiano M., Pinter T., Tang S. C., Colwell B., Prady C., Provencher L., Walde D., Rodriguez-Lescure A., Hugh J., Loret C., Rupin M., Blitiz S., Jacobs P., Murawsky M., Riva A., Vogel C. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (22):2302-2313.

- Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J. P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (3):188-194.
- Möbus V.J., Untch M., Du Bois A., Lueck H.J., Thomssen C., Kuhn W., Kurbacher C., Nitz U., Kreienberg R., Jackisch C. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) is superior to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (> 4 +LN). First results of an AGO-trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:513.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, (<http://www.nccn.org>), 2006.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer November 1-3, 2000. Bethesda (MD): NIH. Available: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm). Bethesda 2001.
- Peto R., Clarke M., Collins R. et al. Facts and figures from the meta-analyses in breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34.
- Peto R. Five years of tamoxifen - or more? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (24):1791-1793.
- Piccart, M. J., Burzykowski, T., Sledge, G., Carmichael, J., Luck, H. J., Mackey, J. R., Nabholz, J. M., Paridaens, R., Biganzoli, L., Jassem, J., Blohmer, J. U., Bontenbal, M., Bonnetterre, J., Chan, S., Atalay, G. Effects of taxanes alone or in combination with anthracyclines on tumor response, progression-free survival and overall survival in first-line chemotherapy of patients with metastatic breast cancer: an analysis of 4,256 patients randomized in 12 trials. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2005; 94 (suppl 1):S278-S279.
- Piccart M. J., Di Leo A., Beauduin M., Vindevoghel A., Michel J., Focan C., Tagnon A., Ries F., Gobert P., Finet C., Cluson-Dejardin M. T., Dufrane J. P., Kerger J., Liebens F., Beauvois S., Bartholomeus S., Dolci S., Lobelle J. P., Paesmans M., Nogaret J. M. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (12):3103-3110.
- Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Ruschoff J., Suto T., Greatorex V., Ward C., Straehle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16):1659-1672.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J. L., Delozier T., Serin D., Symann M., Kerbrat P., Soulie P., Eichler F., Viens P., Monnier A., Vindevoghel A., Campone M., Goudier M. J., Bonnetterre J., Ferrero J. M., Martin A. L., Geneve J., Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36):5664-5671.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16):1673-1684.
- Slamon D. J., Romond E. H., Perez E. A. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4 (3): (suppl-9).
- Smith I. E., Dowsett M., Ebbs S. R., Dixon J. M., Skene A., Blohmer J. U., Ashley S. E., Francis S., Boeddinghaus I., Walsh G. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22):5108-5116.
- Stewart H. J., Forrest A. P., Everington D., McDonald C. C., Dewar J. A., Hawkins R. A., Prescott R. J., George W. D. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74 (2):297-299.
- Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (21):1543-1549.
- Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E., Jr., Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31):7811-7819.
- Thuerlimann B., Price K.N., Castiglione M., Coates A.S., Goldhirsch A., Gelber R.D., Forbes J., Holmberg S., Veronesi A., Bernhard J., Zahrich D. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen

versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10 (suppl 3):130-138.

Thurlimann B., Keshaviah A., Coates A. S., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Rabaglio M., Smith I., Wardley A., Price K. N., Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (26):2747-2757.

von Minckwitz G., Blohmer J. U., Raab G., Lohr A., Gerber B., Heinrich G., Eidtmann H., Kaufmann M., Hilfrich J., Jackisch C., Zuna I., Costa S. D. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16 (1):56-63.

Wilking N., Lidbrink E., Wiklund T., Erikstein B., Lindman H., Malmstrom P., Kellokumpu-Lehtinen P., Bengtsson N. O., Soderlund G., Anker G., Wist E., Ottosson S., Salminen E., Ljungman P., Holte H., Nilsson J., Blomqvist C., Bergh J. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18 (4):694-700.

---

## **B 8 Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren**

Unter einem lokal fortgeschrittenen Karzinom werden üblicherweise T3- und T4-Tumoren mit oder ohne Axillabefall verstanden, welche noch nicht metastasiert sind. Für manche der Patientinnen mit einem solchen Befund ist eine initiale operative Therapie möglich und sollte entsprechend den vorangegangenen Statements durchgeführt werden (NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004). Bezüglich der primär systemischen Therapie siehe auch Kapitel B 7.4 und Statement Adj-13, bezüglich der Strahlentherapie wird auf das Kapitel B6 verwiesen.

### **B 8.1 Primäre systemische Therapie**

Für die meisten dieser Patientinnen ist eine systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl. Es ist mit einem Ansprechen von über 60 % zu rechnen. Ziel der Chemotherapie ist das Erreichen der Operabilität. Eine primäre Radiotherapie allein wird nicht empfohlen, kann jedoch in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden (De Lena, M et al. 1981; Hortobagyi, GN et al. 1987).

### **B 8.2 Inflammatorisches Mammakarzinom**

Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist beim inflammatorischen Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erforderlich. (Lucas, FV et al. 1978; NCCN 2007; Thomas, F et al. 1995; Thoms, WW Jr. et al. 1989; Ueno, NT et al. 1997).

Das inflammatorische Mammakarzinom erreicht nur bei optimaler Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von höchstens 50 % und stellt damit eine prognostisch besonders ungünstige Untergruppe des Mammakarzinoms dar (Genet, D et al. 2007). Die beste lokale Kontrolle sowie die besten Ergebnisse bezüglich des Überlebens werden durch eine Kombination von Chemotherapie, Mastektomie und Strahlentherapie erreicht.

### **B 8.3 Inoperable Patientinnen**

Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.

Bei solchen Patientinnen sollte eine systemische endokrine Therapie versucht werden. Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meis-

ten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors, dar (De Lena, M et al. 1978; De Lena, M et al. 1981; NCCN 2007; NHS 1994).

## Literatur

- De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Viganotti G., Valagussa P., Veronesi U., Bonadonna G. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4 (3):229-236.
- De Lena M., Zucali R., Viganotti G., Valagussa P., Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1 (1):53-59.
- Genet D., Lejeune C., Bonnier P., Aubard Y., Venat-Bouvet L., Adjadj D. J., Martin J., Labourey J. L., Benyoub A., Clavere P., Lebrun-Ly V., Juin P., Piana L., Tubiana-Mathieu N. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97(7):883-887.
- Hortobagyi G.N., Kau S.W., Buzdar A.U., Ames F.C., McNeese M.D., Frye D. et al. Induction chemotherapy for stage III primary breast cancer. In: Salmon S.E., editor. *Adjuvant therapy of cancer V*. Orlando. Grune & Stratton 1987;419-428.
- Lucas F. V., Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978; 41 (4):1595-1605.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - version V.1.2007 . National Comprehensive Cancer Network, (<http://www.nccn.org>), USA 2007.
- NHS. NHS Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiographers. NHSBSP Publication 1994; 30.
- Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivotto I., Whelan T., Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170 (6):983-994.
- Thomas F., Arriagada R., Spielmann M., Mouriesse H., Le Chevalier T., Fontaine F., Tursz T. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995; 76 (11):2286-2290.
- Thoms W. W., Jr., McNeese M. D., Fletcher G. H., Buzdar A. U., Singletary S. E., Oswald M. J. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (4):739-745.
- Ueno N. T., Buzdar A. U., Singletary S. E., Ames F. C., McNeese M. D., Holmes F. A., Theriault R. L., Strom E. A., Wasaff B. J., Asmar L., Frye D., Hortobagyi G. N. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40 (4):321-329.

## **Abschnitt C**

### **Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom**

## **C 1 Definition und Prognose**

### **C 1.1 Definition**

Als lokale bzw. lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammarkarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße.

Das lokale bzw. lokoregionale Rezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen (Bruce, J et al. 1970; Kurtz, JM et al. 1989; Recht A et al. 1996).

Die Früherkennung des isolierten lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Damit ist die regelmäßige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit eine wichtige Aufgabe der Nachsorge. Dementsprechend werden lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer (50–70 %) und lediglich bei ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert (Dunst, J et al. 2001).

### **C 1.2 Häufigkeit und Prognose**

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten mit einer Häufigkeit von 5–10 % (nach 10 Jahren) auf. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 65 (45–79) % (Haffty, BG et al. 1991). Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2–20) % und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8) % beobachtet. Diese Patientinnen weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24–78) % bzw. 55 (31–77) % auf (Haffty, BG et al. 1991). An verschiedenen Stellen gleichzeitig auftretende lokoregionale Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 16 (8–19) % beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18–23) % verbunden (Karabali-Dalamaga, S et al. 1978). Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich (Halverson, KJ et al. 1992; Jobsen, JJ et al. 2001; Katz, A et al. 2001; van Tienhoven, G et al. 1999). Für beide Konstellationen finden sich ohne Unterschiede die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten die primären Prognosefaktoren weiter, Unterschiede bestehen nur zwischen „frühen“ (< 2 Jahre) und „späten“ (> 2 Jahre) Lokalrezidiven. Die „frühen“ Rezidive können in einem geringeren Maße geheilt werden und sind auch mit einer höheren Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate korreliert (EBCTCG 1998; Haylock, BJ et al. 2000; Huang, E et al. 2002; Newman LA et al. 1998; Taylor, ME et al. 1995).

**Prognostische Faktoren für das Auftreten** eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorgöße (maximaler Durchmesser)
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Resektionsstatus (R0/R1/R2)
- Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisches LR)

Ein Lokalrezidiv bzw. ein lokoregionales Rezidiv werden lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. Eine postoperative Radiotherapie nach Exstirpation kann die lokale Tumorkontrolle verbessern (Schwaibold, F et al. 1991). Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeitüberleben möglich (Halverson, KJ et al. 1992). Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl (Schwaibold, F et al. 1991). Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden (Borner, M et al. 1994; Haylock, BJ et al. 2000). Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt (Haylock, BJ et al. 2000).

**Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf** nach Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Resektionsstatus des Lokalrezidivs (R0, R1, R2)
- Tumorgöße des Lokalrezidivs
- Lokalisation (Narben vs. Narben-fern)
- Fokalität
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Länge des krankheitsfreien Intervalls
- primärer Lymphknotenstatus

## Literatur

- Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P., First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10):2071-2077.
- Bruce J., Carter D. C., Fraser J. Patterns of recurrent disease in breast cancer. *Lancet* 1970; 1 (7644):433-435.
- Dunst J., Steil B., Furch S., Fach A., Lautenschlager C., Diestelhorst A., Lampe D., Kolbl H., Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177 (10):504-510.
- EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351 (9114):1451-1467.
- Haffty B. G., Fischer D., Beinfield M., McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (2):293-298.

- Halverson K. J., Perez C. A., Kuske R. R., Garcia D. M., Simpson J. R., Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (2):285-291.
- Haylock B. J., Coppin C. M., Jackson J., Basco V. E., Wilson K. S. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (2):355-362.
- Huang E., Buchholz T. A., Meric F., Krishnamurthy S., Mirza N. Q., Ames F. C., Feig B. W., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., McNeese M. D., Strom E. A., Hunt K. K. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95 (10):2059-2067.
- Jobsen J. J., van der Palen J., Meerwaldt J. H. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37 (15):1820-1827.
- Karabali-Dalagama S., Souhami R. L., O'Higgins N. J., Soumilas A., Clark C. G. Natural history and prognosis of recurrent breast cancer. *BMJ* 1978; 2 (6139):730-733.
- Katz A., Strom E. A., Buchholz T. A., Theriault R., Singletary S. E., McNeese M. D. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (3):735-742.
- Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J. C., Hans D., Pollet J. F., Bressac C., Spitalier J. M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63 (10):1912-1917.
- Newman L.A., Kuerer H.M., Hunt K.K., Kroll S.S., Ames F.C., Ross M.I., Feig B.W., Singletary S.E. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 7:620-626. [AGO]
- Recht A., Hayes D.F., Eberlein T.J., Sadowsky N.L. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: *Diseases of the breast* by JR Harris, ME Lippmann, M Morrow S Hellman. Lippincott Raven Publishers 1996; Philadelphia.
- Schwaibold F., Fowble B. L., Solin L. J., Schultz D. J., Goodman R. L. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (2):299-310.
- Taylor M. E., Perez C. A., Halverson K. J., Kuske R. R., Philpott G. W., Garcia D. M., Mortimer J. E., Myerson R. J., Radford D., Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (4):753-764.
- van Tienhoven G., Voogd A. C., Peterse J. L., Nielsen M., Andersen K. W., Mignolet F., Sylvester R., Fentiman I. S., van der Schueren E., van Zijl K., Blichert-Toft M., Bartelink H., van Dongen J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35 (1):32-38.

---

## **C 2 Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs**

Ist bei Verdacht auf ein Rezidiv nach BET in der Mammographie die Differenzierung zwischen narbiger und karzinomatöser Läsion nicht zu treffen, sollte eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Mamma durchgeführt werden. Nach Mastektomie sollte neben der klinischen Untersuchung die Ultraschalluntersuchung zur Rezidivdiagnostik regelmäßig durchgeführt werden, bei unklaren Befunden gegebenenfalls ergänzend eine MRT. Die histologische Sicherung der Läsion soll in beiden Fällen mittels Stanzbiopsie erfolgen. Ist das Rezidiv histologisch gesichert, sollen eine Mammographie und Sonographie auch der kontralateralen Mamma sowie ein Re-Staging durchgeführt werden. Dieses Re-Staging umfasst mindestens eine Röntgendiagnostik der Lunge, eine Knochenszintigraphie, eine sonographische Leberbeurteilung und muss ggfs. durch weitere bildgebende Verfahren ergänzt werden. Die Komplettierung des Re-Staging ist dadurch begründet, dass vor Therapiebeginn beurteilt werden muss, ob ein kurativer oder lediglich ein palliativer Therapieansatz besteht (Hölzel, D et al. 2001; Veronesi, U et al. 1995).

### **Literatur**

- Hölzel D., Engel L., Schmidt M., Sauer H. Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:10-24.
- Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (1):19-27.

## C 3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

### C 3.1 Lokales (intramammäres) Rezidiv

#### Statement Rez-1

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

**LOE 3b** (Borner, M et al. 1994; Dalberg, K et al. 1998)

Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall, fehlendem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorkontrolle kann in vertretbaren Fällen organerhaltend operiert werden.

**LOE 4, Empfehlungsgrad 0** (Deutsch, M 2002; Haffty, BG et al. 1996; Kurtz, JM et al. 1991; Whelan, T et al. 1994)

Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.

**GCP**

Die Therapie von Lokalrezidiven besteht in der operativen Intervention. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt (Jobsen, JJ et al. 2001). Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv (30 % nach 5 Jahren). Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangssituation – DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorkontrolle – erfolgen. Die höchste lokale Kontrolle wird erzielt, wenn das krankheitsfreie Intervall über 5 Jahre und bei der erneuten brusterhaltenden Operation eindeutig negative Resektionsränder vorliegen (Kurtz, JM et al. 1991). Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Nach erfolgter Strahlentherapie bei initialem brusterhaltendem Vorgehen können in der Rezidivsituation bei erneuter lokaler Exzision ggf. eine wiederholte externe Bestrahlung oder lokale Brachytherapie zur Rezidivreduktion und Vermeidung der Salvage-Mastektomie in Erwägung gezogen werden (Deutsch, M 2002; Maulard, C et al. 1995; Newman, LA et al. 2005; Resch, A et al. 2002).

Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Tumormasse des Rezidivs sowie das Ausgangstumorstadium und Zeitraum zur Metastasierung (Dunst, J et al. 2001; Engel, J

et al. 2003; Feigenberg, SJ et al. 2003; Moran, MS et al. 2002; Perez, CA et al. 2004; Schmoor, C et al. 2000). Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER-2/neu-Onkogenstatus des Rezidivtumors (Borner, M et al. 1994; Dunst, J et al. 2001; Schmoor, C et al. 2000).

Patientinnen sollten über die Möglichkeit eines erneuten brusterhaltenden Vorgehens bei entsprechenden Ausgangsbedingungen informiert und aufgeklärt werden. Dabei weist ein lokales Rezidivgeschehen auf die Biologie der Erkrankung hin und die Vermeidung der Salvage-Mastektomie muss damit nicht zwingend mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einhergehen.

Zur Bestätigung einer Gleichwertigkeit wiederholter brusterhaltender Verfahrensweisen gegenüber der Salvage-Mastektomie sind dringend klinische Studien notwendig (Kuerer, HM et al. 2004).

### C 3.2 Lokalrezidiv nach Mastektomie

#### Statement Rez-2

Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Schmoor, C et al. 2000)

Die Inzidenz von lokalen/lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie mit oder ohne adjuvante Chemotherapie beträgt 10–20 %. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10–30 % multilokal manifestiert (Perez, CA et al. 2004; Taylor, ME et al. 1995). Die komplette Exzision des Tumors ist anzustreben. Kleine Narbenrezidive können durch weite Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden. Bei größeren Brustwandexzisionen können Defektdeckungen mit Hautlappen notwendig werden. Wird eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–60 %. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen ungünstiger Risikofaktoren kann auch nach Rezidivoperation eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein (Aberizk, WJ et al. 1986; van Dongen, JA et al. 1992).

### C 3.3 Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive

#### Statement Rez-3

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

**Empfehlungsgrad A**

Bei isolierten lokoregionalen Rezidiven kommt eine erneute Resektion mit oder ohne Bestrahlung in Betracht. Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die lokale Radiotherapie in diesen Fällen die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann (Newman, LA et al. 2000).

### C 3.4 Medikamentöse Therapie

#### Statement Rez-4

Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht ausreichend belegt.

Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Haffty, BG et al. 1996; Rauschecker, H et al. 2001)

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie kann bei hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt (Feyerabend, T et al. 2001; Sherar, M et al. 1997; van der Zee, J et al. 1999; Vernon, CC et al. 1996; Waeber, M et al. 2003; Yarbro, JW et al. 1999). Bei hormonsensitiven Rezidiven können eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Möglicherweise werden hierdurch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie nach Rezidivresektion ist nicht belegt. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern.

### C 3.5 Strahlentherapie

#### Statement Rez-5

Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie ist indiziert, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–2). Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein.

**LOE 4, Empfehlungsgrad 0** (Aberizk, WJ et al. 1986)

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl.

## Literatur

- Aberizk W. J., Silver B., Henderson I. C., Cady B., Harris J. R. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58 (6):1214-1218.
- Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P., First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10):2071-2077.
- Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L. E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49 (1):69-78.
- Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (3):687-691.
- Dunst J., Steil B., Furch S., Fach A., Lautenschlager C., Diestelhorst A., Lampe D., Kolbl H., Richter C. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177 (10):504-510.
- Engel J., Eckel R., Aydemir U., Aydemir S., Kerr J., Schlesinger-Raab A., Dirschedl P., Holzel D. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (5):1186-1195.
- Feigenberg S.J., Price Mendenhall N., Benda R.K., Morris C.G. Postmastectomy radiotherapy: Patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:716-725.
- Feyerabend T., Wiedemann G. J., Jager B., Vesely H., Mahlmann B., Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (5):1317-1325.
- Haffty B. G., Reiss M., Beinfeld M., Fischer D., Ward B., McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14 (1):52-57.
- Jobsen J. J., van der Palen J., Meerwaldt J. H. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37 (15):1820-1827.
- Kuerer H. M., Arthur D. W., Haffty B. G. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004; 100 (11):2269-2280.
- Kurtz J. M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J. M. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27 (3):240-244.
- Maulard C., Housset M., Brunel P., Delanian S., Taurelle R., Baillet F. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 (4):348-352.
- Moran M. S., Haffty B. G. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002; 8 (2):81-87.
- Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, Ames FC, Ross MI, Singletary SE. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:252-256.
- Newman L. A., Kuerer H. M. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8):1685-1697.
- Perez C.A., Taylor M.E., Bradley J. et al. Breast: stage T1 and T2 tumours. In: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (Hrsg.). Principles and practice of radiation oncology 4.ed. Lippincott, Williams & Wilkins 2004; Philadelphia:1331-1501.
- Rauschecker H., Clarke M., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD002195.
- Resch A., Fellner C., Mock U., Handl-Zeller L., Biber E., Seitz W., Potter R. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy - a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225 (3):713-718.
- Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8):1696-1708.
- Sherar M., Liu F. F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R., Hand J., Vernon C., van Rhoon G., van der Zee J., Gonzalez D. G., van Dijk J., Whaley J., Machin D. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (2):371-380.
- Taylor M. E., Perez C. A., Halverson K. J., Kuske R. R., Philpott G. W., Garcia D. M., Mortimer J. E., Myerson R. J., Radford D., Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (4):753-764.

- van der Zee J., van der Holt B., Rietveld P.J., Helle P.A., Wijnmaalen A.J., van Putten W.L., van Rhoon G.C. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79:483-490.
- van Dongen J. A., Bartelink H., Fentiman I. S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Tong D., Winter J., . Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A (4-5):801-805.
- Vernon C. C., Hand J. W., Field S. B., Machin D., Whaley J. B., van der Zee J., van Putten W. L., van Rhoon G. C., van Dijk J. D., Gonzalez Gonzalez D., Liu F. F., Goodman P., Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (4):731-744.
- Waeber M., Castiglione-Gertsch M., Dietrich D., Thurlimann B., Goldhirsch A., Brunner K. W., Borner M. M. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14 (8):1215-1221.
- Whelan T., Clark R., Roberts R., Levine M., Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30 (1):11-16.
- Yarbro J.W., Page D.L., Fielding L.P., Partridge E.E., Murphy G.P. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer* 1999; 86:2436-2446.

## C 4 Fernmetastasen

### C 4.1 Allgemeine Prinzipien

Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Kenntnisstand eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und/oder Haut betreffen. Patientinnen, deren Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus, einen günstigen Differenzierungsgrad (G1 oder G2) sowie einen negativen HER-2-Status aufwiesen, haben eine vergleichsweise günstige Prognose. Ein rezidivfreies Intervall von mehr als 2 Jahren ist ebenfalls mit einer längeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Bei gleichzeitigem Auftreten von Primärtumor und einer isolierten Fernmetastasierung (M1) kann nach lokaler Sanierung der Fernmetastase eine operative Entfernung des Primärtumors bei Chance auf eine R0-Resektion erwogen werden (Rapiti, E et al. 2006).

#### Statement Met-1

Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Einer Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.

**GCP**

#### Statement Met-2

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

**GCP**

### Statement Met-3

Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollten vor dem Einsatz einer palliativen Therapie erhoben werden:

- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie,
- der HER-2-Status für eine Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib
- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten
- die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien
- der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996)

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden (Fossati, R et al. 1998). Die Patientin ist über die Therapie aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Dem Wunsch der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Maßnahmen, sollte nachgekommen werden. Die Teilnahme an klinischen Studien sollte angestrebt werden. Die Therapiewahl soll krankheitsadaptiert und individualisiert nach dem Alter der Patientin, ihren Beschwerden, evtl. Komorbiditäten, dem Hormonrezeptorstatus, dem Menopausenstatus, dem HER-2-Status, dem Metastasierungsmuster, der Progredienz der Erkrankung und den vorausgegangenen adjuvanten und palliativen Therapien erfolgen. Prädiktive Faktoren sind bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen.

## C 4.2 Diagnostik bei Fernmetastasierung

### C 4.2.1 Skelettmastasen

Mit abnehmender Häufigkeit werden Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen. Als Basisuntersuchung sollte zur Beurteilung der Ausdehnung der Metastasierung eine Skelettszintigraphie erfolgen. Suspekte Herde werden mit weiteren bildgebenden Verfahren (Röntgenuntersuchung, CT, MRT) überprüft, um stabilitätsgefährdete Areale zu erkennen. Mit der MRT und CT gelingen auch Nachweise einer Tumorausbreitung in den Spinalkanal bzw. in die paravertebralen Weichteile.

### C 4.2.2 Lebermetastasierung

Als Basisuntersuchung ist die Leberultraschalluntersuchung ausreichend. Bei unklaren Befunden müssen zusätzlich CT oder MRT eingesetzt werden.

### C 4.2.3 Lungenmetastasen

Als Basisuntersuchung ist die Röntgen-Thorax-Untersuchung in 2 Ebenen ausreichend. Wird eine operative Therapie der Metastase in Betracht gezogen, muss ein Dünnschicht-Spiral-CT der Lunge präoperativ angefertigt werden.

## C 4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

### C 4.3.1 Systemische endokrine Therapie

#### Statement Met-4

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998; Stockler, M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, deren Metastasen Knochen oder Weichteile betreffen, oder auch Patientinnen mit singulären viszeralen Metastasen profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60 % der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10 %. Daher sollte bei negativem Hormonrezeptorstatus nur in Ausnahmefällen eine endokrine Therapie erfolgen. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie kann auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Nach alleiniger adjuvanter Gabe eines Aromatasehemmers oder des adjuvanten Einsatzes von Tamoxifen und eines Aromatasehemmers („switch-“ oder „extended“ Therapie“) gibt es für die weitere hormonelle Therapieabfolge im metastasierten Stadium noch keine genügenden Daten.

**Statement Met-5**

Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:

- der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs
- negativem Hormonrezeptorstatus
- Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie)

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fossati, R et al. 1998; Stockler, M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

**Statement Met-6**

Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Sledge, GW, Jr. et al. 2000)

*C 4.3.2 Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin***Statement Met-7**

Erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung ist bei postmenopausalen Patientinnen nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen oder keiner Hormontherapie der Einsatz eines Aromatasehemmers.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Ellis, MJ et al. 2000; Fossati, R et al. 1998; Hayes, DF et al. 1995; Mouridsen, H et al. 2001; Mouridsen, H et al. 2001)

**Statement Met-8**

Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach antihormoneller Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, hoch dosierten Gestagenen oder der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa dar.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Fossati, R et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003)

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene eingesetzt werden (Gershanovich, M et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003).

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden (Goss, PE et al. 2005). Unter der Therapie mit Aromatasehemmer treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen

weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochenichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.

#### C 4.3.3 Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

##### Statement Met-9

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

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Klijn, JG et al. 2001)

##### Statement Met-10

In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.

**LOE 2c, Empfehlungsgrad 0** (Taylor, CW et al. 1998; von Minckwitz, G et al. 1991)

Der initiale Therapieschritt ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen sollte ein Aromataseinhibitor der dritten Generation eingesetzt werden. Bei erneuter Progression oder Unverträglichkeit eines Aromatasehemmers stellt die Gabe von Fulvestrant eine Alternative dar. Bei weiterer Progression ist dann der Einsatz von Gestagenen gerechtfertigt.

## C 4.4 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

##### Statement Met-11

Vor Durchführung einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.

**GCP**

**Statement Met-12**

Während der Therapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptierter Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progress (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.

**GCP****Statement Met-13**

Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.

**GCP****Statement Met-14**

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.

**LOE 1a Empfehlungsgrad 0** (Fossati, R et al. 1998)

Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998)**Statement Met-15**

Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998)**Statement Met-16**

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

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Feher, O et al. 2002; Vogel, C et al. 1999)

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so sollten diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.

Vor Durchführung sowie während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin untersucht und beurteilt werden. Während der Therapie muss regelmäßig der Grad der Toxizität bestimmt werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte spätestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen angepasst sein. Dosisintensierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel.

#### Statement Met–17

Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens.  
**LOE 1b** (Stadtmauer, EA et al. 2000)

## C 4.5 Gezielte Therapien (targeted therapies)

### C 4.5.1 HER-2-Inhibitoren (*Trastuzumab, Lapatinib*)

#### Statement Met–18

Die Bestimmung des HER-2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER-2-Inhibitoren indiziert. Die Bestimmung kann am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie durchgeführt werden.  
**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (Schaller, G et al. 2001)

**Statement Met-19**

Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Burstein, HJ et al. 2001; Seidman, AD et al. 2001; Slamon, DJ et al. 2001)

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER-2/neu überexprimieren, verlängert Trastuzumab sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit. Für Lapatinib liegen derzeit noch keine entsprechenden Daten vor.

Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER-2/neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist als Monotherapie (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen) wie auch in Kombination mit Paclitaxel (First-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen. Kardiale Nebenwirkungen treten insbesondere in Kombination mit einer Adriamycin-haltigen Chemotherapie auf und werden bei 14 % der behandelten Patientinnen beobachtet (Slamon, DJ et al. 2001).

Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar (Geyer, CE et al. 2006).

Die Bestimmung des HER-2/neu-Onkogenstatus kann am Primärtumor durchgeführt werden. Bei der Bestimmung des HER-2-Status als Voraussetzung für die Anti-HER-2-Therapie sollte nach aktuellem Stand wie folgt vorgegangen werden (Wolff, AC et al. 2007):

- Standardisierte immunhistologische Bestimmung der HER-2/neu-Überexpression (z. B. Hercep-Test® (DAKO) einschließlich der Auswertungskriterien exakt nach Angaben des Herstellers).
- Bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall ist die Durchführung einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation nicht notwendig.

Bei schwach positivem Reaktionsausfall (2+) sollte zusätzlich eine FISH-Untersuchung zur Frage einer Genamplifikation in Labors mit entsprechender Expertise durchgeführt werden; zur Sicherstellung der Validität der Testmethoden Verwendung standardisierter Sondenkits (Inform®, Ventana; PathVysion®, Vysis).

**Statement Met-20**

Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.

**GCP**

### C 4.5.2 *Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)*

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

#### Statement Met–21

Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden.

**GCP**

## C 4.6 **Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen**

### C 4.6.1 *Indikationen zur Strahlentherapie*

#### Statement Met–22

Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:

- lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)
- pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht resezierende Verfahren angewendet wurden

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Hoskin, PJ et al. 2001; Roos, DE et al. 2000; Steenland, E et al. 1999)

Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive Therapie zur Schmerzkontrolle, zur Mobilitäts- und Funktionsverbesserung, zur lokalen Stabilisierung bzw. Minderung der Frakturgefahr bei Knochenmetastasen. Eine einmalige Bestrahlung mit 8 Gy oder eine Kurzzeitbestrahlung, z. B. mit Applikation von 5 × 4 Gy, führt in den meisten Fällen zur Schmerzlinderung. Bei pathologischen Frakturen und nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen kann ebenfalls eine Strahlentherapie erforderlich sein. Als Standardregime werden 30 Gy in 10 Fraktionen in Einzeldosen von 3 Gy bei 5 Bestrahlungsfractionen pro Woche eingestrahlt. Bei Solitärmetastasen können auch höhere Dosen zur langfristigen Stabilisierung eingesetzt werden.

Nach 2–3 Monaten ist bei etwa 2/3 der osteolytischen Metastasen mit einer Rekalzifizierung zu rechnen.

#### C 4.6.2 Operative Therapie

##### Statement Met–23

Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung, zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität sowie der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.

**LOE 1c, Empfehlungsgrad B** (Ali, SM et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

##### Statement Met–24

Indikationen zur operativen Therapie sind:

- pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums)
- instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)
- drohende Frakturen der unteren Extremitäten

**LOE 1c, Empfehlungsgrad B** (Ali, SM et al. 2003; Brown et al. 2003; Clohisy, DR 2003; Fourney et al. 2003; Kelly, CM et al. 2003; Koizumi, M et al. 2003; Walker, MP et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

Die operative Therapie von Knochenmetastasen dient der Wiederherstellung oder dem Erhalt von Funktion und Stabilität. Sie sollte bei pathologischen Frakturen im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums, bei instabilen pathologischen Wirbelkörperfrakturen, bei drohenden Frakturen der unteren Extremitäten sowie einer progredienten spinalen oder radikulären Kompression durchgeführt werden. Das Operationsprinzip besteht in der Metastasenresektion mit osteosynthetischer Stabilisierung. Bei gelenknaher Lokalisation kann ein kompletter Gelenkersatz erfolgen.

#### C 4.6.3 Bisphosphonate

##### Statement Met–25

Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortheraieinduzierte manifeste Osteoporose.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Conte, PF et al. 1996; Hortobagyi, GN et al. 1998; O'Rourke, N et al. 1995; Rosen, LS et al. 2001; Theriault, RL et al. 1999)

Bei einer Hyperkalzämie infolge einer ossären Metastasierung sind Bisphosphonate die Therapie der ersten Wahl. Die Therapie mit Bisphosphonaten sollte nach Überwinden der hyperkalzämischen Krise fortgeführt werden.

Bisphosphonate sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung. Dadurch können das Auftreten neuer ossärer Läsionen und die Progression vorhandener Metastasen verzögert werden. Auch metastasenbedingte Knochenschmerzen lassen sich durch Bisphosphonate lindern. Die Indikation zu lokalen Therapiemaßnahmen bleibt unberührt.

Bisphosphonate können auch bei einer tumortherapieinduzierten Osteoporose angewendet werden.

Bisphosphonate können in wenigen Fällen zur Entstehung von Kiefernekrosen führen. Der Pathomechanismus ist derzeit nicht geklärt. Vor Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie und unter der Behandlung ist deshalb die Zuziehung eines Zahnarztes oder Kieferorthopäden zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Erkennung von Kiefernekrosen erforderlich (Mignogna, MD et al. 2006). Die Empfehlungen der DGZMK sollten beachtet werden (<http://www.zm-online.de>).

#### C 4.6.4 *Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen*

##### **Statement Met–26**

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad 0** (Alderson, PO et al. 1983; Antoniades, J et al. 1993; Kondziolka, D et al. 1999)

##### **Statement Met–27**

Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50–70 %, bei Paresen in 30–40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40–50 % erreicht.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Kondziolka, D et al. 1999)

Eine isolierte Hirnmetastase soll, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung („Radiochirurgie“ (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT)) behandelt werden. Operation und Radiochirurgie sind hinsichtlich lokaler Effektivität gleichwertige Verfahren. Die RC bietet gegenüber der operativen Therapie den Vorteil, dass sie auch bei inoperabler Metastasenlokalisation und mit geringerem Komplikationsrisiko einzusetzen ist. Beide Verfahren verbessern die lokale Kontrolle gegen-

über konventionellen Bestrahlungstechniken. Eine perkutane Bestrahlung des gesamten Hirnschädels verbessert zusätzlich die Ergebnisse der lokal ausgerichteten Therapiemaßnahmen (Kondziolka, D et al. 1999).

Bei multiplen Hirnmetastasen ist eine Ganzhirnbestrahlung ggf. mit begleitender Kortikoidtherapie indiziert, um voranschreitende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50–70 %, bei Paresen in 30–40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40–50 % erreicht (Lagerwaard FJ et al. 1999). Bei neuerlicher Progression kann in Einzelfällen eine stereotaktische Bestrahlung indiziert sein. Bei Befall der Meningen kann eine intrathekale Chemotherapie indiziert sein.

Bei HER-2-positiven Tumoren, bei denen sich Hirnmetastasen unter einer Trastuzumab-Therapie entwickelt haben, ist bei geringer klinischer Symptomatik und engmaschiger Überwachung ein Behandlungsversuch mit Lapatinib, ggf. in Kombination mit Capecitabin, zu erwägen. (Geyer, CE et al. 2007; Lin, NU et al. 2007).

## C 4.7 Spezielle Behandlungen viszeraler Fernmetastasen

### Statement Met-28

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

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen; bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Bathe, OF et al. 1999; Vogl, TJ et al. 1999)

#### C 4.7.1 Lebermetastasen

Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen. Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden. Nach der operativen Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Voraussetzung für die lokale Lebermetastasen-Therapie ist der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen sowie von einem Lokal-/lokoregionalen Rezidiv und Zweitkarzinomen. Die Metastase sollte frühestens ein Jahr nach Primärbehandlung aufgetreten sein.

#### C 4.7.2 Lungenmetastasen

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

### C 4.7.3 Maligner Pleuraerguss

#### Statement Met-29

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

**LOE 2b, Empfehlungsgrad 0** (Cardillo, G et al. 2002)

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum). Die Therapie des Pleuraergusses mit Mitoxantron ist nicht eindeutig belegt.

### C 4.7.4 Haut- und Weichteilmetastasen

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

## Literatur

- Alderson P. O., Adams D. F., McNeil B. J., Sanders R., Siegelman S. S., Finberg H. J., Hessel S. J., Abrams H. L. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149 (1):225-230.
- Ali S. M., Harvey H. A., Lipton A. Metastatic breast cancer: overview of treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415 (suppl):S132-S137.
- Andersson M., Madsen E. L., Overgaard M., Rose C., Dombernowsky P., Mouridsen H. T. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer—a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer* 1999; 35 (1):39-46.
- Antoniades J, Chen C, Gabuzda TG, et al. Stage II carcinoma of the breast treated in sequence by surgery, chemotherapy and irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:83.
- Bathe O. F., Kaklamanos I. G., Moffat F. L., Boggs J., Franceschi D., Livingstone A. S. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8 (1):35-42.
- Brown, J. E., Coleman, R. E. Metastatic Bone Disease: Developing Strategies to Optimize Management. *Am J Cancer* 2003; 2 (4):269-281.
- Burstein H. J., Kuter I., Campos S. M., Gelman R. S., Tribou L., Parker L. M., Manola J., Younger J., Matulonis U., Bunnell C. A., Partridge A. H., Richardson P. G., Clarke K., Shulman L. N., Winer E. P. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10):2722-2730.
- Cardillo G., Facciolo F., Carbone L., Regal M., Corzani F., Ricci A., Di Martino M., Martelli M. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21 (2):302-305.
- Cheung K. L., Willsher P. C., Pinder S. E., Ellis I. O., Elston C. W., Nicholson R. I., Blamey R. W., Robertson J. F. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45 (3):219-224.
- Clohisy D. R. Metastatic bone disease: future directions. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415 (suppl):S95-S99.
- Conte P. F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D., Bonnetterre J., Francini G., Ford J. M. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from

- a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (9):2552-2559.
- Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2000;749-797.
- Feher O, Vadovka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval D, von Minckwitz G, Jungnelius U. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). 2002; EBCC, Barcelona.
- Fossati R., Confalonieri C., Torri V., Ghislandi E., Penna A., Pistotti V., Tinazzi A., Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10):3439-3460.
- Fourney, Daryl R MD, Gokaslan, Ziya L MD. Thoracolumbar spine: surgical treatment of metastatic disease. *Current Opinion in Orthopedics* 2003; 14 (3):144-152.
- Gershanovich M., Chaudri H. A., Campos D., Lurie H., Bonaventura A., Jeffrey M., Buzzi F., Bodrogi I., Ludwig H., Reichardt P., O'Higgins N., Romieu G., Friederich P., Lassus M. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998; 9 (6):639-645.
- Geyer C. E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C. G., Pienkowski T., Jagiello-Gruszfeld A., Crown J., Chan A., Kaufman B., Skarlos D., Campone M., Davidson N., Berger M., Oliva C., Rubin S. D., Stein S., Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26):2733-2743.
- Geyer, C. E., Martin, A., Newstat, B., Casey, M. A., Berger, M. S., Oliva, C. R., Rubin, S. D., Stein, S., Cameron, D. Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. *J Clin Oncol* 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25 (No. 18S (June 20 suppl.)):1035.
- Goss P. E., Ingle J. N., Martino S., Robert N. J., Muss H. B., Piccart M. J., Castiglione M., Tu D., Shepherd L. E., Pritchard K. I., Livingston R. B., Davidson N. E., Norton L., Perez E. A., Abrams J. S., Cameron D. A., Palmer M. J., Pater J. L. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
- Hayes D. F., Henderson I. C., Shapiro C. L. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22 (2 suppl 5):5-19.
- Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (5 suppl 11):1-5.
- Hortobagyi G. N., Theriault R. L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J. F., Seaman J. J., Knight R. D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D. J. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6):2038-2044.
- Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, Bentzen S. Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control: Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. *Clin Oncol* 2001; 13:88-90.
- Kelly C. M., Wilkins R. M., Eckardt J. J., Ward W. G. Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (415 suppl):S219-S229.
- Klijn J. G., Blamey R. W., Boccardo F., Tominaga T., Duchateau L., Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2):343-353.
- Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14 (8):1234-1240.
- Kondziolka D., Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-434.
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:795-803.
- Lin, N. U., Dieras, V., Paul, D., Lossignol, D., Christodoulou, C., Laessig, D., Roche, H., Zembryki, D., Oliva, C. R., Winer, E. P., and EGF105084 Study Group. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *J Clin Oncol* 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25 (No. 18S (June suppl.)):1012.
- Mignogna M. D., Fedele S., Lo Russo L., Ciccarelli R., Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (9):1475-1477.

- Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69.
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Janicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J. A., Staffler B., Chaudri-Ross H. A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10):2596-2606.
- O'Rourke N., McCloskey E., Houghton F., Huss H., Kanis J. A. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4):929-934.
- Rapiti E., Verkooijen H. M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sappino A. P., Chappuis P. O., Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18):2743-2749.
- Robertson J. F., Osborne C. K., Howell A., Jones S. E., Mauriac L., Ellis M., Kleeberg U. R., Come S. E., Vergote I., Gertler S., Buzdar A., Webster A., Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98 (2):229-238.
- Roos D. E., O'Brien P. C., Smith J. G., Spry N. A., Hoskin P. J., Burmeister B. H., Turner S. L., Bernshaw D. M. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (4):975-981.
- Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., Howell A., Belch A., Mackey J., Apffelstaedt J., Hussein M., Coleman R. E., Reitsma D. J., Seaman J. J., Chen B. L., Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7 (5):377-387.
- Schaller G., Evers K., Papadopoulos S., Ebert A., Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann Oncol* 2001; 12 (suppl 1):S97-100.
- Seidman A. D., Fournier M. N., Esteva F. J., Tan L., Kaptain S., Bach A., Panageas K. S., Arroyo C., Valero V., Currie V., Gilewski T., Theodoulou M., Moynahan M. E., Moasser M., Sklarin N., Dickler M., D'Andrea G., Cristofanilli M., Rivera E., Hortobagyi G. N., Norton L., Hudis C. A. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10):2587-2595.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
- Sledge G. W., Jr., Hu P., Falkson G., Tormey D., Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (2):262-266.
- Stadtmaier E. A., O'Neill A., Goldstein L. J., Crilley P. A., Mangan K. F., Ingle J. N., Brodsky I., Martino S., Lazarus H. M., Erban J. K., Sickles C., Glick J. H. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (15):1069-1076.
- Steenland E., Leer J. W., van Houwelingen H., Post W. J., van den Hout W. B., Kievit J., de Haes H., Martijn H., Oei B., Vonk E., Steen-Banasik E., Wiggenraad R. G., Hoogenhout J., Warlam-Rodenhuis C., van Tienhoven G., Wanders R., Pomp J., van Reijn M., van Mierlo, I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52 (2):101-109.
- Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ. The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. *Woolloomooloo 1997; NHMRC National Breast Cancer Centre.*
- Stockler M., Wilcken N. R., Ghersi D., Simes R. J. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (3):151-168.
- Taylor C. W., Green S., Dalton W. S., Martino S., Rector D., Ingle J. N., Robert N. J., Budd G. T., Paradelo J. C., Natale R. B., Bearden J. D., Mailliard J. A., Osborne C. K. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3):994-999.
- Theriault R. L., Lipton A., Hortobagyi G. N., Leff R., Gluck S., Stewart J. F., Costello S., Kennedy I., Simeone J., Seaman J. J., Knight R. D., Mellars K., Heffernan M., Reitsma D. J. Pamidronate reduces skeletal morbidity in

- women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3):846-854.
- Vogel C., O'Rourke M., Winer E., Hochster H., Chang A., Adamkiewicz B., White R., McGuirt C. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999; 10 (4):397-402.
- Vogl T. J., Muller P. K., Mack M. G., Straub R., Engelmann K., Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9 (4):675-684.
- von Minckwitz G, M Kaufmann, D Möhrle, H Schmid, G Bastert. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 1991; 250:258-260.
- Walker M. P., Yaszemski M. J., Kim C. W., Talac R., Currier B. L. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415 (suppl):S165-S175.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1):118-145.
- Wunder J. S., Ferguson P. C., Griffin A. M., Pressman A., Bell R. S. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415 (suppl):S187-S197.

## **Abschnitt D**

### **Behandlung, Betreuung, Begleitung**

## **D 1 Generelles Konzept**

Die Begriffe „Nachsorge“ und „Therapiebegleitung“ (ehemaliges Kapitel 9 aus dem Abschnitt lokoregionär begrenzte Primärerkrankung, Kapitel 3 Rehabilitation beziehungsweise Kapitel 4 Psychosoziale Maßnahmen aus dem Abschnitt Allgemeine Leitlinien) müssen aufgrund der in den letzten Jahren deutlichen Weiterentwicklung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neu definiert und strukturiert werden. Der Beginn der Nachsorge bezog sich bis dato auf den Abschluss der Primärbehandlung (gegebenenfalls spätestens 6 Monate nach Operation). Die Definition dieses Zeitraums hat sich durch die Einführung der neoadjuvanten Therapien, der adjuvanten Langzeittherapien mit Antikörpern und (Anti-)Hormonen und die modifizierten Formen der Strahlentherapie verändert. Somit müssen Inhalte und Zeitvorgaben des Begriffs „Nachsorge“ angepasst werden. Darüber hinaus gibt es Überschneidungen zwischen den verschiedenen Themenbereichen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Versorgungskette der Patientinnen mit Mammakarzinom vorliegen.

Das neue Kapitel „Behandlung, Betreuung und Begleitung“ umfasst deshalb auch die psychosozialen Aspekte und Psychoonkologie (ehemals C 4) und die Supportivtherapien (neues Einzelkapitel). Beide Kapitel betreffen thematisch Behandlungssituationen, die bereits im Rahmen der Primärbehandlung beginnen, die aber auch nahtlos in die Langzeitunterstützung übergehen. Das Kapitel Rehabilitation (ehemals C 3) umfasst den Zeitraum, der sich an den Abschluss der primären lokalen Therapie anfügt. Dieser Zeitpunkt ist zumeist der Abschluss der Primärbehandlung mittels Operation (auch nach vorhergehender neoadjuvanter Chemotherapie) oder Radiotherapie (auch nach zuvor durchgeführter adjuvanter Chemotherapie).

Im Anschluss an den Abschluss der primären lokalen Therapie, insbesondere die abgeschlossene Radiotherapie, schließt sich dann die neu zu definierende Nachsorge (ehemals A 9) mit Fokussierung auf die möglichst frühe Erkennung lokoregionaler beziehungsweise intramammärer Rezidive, des kontralateralen Mammakarzinoms, die gezielte Suche nach Metastasen bei Beschwerden oder begründetem Verdacht sowie die Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen und Spätfolgen der Primär- und der Langzeittherapien an.

Letzter Abschnitt in diesem neu strukturierten Abschnitt ist die Palliativmedizin, auf die aufgrund der zunehmenden Bedeutung eingegangen wird.

Die Aufgabenstellungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte haben sich durch die zunehmende Komplexität der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten beziehungsweise der Zeiträume verändert. Studien aus prospektiven randomisierten Studien in Bezug auf Einzelaspekte wie Nebenwirkungen, Langzeittoxizitäten oder den Einsatz supportiver Maßnahmen sind zwar vorhanden, die Definition der Untersuchungen sowohl was das Intervall als auch die Art der Untersuchungen betrifft, sind aber studienspezifisch definiert. Zusammenfassende Gesamtdaten aus prospektiven randomisierten Studien für die entsprechenden evidenzbasierten Handlungsempfehlungen im Rahmen dieses veränderten Aufgabenspektrums liegen nicht vor. Eine Verallgemeinerung für den klinischen Alltag kann deshalb nur nach einer Bewertung der Studiendaten und Zusammenführung einzelner Aspekte erfolgen. Hierbei muss auch berücksich-

tigt werden, dass seit 2004 keine neue prospektiv randomisierte Studie zur Testung neuer Methoden beziehungsweise Zeitintervalle in Bezug auf die Diagnostik des lokoregionalen Rezidives beziehungsweise von Fernmetastasen publiziert worden ist. Durch kurzfristige, fast jährliche Variationen der Therapieempfehlungen ist deshalb die Veränderung der Empfehlungen zu den Intervallen und der Art der Diagnostik nicht möglich. Prospektive randomisierte Studien, die dieses testen sollen, sind derzeit aufgrund der heterogenen Probleme nicht initiiert, sodass sich die Datenlage hierzu in naher Zukunft nicht verbessern wird.

## D 2 Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie

### D 2.1 Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene Fachdisziplin, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der Patienten umzusetzen (Holland, JC 2002; Sellschopp A, et al. 2002; Weis, J et al. 2000). Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom. Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen, die im Folgenden psychoonkologische Fachkraft genannt werden. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden (Koch, U et al. 1998; NHMRC 1999; NHMRC 2003)

#### Statement Psych-1

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Edwards, AG et al. 2004; Sheard, T et al. 1999)

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.

**GCP** (Luker, KA et al. 1996; Street, RL, Jr. et al. 1995)

### D 2.2 Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung (Burish, TG et al. 1991; Burton MV et al. 1995;

Flam, B et al. 1989; Hathaway, D 1986; Johnston, M et al. 1993; Leinster SJ et al. 1989; Meyer, TJ et al. 1995), eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung (Hall, A et al. 1996; Jenkins, PL et al. 1991; Pinder, KL et al. 1993) sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen (Devine, EC et al. 1995; McArdle, JM et al. 1996). Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen (Christ, GH et al. 1993; Nelson, DV et al. 1994).

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

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben (Devine, EC et al. 1995; Sheard, T et al. 1999)
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen (Devine, EC et al. 1995; Sheard, T et al. 1999)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status (Edwards, AG et al. 2004)
- Körperbild (Burke, S et al. 1998; Maguire, P et al. 1980; Schover, LR et al. 1995)
- Selbstkonzept
- soziale Beziehungen, Kommunikation (Dowsett, SM et al. 2000; Kissane, DW et al. 1994; Pistrang, N et al. 1995)
- Sexualität (Burke, S et al. 1998; Burton, MV et al. 1995; Maguire, P et al. 1980; Schover, LR et al. 1995)
- Fatigue (Graydon, JE 1994; Knobf, MT 1986; Turner, J et al. 1998)
- Schmerzen (Fields, HI 1995; Loscalzo, M 1996; Spiegel, D et al. 1983)
- Behandlungcompliance
- neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit) (Poppelreuter, M et al. 2006)

## Statement Psych-2

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten im Bedarfsfall frühestmöglich angeboten werden. Zur Bedarfsfeststellung können neben dem klinischen Urteilsbild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen oder das Distress Thermometer hilfreich sein.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Edwards, AG et al. 2004; Weis, J et al. 2006)

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

- supportive Einzelgespräche (Devine, EC et al. 1995; Forester, B et al. 1985; Ley, P et al. 1992; Meyer, TJ et al. 1995; Moorey, S et al. 1994)

- Krisenintervention (Burton, MV et al. 1995)
- Patientenschulung, psychoedukative Gruppenintervention (Devine, EC et al. 1995; Forester, B et al. 1985; Heinrich, RL et al. 1985; Kissane, DW et al. 1997; Spiegel, D et al. 1981)
- symptomorientierte Verfahren (Entspannung, Imagination) (Bindemann, S et al. 1991; Cimprich, B 1993; Edgar, L et al. 1992),
- neuropsychologisches Training (Poppelreuter, M et al. 2006)
- künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie) (Weiss, MC et al. 1992)
- Paar- und Familiengespräche, Sexualberatung (Burke, S et al. 1998; Devine, EC et al. 1995; Meyer, TJ et al. 1995; Whitman, HH et al. 1989)
- Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge (NHMRC 1994)
- sozialrechtliche Beratung
- Sterbebegleitung (Kellehear, A 1990)

Sofern psychische Störungen auftreten, sollte eine psychoonkologisch-psychotherapeutische Behandlung von approbierten ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten durchgeführt werden.

### Statement Psych-3

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

**GCP**

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen. Für die Erfassung der Lebensqualität können neben dem ärztlichen Gespräch auch strukturierte und standardisierte Fragebögen (wie bspw. der EORTC QIQ C30 oder FACT G) (Aarons, NK et al. 1993; Cella, DF et al. 1993) eingesetzt werden (Albert, US et al. 2002; Coates, A et al. 1997; Koller, M et al. 2002). Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patienten in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden. Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden (Cella, DF et al. 1993). Randomisierte Studien zum Einsatz von Lebensqualitätsinstrumenten in der Routineversorgung liegen vor (Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004).

### Statement Psych-4

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

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004)

## Literatur

- Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5):365-376.
- Albert U. S., Koller M., Lorenz W., Kopp I., Heitmann C., Stinner B., Rothmund M., Schulz K. D. Quality of life profile: from measurement to clinical application. *Breast* 2002; 11 (4):324-334.
- Bindemann S., Soukop M., Kaye S. B. Randomised controlled study of relaxation training. *Eur J Cancer* 1991; 27 (2):170-174.
- Burish T. G., Snyder S. L., Jenkins R. A. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59 (4):518-525.
- Burke S., Kissane D.W. Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998. [NHMRC]
- Burton M.V., Parker R.W., Farrell A. et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psycho-Oncology* 1995; 4:1-19. [NHMRC]
- Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S. B., Winicour P., Brannon J. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11 (3):570-579.
- Christ G. H., Siegel K., Freund B., Langosch D., Hendersen S., Sperber D., Weinstein L. Impact of parental terminal cancer on latency-age children. *Am J Orthopsychiatry* 1993; 63 (3):417-425.
- Cimprich B. Development of an intervention to restore attention in cancer patients. *Cancer Nurs* 1993; 16 (2):83-92.
- Coates A., Porzolt F., Osoba D. Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. *Eur J Cancer* 1997; 33 (7):1025-1030.
- Devine E. C., Westlake S. K. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22 (9):1369-1381.
- Dowsett S. M., Saul J. L., Butow P. N., Dunn S. M., Boyer M. J., Findlow R., Dunsmore J. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology* 2000; 9 (2):147-156.
- Edgar L., Rosberger Z., Nowlis D. Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention. *Cancer* 1992; 69 (3):817-828.
- Edwards A. G., Hailey S., Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD004253.
- Fields H.I. Core curriculum for professional education in pain Seattle. IASP press 1995. [NHMRC]
- Flam B., Spice-Cherry P., Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Educ Couns* 1989; 14 (2):115-126.
- Forester B., Kornfeld D. S., Fleiss J. L. Psychotherapy during radiotherapy: effects on emotional and physical distress. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (1):22-27.
- Graydon J. E. Women with breast cancer: their quality of life following a course of radiation therapy. *J Adv Nurs* 1994; 19 (4):617-622.
- Hall A., Fallowfield L.J., A'Hern R. When breast cancer recurs: a 3 year prospective study of Psychological morbidity. *Breast* 1996; 2 (3):197-203. [DKG-N]
- Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986; 35 (5):269-275.
- Heinrich R.L., Schlag C.C. Stress and activity management: group treatment for cancer patients and spouses. *J Counsel Clin Psychol* 1985; 53 (4):439-446. [DKG-N]
- Holland J. C. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med* 2002; 64 (2):206-221.
- Jenkins P. L., May V. E., Hughes L. E. Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21 (2):149-155.
- Johnston M., Voegele C. Benefits of psychological preparation for surgery: A meta-analysis. *Ann Behavioral Med* 1993; 15:245-256. [DKG-N]
- Kellehear A. *Dying of Cancer: the Final Year of Life*. New York. Harwood Academic Publishers 1990. [NHMRC]
- Kissane D. W., Bloch S. Family grief. *Br J Psychiatry* 1994; 164 (6):728-740.
- Kissane D. W., Bloch S., Miach P., Smith G. C., Seddon A., Keks N. Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer - techniques and themes. *Psychooncology* 1997; 6 (1):25-33.
- Knobf M. T. Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4 (5):678-684.

- Koch U., Weis J. (Hrsg.). Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Der Förderschwerpunkt „Rehabilitation von Krebskranken. Schattauer: Stuttgart 1998. [DKG-N]
- Koller M., Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 95: 481-488
- Leinster S.J., Ashcroft J.J., Slade P.D. et al. Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7 (1/2):179-192. [DKG-N]
- Ley P., Llewelyn S. Improving patients understanding, recall, satisfaction and compliance. In: Broom A, Llewelyn S. *Health Psychology Process and Applications*. London. Chapman and Hall 1992. [DKG-N]
- Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (1):139-155.
- Luker K. A., Beaver K., Leinster S. J., Owens R. G. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs* 1996; 23 (3):487-495.
- Maguire P., Tait A., Brooke M., Thomas C., Sellwood R. Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *BMJ* 1980; 281 (6253):1454-1456.
- McArdle J. M., George W. D., McArdle C. S., Smith D. C., Moodie A. R., Hughson A. V., Murray G. D. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ* 1996; 312 (7034):813-816.
- Meyer T. J., Mark M. M. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14 (2):101-108.
- Moorey S, Greer S, Watson M, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psycho- Oncology* 1994; 3:39-46. [NHMRC]
- Nelson DV, Friedman LC, Baer PE, et al. Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer. *J Behav Med* 1994; 17 (2):127-141. [DKG-N]
- NHMRC. What do Women Say About Treatment for Breast Cancer? A Review of the Consumer Literature conducted for the Women's Perspectives Sub-Group of the National Health and Medical. Research Council Working Party on the Treatment of Diagnosed Breast Cancer. NHMRC National Health and Medical Research Council, 1994. [DKG-N]
- NHMRC. Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer. NHMRC National Health and Medical Research Council, 1999.
- NHMRC. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. NHMRC National Health and Medical Research Council, 2003.
- Pinder K. L., Ramirez A. J., Black M. E., Richards M. A., Gregory W. M., Rubens R. D. Psychiatric disorder in patients with advanced breast cancer: prevalence and associated factors. *Eur J Cancer* 1993; 29A (4):524-527.
- Pistrang N., Barker C. The partner relationship in psychological response to breast cancer. *Soc Sci Med* 1995; 40 (6):789-797.
- Poppelreuter M., Weis J., Schmid J., Bartsch H. H. Neuropsychologische Folgestörungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms. *Forschungsstand und Implikationen für die Praxis. Onkologe* 2006; 12:27-35.
- Schover L. R., Yetman R. J., Tuason L. J., Meisler E., Esselstyn C. B., Hermann R. E., Grundfest-Broniatowski S., Dowden R. V. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer* 1995; 75 (1):54-64.
- Sellschopp A, et al. *Manual Psychoonkologie*. Zuckschwerdt Verlag 2002.
- Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999; 80 (11):1770-1780.
- Spiegel D., Bloom J. R. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 1983; 52 (2):341-345.
- Spiegel D., Bloom J. R., Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38 (5):527-533.
- Street R. L., Jr., Voigt B., Geyer C., Jr., Manning T., Swanson G. P. Increasing patient involvement in choosing treatment for early breast cancer. *Cancer* 1995; 76 (11):2275-2285.
- Turner J, Wooding S, Neil C. Psychosocial impact of breast cancer: A review of the literature 1986-1996. Sydney: NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998; A review of the literature 1986-1996. [NHMRC]
- Velikova G., Booth L., Smith A. B., Brown P. M., Lynch P., Brown J. M., Selby P. J. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (4):714-724.
- Velikova G., Wright E. P., Smith A. B., Cull A., Gould A., Forman D., Perren T., Stead M., Brown J., Selby P. J. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3):998-1007.

- Weis J., Blettner G., Schwarz R. Psychoonkologische Versorgung in Deutschland. Qualität und Quantität. *Z Psycho-som Med Psychother* 2000; 46, 1:4-17. [DKG-N]
- Weis J., Domann U. Interventionen in der Rehabilitation von Mammakarzinompatientinnen. Eine methodenkritische Übersicht zum Forschungsstand. *Rehabilitation* 2006; 3:129-142.
- Weiss M. C., Fowble B. L., Solin L. J., Yeh I. T., Schultz D. J. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (5):941-947.
- Whitman H. H., Gustafson J. P. Group therapy for families facing a cancer crisis. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16 (4):539-543.

## **D 3 Supportivtherapie**

### **D 3.1 Definition**

Unter Supportivtherapie versteht man unterstützende Maßnahmen, die die Sicherheit und Verträglichkeit zytostatischer Chemotherapien und anderer medikamentöser Maßnahmen, operativer Eingriffe oder einer Radiotherapie zur Behandlung der malignen Grunderkrankung optimieren. Supportive Maßnahmen gehören unverzichtbar zum onkologischen Behandlungskonzept zur Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie. Ein wesentliches Ziel der Supportivtherapie ist, die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten oder zu verbessern.

### **D 3.2 Bedeutung und Quantifizierung von Nebenwirkungen**

Bei Begleiterscheinungen zytostatischer Therapien ist zwischen objektiv messbarer Schädigung einerseits und subjektiv empfundener Beeinträchtigung andererseits zu unterscheiden. Diese Effekte werden von Ärzten und Patientinnen oft unterschiedlich bewertet – so werden etwa Nausea und Alopezie von der Patientin als sehr belastend erlebt, während das Augenmerk des Arztes eher auf objektiv messbare und unter Umständen vital gefährdende Organtoxizitäten (z. B. Myelosuppression) gerichtet ist.

Zur besseren Verständigung und Dokumentation empfiehlt sich die Angabe des Schweregrads unerwünschter Wirkungen nach einer allgemein akzeptierten Einteilung, z. B. nach den Common Toxicity Criteria of Adverse Events des amerikanischen National Cancer Institute (NCI-CTCAE, derzeit gültige Version 3.0) oder den Toxizitätsskalen der WHO.

### **D 3.3 Grundsätze der Supportivtherapie**

Grundsätzlich sollen vorhersehbar problematische Toxizitäten antizipiert und nach Möglichkeit primär vermieden werden. Individuelle Situation und Komorbidität der Patientinnen müssen bei der Auswahl und Dosierung der medikamentösen Krebstherapie immer berücksichtigt werden. Bei nicht zu umgehenden Nebenwirkungen ist eine Prophylaxe in aller Regel vorteilhafter als eine Behandlung der bereits manifesten Toxizität. In praxi sollten daher vor Beginn der zytostatischen Behandlung Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Nebenwirkungen systematisch erfasst und das Therapieprotokoll entsprechend angepasst werden.

Die Patientin sollte frühzeitig und ausführlich über zu erwartende Nebenwirkungen, allgemeine Maßnahmen zu ihrer Vermeidung und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden, ggf. sollte vorbeugend eine Bedarfsmedikation verordnet werden. Die medikamentöse Pro-

phylaxe von Übelkeit und Erbrechen sowie die Vermeidung der Neutropenie bei bestimmten Chemotherapien sind heute onkologischer Standard, der entsprechend den unten aufgeführten aktuellen Leitlinien eingehalten werden soll.

Im Therapieverlauf müssen unerwünschte Wirkungen gezielt abgefragt und dokumentiert werden, um entsprechend mit Modifikationen des Behandlungsprotokolls (z. B. Dosisreduktion) oder Zusatzmaßnahmen reagieren zu können.

### D 3.4 Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Durch Chemotherapie induzierte Nausea und Vomitus gehören zu den belastendsten Nebenwirkungen der zytostatischen Behandlung, wobei mit einer modernen antiemetischen Prophylaxe in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Erbrechen effektiv verhindert werden kann. Problematischer ist die oft subjektiv noch immer beeinträchtigende Übelkeit.

Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die durch Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen werden können, ist eine essenzielle supportive Maßnahme in der Onkologie. Wegen der Gefahr eines antizipatorischen Erbrechens muss die Antiemese während einer Tumorbehandlung stets als Prophylaxe erfolgen. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) haben Leitlinien zur Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen entwickelt, die im Folgenden kurz dargestellt sind (Tab. II) (ASCO 2006; Kris, MG et al. 2006; The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2006).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Zytostatika.

*Tabelle I.* Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten Zytostatika.

Hoch: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen > 90 %	
Cisplatin	Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )
Moderat: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 30–90 %	
Carboplatin	Ifosfamid
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Cyclophosphamid, per os	Oxaliplatin
Daunorubicin	Temozolomid
Doxorubicin	Vinorelbin p. o.
Epirubicin	
Gering: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 10–30 %	
Capecitabin	Mitomycin C
Docetaxel	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
5-Fluorouracil	Paclitaxel
Gemcitabin	Pemetrexed
Liposomales Doxorubicin	Topotecan
Methotrexat (> 100 mg/m <sup>2</sup> )	Trastuzumab
Minimal: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen < 10 %	
Bevacizumab	Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> ) oder p. o.
Erlotinib	Vindesin
Gefitinib	Vinorelbin
Hormone	

Tabelle I zeigt das emetogene Potenzial der einzelnen Chemotherapeutika. Das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial bestimmt die Einordnung in die Gruppe „hoch, moderat, gering oder minimal“. Durch weitere Zytostatika, z. B. in der Kombinations-Chemotherapie, ist kein additiver Effekt auf das emetogene Potenzial zu erwarten. Es wird darauf hingewiesen, dass die in Tabelle I dargestellten emetogenen Potenziale der verschiedenen Zytostatika nicht grundsätzlich evidenzbasiert, sondern überwiegend auf der Basis subjektiver Erfahrungen zusammengestellt sind.

*Tabelle II.* Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie am Tag 1 (akute Phase) und an den Tagen 2–4 (verzögerte Phase) nach den ASCO/MASCC Guidelines.

Emetogenes Potenzial	Akute Phase, bis 24 h nach Chemotherapie	Verzögerte Phase, ab 24 h bis Tag 5 nach Chemotherapie
Hoch	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist: Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. Ondansetron 16 mg p.o./8 mg i.v. Tropisetron 5 mg p.o./i.v. Dolasetron 200 mg p.o./100 mg i.v. Palonosetron 0,25 mg i.v. + Steroid: Dexamethason 12 mg p.o./i.v. + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 125 mg p.o.	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 3–4 Tage (2 × 8 mg ohne Aprepitant) + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage
Moderat	1. Empfohlene Prophylaxe bei Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierten Chemotherapien (gilt auch für FEC und FAC): wie bei hoch emetogener Chemotherapie (siehe oben)  2. Möglichkeit: 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor Antagonist (Dosis s.o.) + Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	1. Empfohlene Prophylaxe bei Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierten Chemotherapien (gilt auch für FEC und FAC): wie bei hoch emetogener Chemotherapie (siehe oben) Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage + Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage  2. Möglichkeit: Steroid: Dexamethason, 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage oder alternativ, falls Steroid nicht möglich (nicht 1. Wahl) 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist (Dosis s.o.)
Gering	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Die Antiemetikagabe hat immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v.-Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss

am 1. Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 3 oder 4 (verzögerte Phase) erfolgen. Bei Therapieversagen oder für Patientinnen, die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Aprepitant oder Dexamethason nicht vertragen, kann der Einsatz von Metoclopramid 4 × 30 Trpf. oder 1 Amp. (= 10 mg) i.v. bzw. Haloperidol 1–2 × 20 Trpf. oder 1/4–1/2 Ampulle (1 Amp. = 5 mg) als Kurzinfusion erfolgversprechend sein.

Folgende antiemetisch wirksame Medikamente sind zwar effektiv, reichen jedoch als alleinige Prophylaxe in ihrer Wirksamkeit nicht aus:

- Benzodiazepine: Lorazepam 1–2 × 1 mg; Alprazolam 0,25–1,0 mg
- Diphenhydramin (herstellerabhängig)
- Promethazin 1–2 × 20 Tropfen (= 20 mg) oder 25 mg (= 1/2 Amp.) als i.v. Kurzinfusion
- Olanzapin 2,5–5 mg p.o. 2 × pro Tag

### D 3.5 Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Das emetogene Potenzial der Strahlentherapie der Brust wird als minimal (< 30 %) eingeschätzt. Eine generelle antiemetische Routineprophylaxe wird daher nicht empfohlen. Falls Übelkeit oder Erbrechen auftreten, werden Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Metoclopramid, Alizaprid) oder 5-HT<sub>3</sub>-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (falls erforderlich) verwendet und täglich weiter vor Beginn der jeweiligen Strahlentherapie empfohlen.

### D 3.6 Neutropenie – febrile Neutropenie – Infektionen

Die Myelosuppression ist Teil des genuinen zytotoxischen Effektes von Chemotherapeutika. Ihr individuelles Ausmaß wird neben den Eigenschaften der Zytostatika von patienten- und krankheitsassoziierten Faktoren beeinflusst. Als unabhängiger Risikofaktor für die Neutropenie gelten eine ausgeprägte zytostatische Vorbehandlung oder die Radiotherapie größerer Teile des Stammskeletts. Bei verzögerter Elimination der Zytostatika durch Organschäden (Leber- oder Niereninsuffizienz) ist mit verstärkter Wirkung bestimmter Zytostatika und einer höheren Neutropenierate zu rechnen.

Insbesondere in Rezidivsituationen kann bei ausgedehnter Vorbehandlung oder anderen Risikofaktoren ein Therapiebeginn mit reduzierter Dosis oder der Option einer Eskalation zur Standarddosis in den Folgezyklen bei ausreichender Verträglichkeit sinnvoll sein.

Eine afebrile Neutropenie ist im Allgemeinen keine Indikation für den therapeutischen Einsatz von G-CSF-Präparaten. Bei schwerer prolongierter Neutropenie, z. B. bei einer absoluten Neutrophilenzahl ANC < 100/μl über > 3 Tage oder ANC < 500 μl über > 7 Tage, ist eine antibiotische Prophylaxe z. B. mit einem Gyrasehemmer in Erwägung zu ziehen. Je nach Toxizitätsprofil kann im Einzelfall für die weitere Therapie auch ein Substanzwechsel des Chemotherapeutikums erwogen werden.

Wichtigster Hinweis auf eine Infektion bei neutropenischen Patienten ist die Diagnose einer febrilen Neutropenie (FN). Diese ist nach den Leitlinien des NCCN und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO (AGIHO) durch eine erhöhte Temperatur (≥ 38° C) bei gleichzeitig erniedrigter Granulozytenkonzentration < 500/μl bzw. < 1000/μl in den folgenden 48 Stunden definiert.

### D 3.6.1 Risikofaktoren für febrile Neutropenien

Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören der Chemotherapietyp sowie die Dosisintensität. Kombinations-Chemotherapien erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika. Als signifikante Prädiktoren für schwere bzw. febrile Neutropenien wurden hoch dosiertes Cyclophosphamid sowie hoch dosierte Anthrazykline (beim frühen Mammakarzinom) beschrieben (Crawford, J et al. 2007).

Eine Übersicht über häufig eingesetzte Regime mit hohem (> 20 %) bzw. intermediärem (10–20 %) oder geringem (< 10 %) FN-Risiko gibt Tabelle III.

*Tabelle III.* Beim Mammakarzinom häufig eingesetzte Regime mit hohem (> 20 %), moderatem (10–20 %) oder geringem (< 10 %) FN-Risiko in Studien (aus: EORTC-Leitlinien 2006 (Aapro, MS et al. 2006), ASCO-Guidelines 2006 (Smith, TJ et al. 2006)).

FN-Risiko (%)	Regime
> 20	AC → Docetaxel; Doxorubicin/Docetaxel; Doxorubicin/Paclitaxel; TAC
10–20	AC; EC; Docetaxel; FE <sub>120</sub> C (q4 Wochen); CEF
< 10	CMF

Eine dosisdichte Therapie ist immer als höheres Risiko > 20% einzuschätzen.

*Tabelle IV.* Risikofaktoren der febrilen Neutropenie (nach National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2006) (Crawford, J et al. 2007; Lyman, GH 2005).

#### Chemotherapiebezogene Risikofaktoren

##### Chemotherapietyp

schwere Neutropenie unter vergleichbarer Chemotherapie in der Anamnese

80 % der geplanten relativen Dosisintensität

vorbestehende Neutropenie (< 1000/ $\mu$ l) oder Lymphozytopenie

vorausgegangene extensive (ausgedehnte) Chemotherapie

gleichzeitige oder vorherige Strahlenbehandlung mit Beteiligung des Knochenmarks

#### Patientenbezogene Risikofaktoren

Alter (> 65 Jahre)

weibliches Geschlecht

reduzierter Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2 „Eastern Cooperative Oncology Group“)

schlechter Ernährungsstatus

eingeschränkte Immunfunktion

#### Mit erhöhtem Infektionsrisiko assoziierte Risikofaktoren

offene Wunde

aktive Infektion

Komorbidität

chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

kardiovaskuläre Krankheit

Erkrankungen der Leber (erhöhtes Bilirubin, alkalische Phosphatase)

Diabetes mellitus

niedriger Hämoglobinspiegel bei Diagnose

### D 3.6.2 Relative Dosisintensität der Chemotherapie

Viele Therapieprotokolle können nur dann die erforderliche relative Dosisintensität, d.h. die geplante erforderliche Menge an Zytostatika in einem definierten Zeitintervall, erreichen, wenn die Neutropenie und febrile Neutropenie vermieden bzw. in einem klinisch akzeptablen Bereich gehalten werden. Dies gilt insbesondere für dosisdichte Protokolle mit kurzen Intervallen zwischen den Therapiezyklen und gesteigerter Dosisintensität.

### D 3.6.3 Wann ist bei Chemotherapie eine Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF indiziert?

Die aktuellen NCCN-, ASCO- bzw. EORTC-Empfehlungen, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie > 20 % einzusetzen, basieren auf den Ergebnissen randomisierter Studien. Diese zeigen, dass Patienten mit einem FN-Risiko zwischen 20 % und 40 % von der Gabe von G-CSF signifikant profitieren (Green, MD et al. 2003; Holmes, FA et al. 2002; Martin, M et al. 2006; Vogel, CL et al. 2005).

Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10–20 %) induziert, empfehlen NCCN, ASCO und EORTC, vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei zusätzlich patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (s. Tab. IV).

Der in Abbildung 1 dargestellte Algorithmus sollte für die G-CSF-Prophylaxe angewendet werden.

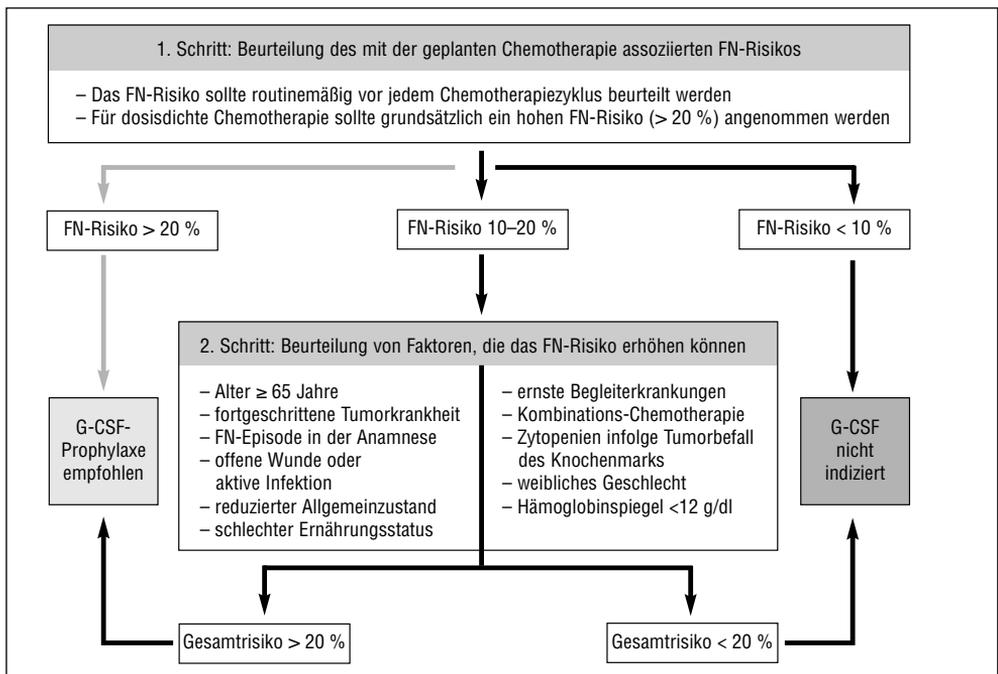


Abbildung 1. Algorithmus für die Abschätzung einer Primärprophylaxe mit G-CSF; nach den ASCO Guidelines 2006 (Smith, TJ et al. 2006).

### D 3.6.4 *G-CSF: Dosierungen und Therapiedauer*

Folgende Dosierungen werden laut Zulassungstexten empfohlen (Präparate in alphabetischer Reihenfolge).

- Filgrastim: 5 µg/kg KG/Tag s.c. oder i.v., innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Lenograstim: 150 µg/m<sup>2</sup> KOF/Tag s.c. oder i.v. innerhalb von 1–3 Tagen nach Chemotherapie
- Pegfilgrastim: ca. 24 Stunden nach Chemotherapie eine einmalige Dosis von 6 mg s.c. pro Zyklus

### D 3.6.5 *Infektionen bei Neutropenie*

Fieber im Rahmen einer chemotherapieassoziierten Neutropenie ist in über 95 % der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50–70 % der Patienten kein Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort und effektiv zu behandeln (Link, H et al. 1994; Link, H et al. 2003; Link, H et al. 2006; Schiel, X et al. 2006). Infektionen sind die häufigsten therapiebedingten Todesursachen bei Krebspatienten. Das Risiko febriler Neutropenie bzw. lebensbedrohlicher Infektionen korreliert mit der Schwere und Dauer der Neutropenie (Bodey, GP et al. 1966). Die Mortalität durch Infektionen bei chemotherapiebedingter Neutropenie beträgt 2,8 %, und die frühe Mortalität liegt bei insgesamt 5,7 % (Kuderer, NM et al. 2007). Dokumentierte Infektionen bei Neutropenie haben eine signifikant schlechtere Prognose als die febrile Neutropenie (Elting, LS et al. 1997; Kuderer, NM et al. 2006; Link, H et al. 1994). Mit multivariater Analyse ergaben sich die folgenden Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf der FN: Gram-negative Sepsis (relatives Risiko: 4,92), invasive Aspergillose 3,48, invasive Candidiasis 2,55, Lungenerkrankung 3,94, zerebrovaskuläre Erkrankung 3,26, Nierenerkrankung 3,16, Lebererkrankung 2,89, Pneumonie 2,23, Gram-positive Sepsis 2,29, Hypotension 2,12, Lungenarterienembolie 1,94, Herzerkrankung 1,58, Leukämie 1,48, Lungenkrebs 1,18, Alter ≥ 65 Jahre 1,12 (Kuderer, NM et al. 2006).

### D 3.6.6 *Klinische Diagnostik bei Therapiebeginn*

Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie: Sorgfältige klinische Untersuchung, dabei besonders zu beachten: Haut/Schleimhäute, Atemwege, Abdomen, Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen, Perianalregion; klinische Untersuchung bei anhaltendem Fieber (mehrfach) täglich wiederholen.

Bildgebende und sonstige Untersuchungen, je nach Risiko und Symptomatik siehe Checkliste C.

Mikrobiologische Initialdiagnostik:

- Mindestens 2 separate Paare venöser Blutkulturen aus peripherer Vene für die kulturelle Untersuchung (aerob/anaerob) sofort nach Fieberanstieg, d.h. unmittelbar vor Beginn der antibiotischen Therapie; bei liegendem zentralen Venenkatheter: ein Paar der Blutkulturen (aerob/anaerob) aus dem Katheter.
- Weitere mikrobiologische Diagnostik nur bei entsprechender Infektionssymptomatik siehe Checkliste D.

Klinisch-chemische Diagnostik:

- Minimale Labordiagnostik vor und während der Therapie, mindestens 2 × wöchentlich:
  - BB mit Differenzialblutbild, Routinelabor mit CRP; bei Hinweisen auf Sepsis: Laktat, D-Dimere quantitativ, Quick, aPTT, fakultativ Procalcitonin
- Vollständige Initialdiagnostik bei persistierendem Fieber jeweils nach 72–96 Std. wiederholen; hochauflösendes Thorax-CT bei persistierender Neutropenie obligat!

### *D 3.6.7 Therapiestrategien*

Empirische Therapie und Management

Indikation zur sofortigen antimikrobiellen Therapie:

- Neutropenie und Fieber
- Ausnahme: nicht infektbedingtes Fieber
- Neutropenie und mikrobiologisch dokumentierte Infektion
- Neutropenie und klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion
- Zeichen der Infektion (auch ohne Fieber) und neutrophile Granulozyten  $< 500/\text{mm}^3$  oder  $< 1000/\text{mm}^3$  mit erwartetem Abfall unter  $500/\text{mm}^3$
- Patienten mit Symptomen oder Befunden einer Infektion oder klinischer Diagnose einer Sepsis

Der Beginn der Therapie ist empirisch bzw. kalkuliert, ein mikrobiologischer Infektionsnachweis kann nicht abgewartet werden.

Die Therapie muss innerhalb von 2 Stunden beginnen, die Diagnostik darf den Therapiebeginn nicht verzögern!

Chinolon oral (Cipro- oder Levofloxacin) kombiniert mit Amoxicillin + Clavulansäure oral

Behandlung aller anderen Patienten: Initialtherapie wie bei mittlerem Risiko. Sollte sich im Verlauf der Therapie eine höhere Risikokategorie für den Patienten ergeben, dann kann, falls erforderlich, die entsprechende Therapiestrategie (s. u.) verfolgt werden.

Definierte Therapie bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion

Unverzügliche Konsultation von Hämatologen/internistischen Onkologen mit Erfahrung im Management von Patienten mit Infektionen bei Neutropenie erforderlich.

<b>Niedrigrisiko</b>					
<b>Patient für orale Therapie geeignet?</b>					
Ja		Nein			
Orale Therapie: Ciprofloxacin + Amoxicillin / Clavulansäure oder Levofloxacin + Amoxicillin / Clavulansäure		Therapie wie mittleres Risiko: 1) Monotherapie: Piperacillin + Tazobactam oder Ceftazidim oder Cefepim, oder Imipenem/Cilastatin oder Meropenem  2) Kombinationstherapie: Acylaminopenicillin oder Cephalosporin Gruppe 3–4 jeweils mit Aminoglykosid  ↓ Keine weitere Modifikation, Absetzen nach 3 fieberfreien Tagen			
<b>Primär klinische Verschlechterung unter oraler Therapie?</b>					
Nein				Ja →	
Orale Therapie fortführen					
<b>Fieber nach 72–96 h? → Diagnostik</b>					
Nein ↓	Ja, und keine dokumentierte Infektion				
Absetzen der Therapie nach 3 fieberfreien Tagen					
<b>Bei dokumentierter Infektion immer definierte Therapie</b>					

<b>Mittleres Risiko</b>			
1) Monotherapie: Piperacillin + Tazobactam oder Ceftazidim oder Cefepim, oder Imipenem/Cilastatin oder Meropenem 2) Kombinationstherapie: Acylaminopenicillin oder Cephalosporin Gruppe 3–4 jeweils mit Aminoglykosid			
<b>Primär klinische Verschlechterung?</b>			
Nein		Ja	
<b>Fieber nach 72–96 h? → Diagnostik</b>		Nach 1: jeweils zusätzlich Aminoglykosid  Nach 2: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem; Nach initialem Imipenem/Cilastatin oder Meropenem auch: Chinolon + Vancomycin oder Teicoplanin	
Nein	Ja, und keine dokumentierte Infektion		
<b>Klinisch stabil ?</b>			
Ja	Nein →		
<b>Fieber nach weiteren 72–96 h? → Diagnostik</b>			
Keine Modifikation, wenn klinisch stabil Gesamttherapie: 7 fieberfreie Tage; nach Anstieg der Granulozyten >1000/µl, 2 fieberfreie Tage		Ja, und keine dokumentierte Infektion	Nein
		Zusätzlich Fluconazol; nach weiteren 72 h Fieber, umsetzen auf: liposomales Amphotericin B oder Caspofungin oder Itraconazol oder Voriconazol	Absetzen der Therapie nach 3 fieberfreien Tagen, Gesamttherapie mindestens 10 Tage
<b>Bei dokumentierter Infektion immer definierte Therapie</b>			

## Checklisten

### A: Risikofaktoren, die gegen eine ambulante Therapie sprechen, bei Patienten der Niedrigrisikogruppe (Neutropeniedauer $\leq 5$ Tage)

- ECOG-Performance Score  $> 2$
- Definition ECOG-Leistungs-Index (Score) 3 oder 4; (Score 3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, Patient ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden. Score 4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
- Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Venenkatheterinfektion
- Zeichen von Sepsis oder Schock
- Kontraindikationen gegen eine orale Therapie: Ausgeprägte abdominale Beschwerden (Diarrhoen), intravenöse Supportivtherapie (z. B. Ernährung), Dehydratation, rezidivierendes Erbrechen
- Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z. B. entgleister Diabetes mellitus, Hyperkalzämie)
- Orale Chinolonprophylaxe, -therapie innerhalb der letzten 4(–7) Tage;
- Medizinische Betreuung nicht sichergestellt (verschiedene Optionen); Patient lebt allein, Patient/Mitbewohner haben kein Telefon; Klinik mit Erfahrung in der Behandlung neutropenischer Patienten nicht innerhalb 1 h erreichbar; Patient eingetrübt, kein Verständnis für Risiken einer ambulanten Therapie
- Compliance für eine orale Medikation nicht zu erwarten.

### B: Ätiologisch unbedeutende mikrobiologische Befunde für Lungeninfiltrate

Enterokokken aus der Blutkultur, aus Abstrichen, Sputum oder BAL; koagulase-negative Staphylokokken oder *Corynebacterium* spp. aus jedwedem Material; *Candida* spp. aus Abstrichen, Saliva, Sputum, Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage; jeglicher Keimnachweis aus Überwachungskulturen, Stuhl- oder Urinkulturen

Cave: Es kann dennoch eine kausale Relevanz dieses Keimnachweises für anderweitige Infektionen vorliegen.

Anderweitige Befunde, beispielsweise *Staphylococcus aureus* oder Legionellen aus respiratorischen Sekreten, bedürfen jeweils der kritischen Gewichtung hinsichtlich ihrer ätiologischen Bedeutung (Beratung mit der Infektiologie oder Mikrobiologie empfohlen), bevor sie zum Anlass genommen werden, die antimikrobielle Therapie zu modifizieren.

### C: Weiterführende bildgebende und andere Untersuchungen; je nach Risikosituation und Symptomatik erforderlich

Röntgen-Thorax (2 Ebenen); hochauflösende Thorax-CT, Nasennebenhöhlen CT oder MRT, Sonographie Oberbauch, Echokardiographie, Augenhintergrund usw.

## D: Weiterführende mikrobiologische Diagnostik

- Aspergillus-Galactomannan-Antigen im Serum
- Urinkultur
- Stuhlkultur einschließlich Nachweis von Clostridium-difficile-Enterotoxin bei Durchfällen oder Verdacht auf Enteritis oder Kolitis; ggf. Virusdiagnostik: Rota-, Noro-Virus
- Wundabstrich (Nasopharynx, Analregion)
- Liquor: Kultur auf Bakterien, Pilze, ggf. PCR auf HSV
- Punktionsmaterial (Histologie + Kultur)
- Broncho-alveoläre Lavage (BAL): Kultur + Mikroskopie; ggf.: CMV, HSV, RSV, Mykobakterien, Legionellen, Pneumocystis jiroveci, andere Pilze
- bei V. a. Venenkatheter-assoziiertes Infektion entfernte zentrale Venenkatheter (ZVK) mikrobiologisch untersuchen lassen

Diagnostische Methode ggf. mit Spezialisten absprechen

### Weitere Detailinformationen

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de)

## D 3.7 Anämie in der Onkologie

Patienten mit bösartiger Erkrankung leiden häufig an Blutarmut, die klinische Symptome hervorrufen kann (Knight, K et al. 2004). Ursachen können sowohl in der Tumorkrankheit als auch in der Tumortherapie liegen. Die Anämiewahrscheinlichkeit beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ca. 50 % (Knight, K et al. 2004). Anämien treten bei 70,8 % der Patientinnen mit Mammakarzinom im Laufe der Chemotherapie auf (Ludwig, H et al. 2004).

Die häufigste Anämieform, nach der Eisenmangelanämie, ist die durch Aktivierung des Immunsystems ausgelöste Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD, anemia of chronic disease) (Weiss, G et al. 2005). Als Ursachen der ACD kommen neben akuten oder chronischen Infektionen, Autoimmunopathien, Entzündungen im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen (sowohl hämatologische Neoplasien als auch solide Tumoren) in Betracht. Die Pathophysiologie der ACD ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1- $\alpha$  und  $\beta$ , Interleukin-6, Interferon- $\gamma$ ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels: Verstärkte Aufnahme von Eisen in Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) und verminderte Freisetzung aus dem RES, die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) (Miller, CB et al. 1990) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer. Das nicht verwertete Eisen wird im RES und in parenchymatösen Organen eingelagert. Hepcidin, ein in der Leber gebildetes Typ II akute Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption und die Eisenmobilisation aus dem RES. Es spielt dadurch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der ACD.

Chemo- bzw. Strahlentherapien induzieren Anämien infolge ihres myelosuppressiven Effekts, Platin-haltige Chemotherapien möglicherweise zusätzlich über eine Nierenschädigung. Dosis-intensivierte bzw. dosisdichte Therapien sind mit einem höheren Anämierisiko assoziiert als konventionelle Therapien.

Die Anämie, definiert als ein Hämoglobin (Hb)-Abfall unter 12 g/dl, sollte immer abgeklärt und, falls erforderlich, entsprechend ihrer Ursache behandelt werden.

### D 3.7.1 Diagnostik der Anämie

Eine wirksame Behandlung der Anämie setzt eine sichere Diagnostik ihrer Ursachen voraus (Tab. V).

*Tabelle V. Diagnostik der Anämie.*

---

Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie vor Therapie

- Eisenmangel
- Blutung
- Cobolamin- (Vitamin-B12-) und Folsäuremangel
- Hämolyse
- Nierenfunktionsstörung
- Hämatologische Systemerkrankung

Labordiagnostik

- Blutbild mit MCV, MCH, Retikulozytenzahl, Differenzialblutbild
  - Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Quick, Kreatinin, Harnstoff
  - Eisenstatus: Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
  - Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, Haptoglobin, LDH
  - ggf. Erythropoetinspiegel
  - Hämoocult-Test, Coombs-Test, Blutgruppe
- 

Laborbefunde der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)

Die ACD zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein; es liegt häufig eine Hypochromie der Retikulozyten vor.

In der klinischen Chemie sind folgende Parameter erhöht: Ferritin, Transferrin-Eisenbindungskapazität, BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin.

Das Serum-Erythropoetin ist zwar erhöht, aber in Relation zur Anämie nicht ausreichend angestiegen.

### D 3.7.2 Therapie der Anämie

#### **Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Bei akutem Blutverlust und hämatologischen oder onkologischen Patienten muss die Transfusionsindikation bei einem Hb < 8 g/dl individuell geprüft werden. Bei chronischer Anämie

werden zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6 und 8 g/dl ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozytentransfusion. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder einer bestehenden Gefahr zerebraler Perfusionsstörungen sollten bereits bei einem Hb-Wert von 10 g/dl Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.

### Therapie der Anämieursache

Die Therapie der zugrunde liegenden Anämie erfolgt nach Diagnosestellung und ist abhängig von der Grunderkrankung oder der spezifischen Ursache der Anämie.

#### a) Eisenmangel, nutritiv oder Blutungsbedingt

Substitution oral: Fe(II)-Sulfat oder andere zweiwertige Eisenverbindungen 100–300 mg/d  
 Parenterale Eisensubstitution: Insbesondere bei oraler Unverträglichkeit ist die langsame parenterale Gabe von Eisen(III)-Natriumgluconat-Komplex oder Eisen(III)-hydroxid-Saccharose eine effiziente Alternative.

(Cave: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, u. a. lokale Schmerzen, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock). Dabei tägliche Dosen von 100 mg Fe(III) nicht überschreiten und, um Eisenüberladung zu vermeiden, unbedingt genaue Kalkulation durchführen: Körpereisenbedarf (mg) =  $[15 - \text{Patienten-Hb (g/dl)}] \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 3$ . Da nur die Hälfte des parenteral verabreichten Eisens für die Hb-Synthese zur Verfügung steht, muss der Körpereisenbedarf noch mit dem Faktor 2 multipliziert werden, um die Menge des insgesamt zu injizierenden Eisens zu erhalten.

Beispiel: Hb-Wert 8 g/dl, Körpergewicht 60 kg:

$$(15 - 8) \times 60 \times 3 \times 2 = 7 \times 60 \times 3 \times 2 = 2520 \text{ mg}$$

Die Eisengabe erfolgt für etwa 6 Monate bis zur Normalisierung des Ferritins.

#### b) Megaloblastäre Anämien

Vitamin-B12-Substitution: Hydroxycobalamin 1 mg i.m. (bei Thrombozytopenie s.c. oder i.v.) initial 6 Injektionen innerhalb von 2–3 Wochen, dann eine Injektion alle 6 Monate zur Erhaltungstherapie. Auch eine orale Vitamin-B12-Substitution (1 mg täglich) ist effektiv.

Bei Folsäuremangel 5 mg täglich p.o. über 4 Monate substituieren.

#### c) Weitere Ursachen

Die mannigfaltigen weiteren möglichen Ursachen einer Anämie müssen in Kooperation mit Internisten (Hämatologen) diagnostiziert und behandelt werden.

#### d) Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)

Therapie: Erythrozytenkonzentrate bei Anämiesymptomatik, gegebenenfalls Erythropoese-stimulierende Faktoren (Darbepoetin oder Erythropoetin).

Zu detaillierten Informationen wird auf die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und des Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie zur Diagnostik und Therapie der Anämie bei Krebs unter besonderer Berücksichtigung der Erythropoetintherapie verwiesen (AWMF-Register Nr. 032/50).

## Literatur

- Aapro M. S., Cameron D. A., Pettengell R., Bohlius J., Crawford J., Ellis M., Kearney N., Lyman G. H., Tjan-Heijnen V. C., Walewski J., Weber D. C., Zielinski C. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (15):2433-2453.
- ASCO. 2006 Update of the ASCO Recommendations for Antiemetics in Oncology: Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2006; 2:193-195.
- Bodey G. P., Buckley M., Sathe Y. S., Freireich E. J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64 (2):328-340.
- Crawford J., Althaus B., Armitage J., Balducci L., Bennett C., Blayney D. W., Cataland S. R., Dale D. C., Demetri G. D., Erba H. P., Foran J., Freifeld A. G., Heaney M. L., Htoy S., Klothe D. D., Lyman G. H., Messersmith W. A., Michaud L. B., Miyata S. C., Robbins A., Tallman M. S., Vadhan-Raj S., Westervelt P., Wong M. K. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 (2):188-202.
- Elting L. S., Rubenstein E. B., Rolston K. V., Bodey G. P. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (2):247-259.
- Green M. D., Koelbl H., Baselga J., Galid A., Guillem V., Gascon P., Siena S., Lalisang R. I., Samonigg H., Clemens M. R., Zani V., Liang B. C., Renwick J., Piccart M. J. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14 (1):29-35.
- Holmes F. A., O'Shaughnessy J. A., Vukelja S., Jones S. E., Shogan J., Savin M., Glaspy J., Moore M., Meza L., Witznitzer I., Neumann T. A., Hill L. R., Liang B. C. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3):727-731.
- Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (suppl 7A):11S-26S.
- Kris Mark G., Hesketh Paul J., Somerfield Mark R., Feyr Petra, Clark-Snow Rebecca, Koeller James M., Morrow Gary R., Chinnery Lawrence W., Chesney Maurice J., Gralla Richard J., Grunberg Steven M. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24:2932-2947.
- Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J., Cosler L. E., Lyman G. H. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10):2258-2266.
- Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J., Lyman G. H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21):3158-3167.
- Link H., Bohme A., Cornely O. A., Hoffken K., Kellner O., Kern W. V., Mahlberg R., Maschmeyer G., Nowrousian M. R., Ostermann H., Ruhnke M., Sezer O., Schiel X., Wilhelm M., Auner H. W. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82 (suppl 2):S105-S117.
- Link, H., Buchheidt, D., Maschmeyer, G., Böhme, A., Mahlberg, R., Mousset, S., Ostermann, H., Penack, O., Silling, G., Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Paul Ehrlicher Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), AG Supportivmaßnahmen in der Onkologie der Dt. Krebsgesellschaft e.V. (ASO), and Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMyKG). Infektionen bei Neutropenie - Diagnostik und Therapie 2006 -Empfehlungen für die Praxis. 14-7-2006.
- Link H., Maschmeyer G., Meyer P., Hiddemann W., Stille W., Helmerking M., Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69 (5):231-243.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P., Krzakowski M., Norther J., Olmi P., Schneider M., Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40 (15):2293-2306.
- Lyman G. H. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3 (4):557-571.
- Martin M., Lluca A., Segui M. A., Ruiz A., Ramos M., Adrover E., Rodriguez-Lescure A., Grosse R., Calvo L., Fernandez-Chacon C., Roset M., Anton A., Isla D., del Prado P. M., Iglesias L., Zaluski J., Arcusa A., Lopez-Vega J. M., Munoz M., Mel J. R. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adju-

vant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17 (8):1205-1212.

Miller C. B., Jones R. J., Piantadosi S., Abeloff M. D., Spivak J. L. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322 (24):1689-1692.

Schiel X., Link H., Maschmeyer G., Glass B., Cornely O. A., Buchheidt D., Wilhelm M., Silling G., Helmerking M., Hiddemann W., Ostermann H., Hentrich M. A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 2006; 34 (3):118-126.

Smith T. J., Khatcheressian J., Lyman G. H., Ozer H., Armitage J. O., Balducci L., Bennett C. L., Cantor S. B., Crawford J., Cross S. J., Demetri G., Desch C. E., Pizzo P. A., Schiffer C. A., Schwartzberg L., Somerfield M. R., Somlo G., Wade J. C., Wade J. L., Winn R. J., Wozniak A. J., Wolff A. C. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19):3187-3205.

The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17:20-28.

Vogel C. L., Wojtukiewicz M. Z., Carroll R. R., Tjulandin S. A., Barajas-Figueroa L. J., Wiens B. L., Neumann T. A., Schwartzberg L. S. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (6):1178-1184.

Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (10):1011-1023.

## D 4 Rehabilitation

Die multimodale Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom kann zu somatischen und psychosozialen Folgestörungen führen, die Funktionseinbußen im Sinne von Teilhabestörungen am Alltagsleben zur Folge haben. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen zur Verringerung bzw. Beseitigung von Funktionsstörungen stehen Betroffenen gemäß SGB IX dann zur Verfügung, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit vorliegen sowie eine positive Rehabilitationsprognose gegeben werden kann. Zur Beurteilung der Funktionsstörungen dient die ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit)

Die Leistungen zur Teilhabe umfassen gem. § 4 SGB IX Sozialleistungen (d.h. in diesem Zusammenhang insbesondere die Leistungen der medizinischen Rehabilitation), um unabhängig von der Ursache der Behinderung

- die Behinderung abzuwenden, zu beseitigen, Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern
- Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit zu vermeiden
- die Teilhabe am Arbeitsleben entsprechend den Neigungen und Fähigkeiten zu sichern
- die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern, um die selbständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen bzw. zu erleichtern

Die Kostenträger für Rehabilitationsmaßnahmen sind insbesondere die Krankenkassen, Träger der gesetzlichen Rentenversicherung und Träger der Sozialhilfe. Nach § 19 SGB IX kann Rehabilitation unter Berücksichtigung der persönlichen Umstände in stationärer oder ambulanter Form erbracht werden. Zu den Leistungen der medizinischen Rehabilitation zählen gem. § 26 SGB IX die ärztliche und pflegerische Behandlung, die Arzneimitteltherapie, Physiotherapie und Anwendung von Hilfsmitteln, funktionelle Ergotherapie und psychosoziale Angebote.

Zur medizinischen Rehabilitation von Patientinnen mit Mammakarzinom wurde durch die Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund) eine eigene Leitlinie erstellt, in der evidenzbasierte Therapiemodule zusammengefasst sind (siehe <http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de>).

Zu den wesentlichen Inhalten rehabilitativer Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom zählen edukative und psychosoziale Ansätze zur Verbesserung der Lebensqualität durch Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung und dem Abbau von Angst und Depression (Chlebowski, RT et al. 2002; Djuric, Z et al. 2002; Edwards, AG et al. 2004; Fawzy, FI et al. 1995; Hebert, JR et al. 2001; Kissane, DW et al. 1998; Rehse, B et al. 2003).

Sporttherapeutische Interventionen dienen der Wiederherstellung von körperlicher Leistungsfähigkeit, der Reduktion von Fatigue sowie psychosozialen Belastungen (Courneya, KS 2003; Friedenreich, CM et al. 1996; Pinto, BM et al. 1999; Stricker, CT et al. 2004). Gegen die behandlungsspezifischen Beeinträchtigungen der Schulter-Arm-Beweglichkeit nach Brustoperation werden physiotherapeutische Strategien eingesetzt (Box, RC et al. 2002; Wingate,

L et al. 1989). Der Reduktion von Lymphödemen und stauungsbedingten Infektionen im Arm-bereich dienen manuelle Lymphdrainage (Andersen, L et al. 2000; Badger, C et al. 2004; Harris, SR et al. 2001; McNeely, ML et al. 2004)

Die Rehabilitation von Patientinnen nach Mammakarzinom ist ein interdisziplinärer Ansatz, der von somatischen und psychosozialen Elementen getragen wird (s. auch Kap. D 2.2 Psychoonkologische Verfahren und Interventionen).

Der Antrag auf Durchführung einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme wird bei Vorliegen eines versicherungspflichtigen Arbeitsverhältnisses beim zuständigen Rentenversicherungsträger gestellt, ansonsten beim Krankenversicherer. Direkt nach Abschluss der Primärtherapie erfolgt die Antragstellung über den Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik, ansonsten über den behandelnden Arzt. Eine Wiederholungsmaßnahme zur medizinischen Rehabilitation ist dann möglich, wenn durch die Erkrankung selbst bzw. die Tumortherapie gravierende Funktionsstörungen fortbestehen.

### Statement Reha-1

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie einer Patientin mit Brustkrebs können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahme im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.

**GCP**

## Literatur

- Andersen L., Hojris I., Erlandsen M., Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage - a randomized study. *Acta Oncol* 2000; 39 (3):399-405.
- Badger C., Preston N., Seers K., Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD003141.
- Box R. C., Reul-Hirche H. M., Bullock-Saxton J. E., Furnival C. M. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75 (1):51-64.
- Chlebowski R. T., Aiello E., McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4):1128-1143.
- Courneya K. S. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (11):1846-1852.
- Djoric Z., DiLaura N. M., Jenkins I., Darga L., Jen C. K., Mood D., Bradley E., Hryniuk W. M. Combining weight-loss counseling with the weight watchers plan for obese breast cancer survivors. *Obes Res* 2002; 10 (7):657-665.
- Edwards A. G., Hailey S., Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD004253.
- Fawzy F. I., Fawzy N. W., Arndt L. A., Pasnau R. O. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52 (2):100-113.
- Friedenreich CM, Courneya KS. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin J Sport Med* 1996; 6:234-244.
- Harris S. R., Hugi M. R., Olivotto I. A., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164 (2):191-199.

- 
- Hebert J. R., Ebbeling C. B., Olendzki B. C., Hurley T. G., Ma Y., Saal N., Ockene J. K., Clemow L. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Am Diet Assoc* 2001; 101 (4):421-431.
- Kissane, D. W. and Burke S. Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996. NHMRC, National Breast Cancer Centre, Canberra, Australien. 1998.
- McNeely M. L., Magee D. J., Lees A. W., Bagnall K. M., Haykowsky M., Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86 (2):95-106.
- Pinto B. M., Maruyama N. C. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. *Psychooncology* 1999; 8 (3):191-206.
- Rehse B., Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns* 2003; 50 (2):179-186.
- Stricker C. T., Drake D., Hoyer K. A., Mock V. Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31 (5):963-976.
- Wingate L., Croghan I., Natarajan N., Michalek A. M., Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70 (1):21-24.

## **D 5 Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung**

### **D 5.1 Ziele**

Die Nachsorge im engeren Sinne umfasst die strukturierten Untersuchungen zum lokoregionalen bzw. intramammären Rezidiv und zum kontralateralen Mammakarzinom, Untersuchung auf Fernmetastasen und die Begleitung bei Langzeittherapien mit Diagnose und Therapie von Folge- und Nebenwirkungen. Sie beginnt aufgrund der Variation der Therapieschemata im Anschluss an den Abschluss der primären lokalen Therapie (Khatcheressian, JL et al. 2006).

Unterschiedliche Patientinnen werden im Rahmen der Nachsorge betreut, zu denen zum Beispiel die mit neoadjuvanter beziehungsweise adjuvanter Chemotherapie, Antikörpertherapie, Langzeit-Antihormontherapie oder komplementären und alternativen Therapieverfahren (CAM) beziehungsweise die, die im Rahmen von Studien behandelt worden sind, gehören.

Notwendig wäre eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge. Während die Therapieentscheidungen nach Risikoklassifikationen (TNM-Stadium, Steroidhormonrezeptoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Alter etc.) geführt werden, so bestehen keine größeren validen Studien, die eine individualisierte risikoadaptierte Nachsorge untersucht haben. Überlebensvergleiche der verschiedenen Tumorstadien zeigen, dass die Überlebensraten stadienabhängig sind, sodass eine stadienadaptierte Risikostratifizierung erfolgen könnte. Kriterien zur Modifikation der bis dato etablierten strukturierten Nachsorge gibt es nicht. Somit werden Patientinnen mit hohem lokalem Rezidivrisiko als auch systemischer Metastasierung in identischer Weise im Rahmen der strukturierten Nachsorge begleitet und behandelt, wie die mit einem ausgesprochen niedrigen Rezidivrisiko.

Gleichzeitig zeigt sich auch, dass eine zeitliche Begrenzung der Nachsorge auf einen Zeitraum von 5 Jahren bei den unterschiedlichen Risikokonstellationen der Patientinnen nicht ausreichend ist. Somit ist auch ohne direkte Studienfundierung der Zeitrahmen der Nachsorge von derzeitigen 5 Jahren auf einen Zeitraum von 10 Jahren zu erweitern (Saphner, T et al. 1996).

Neue prospektive randomisierte Studien unter Berücksichtigung verschiedener Risikokonstellationen, adaptierter Nachsorgeschemata oder Integration neuerer Diagnosemethoden liegen nicht vor. Das durch prospektive randomisierte Studien unterstützte aktuell praktizierte Nachsorgekonzept ist als Orientierung zu sehen, wobei dieses aber aufgrund der Risikokonstellation und der Symptomatik an die individuelle Situation der betroffenen Frau angepasst werden sollte.

### Statement Nach-1

Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokalen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung.

#### **LOE 1c, Empfehlungsgrad A**

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.

**Empfehlungsgrad A** (Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997; Hurria, A et al. 2003; Khatcheressian, JL et al. 2006; Palli, D et al. 1999; Pestalozzi, BC et al. 2005; Rojas, MP et al. 2005; Rosselli, DT et al. 1994)

Im Gegensatz zur Situation beim metastasierten Mammakarzinom haben Betroffene mit einem intramammären oder lokoregionalen Rezidiv eine kurative Therapiechance.

Für die Früherkennung von Fernmetastasen und deren Behandlung liegen keine größeren prospektiven randomisierten Studien vor, die einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt haben. Unterschieden werden muss hier zusätzlich zwischen Betroffenen, die unter einer laufenden Langzeittherapie beziehungsweise denen, die nach einem therapiefreien Intervall eine Metastasierung bekommen haben (Palli, D et al. 1999; Rosselli, DT et al. 1994).

Die Basis der Nachsorge ist die Zuwendung und das Gespräch. Zentrale Anliegen sind der Abbau von Ängsten und die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin. In Ergänzung erfolgt eine körperliche Untersuchung, die insbesondere auch den Lokalbefund und die kontralaterale Mamma mit einschließt. Die Aufforderung zur Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen insbesondere auch im Genitalbereich sollte erfolgen (Khatcheressian, JL et al. 2006).

### Statement Nach-2

Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenschwester u. a. m. mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (Selby, P et al. 1996)

## **D 5.2 Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom**

Ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie und/oder Axilladisektion lässt sich am besten durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Die Tastuntersuchung der Thoraxwand sowie die Lymphabflussgebiete sind deshalb zentraler Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen (Dalberg, K et al. 1998). Lokale/lokoregionale beziehungsweise intramammäre Rezidive bei brusterhaltend operierten Betroffenen sind in der Mehrzahl kurativ behandelbar.

Sie sollten deshalb so früh wie möglich diagnostiziert werden. Inhalt der Nachsorge ist deshalb die zumindest jährliche Durchführung einer Mammographie der betroffenen Brust.

### Statement Nach-3

Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.

**GCP** (Grunfeld, E et al. 2002; Khatcheressian, JL et al. 2006; Loprinzi, CL 2004)

Der Zeitpunkt des Beginns der Mammographie im Rahmen der Nachsorge ist unter anderem auch von der Art der Bestrahlung (z. B. intraoperative Bestrahlung, postoperative Brachytherapie etc.) und vom Lokalbefund der Brust abhängig zu machen.

Da sich die Narbenregion postoperativ häufig verändert und die Differenzialdiagnose zwischen narbigen Veränderungen und Rezidiv schwierig ist, werden in den ersten 3 Jahren nach der Operation die Mammographie und Sonographie der betroffenen Seite alle 6 Monate empfohlen (Haffty, BG et al. 1991). Bei schwer zu beurteilenden Befunden (Narbe, DD Rezidiv) ist eine MRT zur weiterführenden Diagnostik notwendig (Mueller, RD et al. 1998; Viehweg, P et al. 1998). Die Patientin mit Mammakarzinom sollte deshalb nicht in das Mammographie-Screening mit 2-jährigem Untersuchungsintervall integriert werden.

Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein starker Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom. Die kontralaterale Brust ist bei jeder Nachsorgeuntersuchung abzutasten, und Mammographiekontrollen und Sonographie sind durchzuführen (Kollias, J et al. 2000).

### Statement Nach-4

Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Geller, BM et al. 2003; Johnson, RC et al. 2000; Jubelirer, SJ 1998; Kollias, J et al. 2000)

## D 5.3 Untersuchung auf Metastasen

Die 3 häufigsten Metastasierungsorte bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Lunge, die Leber und die Knochen. Im Rahmen der Primärtherapie ist stadienabhängig eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgt. Die derzeit vorliegenden prospektiven randomisierten Studien haben gezeigt, dass eine intensiviertere Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt (Palli, D et al. 1999; Rosselli, DT et al. 1994). Prospektive randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder zur Integration von Verfahren wie PET, SPECT/CT, kurzfristigen Tumormarkerkontrollen, Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen, Risikobestimmung nach Genchips oder Tissue Micro Arrays u. a. m. liegen derzeit nicht vor.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom zwischen den Intervallen der Nachsorgebesuche entdeckt werden können. Deshalb ist es umso wichtiger, die Betroffene auf die Selbstbeobachtung von persistierenden Symptomen beziehungsweise die Selbstuntersuchung der operierten Region hinzuweisen.

### Statement Nach-5

Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen einzusetzen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Aguiar-Bujanda, D et al. 2004; Bornhak, S et al. 2007; GIVIO Investigators 1994; Hayes, DF 2007; Rojas, MP et al. 2005)

Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Die Betroffene mit Symptomen sollte bei Persistenz dieser gezielt abgeklärt werden.

**GCP**

## D 5.4 Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien

Mit den Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge soll unter anderem auch der Erfolg der Primärtherapie überprüft und dokumentiert werden. Als oberstes Prinzip gilt, Patientinnen die Angst vor Rezidiven bzw. Metastasen zu nehmen. Bei günstiger Tumorkonstellation (pT1 N0 M0) beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit über 90 %.

Therapiefolgen und Toxizitäten von lokalen Therapien wie Operation und Bestrahlung und von systemischen Therapien wie Chemotherapie, Antikörpertherapie, antihormoneller Therapie oder komplementären und alternativen Methoden (CAM) können erkannt und gegebenenfalls behandelt werden. Weil zunehmend mehr Mammakarzinom-Patientinnen kurativ behandelt werden, die notwendigen Therapien aber über einen längeren Zeitraum erfolgen, nimmt die Begleitung bei Langzeittherapien sowie die Behandlung von Begleiterscheinungen oder Spätfolgen einen zunehmend größeren Stellenwert ein. Wichtig ist es zu unterscheiden zwischen Früh- und Spätfolgen, zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen und zwischen Langzeitnebenwirkungen von bereits abgeschlossenen Therapien beziehungsweise akuten Nebenwirkungen von aktuellen Therapien (GIVIO Investigators 1994).

Die Betroffene sollte über therapiespezifische Kurz- und Langzeit-Nebenwirkungen bzw. Spätfolgen aufgeklärt und ihr gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen empfohlen beziehungsweise durchgeführt werden.

Lokale Therapie Nebenwirkungen sind v. a. Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen an der Brustwand beziehungsweise in der Brust bei brusterhaltender Therapie, Bewegungseinschränkungen und das Lymphödem (Brennan, MJ 1992).

Nebenwirkungen (Akut- und Spättoxizität) der systemischen medikamentösen Therapie sind die Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Alopezie, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Pulmotoxizität, Kardiotoxizität, Infektionen, thromboembolische Ereignisse sowie Osteoporose, Sterilität, das

klimakterische Syndrom, das Auftreten von Zweitkarzinomen, kognitive Störung und anderes mehr (Hayes, DF 2007).

Eine vollständige Darstellung aller Problembereiche ist nicht möglich, sodass nur die häufigsten dargestellt werden:

### 1. Lymphödem

Das sekundäre Lymphödem des Armes bei Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von 20–30 % ein häufiges Problem (Khatcheressian, JL et al. 2006; Saphner, T et al. 1996). Die Morbidität umfasst funktionelle Einschränkungen, Umfangszunahme und damit assoziierte Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

#### Statement Nach-6

Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie müssen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines Lymphödems postoperativ aufgeklärt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Armer, J et al. 2004; Bani, HA et al. 2007; Hamner, JB et al. 2007; Harris, SR et al. 2001; Hayes, S et al. 2005)

Die Haupteinflussfaktoren sind:

- das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs in der Achselhöhle; die Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert signifikant mit dem Auftreten eines Lymphödems ( $p < 0,001$ ) (Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997) RR 1,11 (95 %CI 1,05–1,18) pro entferntem Lymphknoten (Selby, P et al. 1996)
- die Bestrahlung der axillären Lymphabflussgebiete (RR 1,35; 95 %CI 1,00–1,83)

3 randomisierte Studien belegen den individuellen Benefit der Morbiditätsreduktion bei reduzierter chirurgischer Radikalität durch die Sentinellymphknoten-Biopsie (SLN): absolute Risikoreduktion für den Sensibilitätsverlust 8 % (5 % SLN versus 11 % ALND), für Lymph-Arm-ödem-Symptomatik 20 % (11 % SLN versus 31 % ALND) (Clark, B et al. 2005; Kokke, MC et al. 2005; Mansel, RE et al. 2006; Purushotham, AD et al. 2005).

#### Statement Nach-7

Die Sentinellymphknoten-Biopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen eine primäre Prophylaxe des Lympharmödems. Diese Patientinnen sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den betreuenden Facharzt/Fachärztin aufsuchen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Francis, WP et al. 2006; Golshan, M et al. 2003; Sanjuan, A et al. 2005; Torrenga, H et al. 2004)

## 2. Kardiotoxizität

Kardiotoxizität ist beim Einsatz von Anthrazyklinen und Trastuzumab zu berücksichtigen (Bonnetterre, J et al. 2004). Die Kombination beider Substanzklassen erhöht das Risiko signifikant und wird nicht empfohlen. Prädispositionsfaktoren sind Alter, Adipositas, vorbestehende Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Zustand nach Myokarditis, beziehungsweise Zustand nach Infarkt sowie linksseitiger Bestrahlung. Bei Entwicklung von akuten und chronischen Myopathien mit Herzinsuffizienz wird zwischen der akuten und subakuten dosisunabhängigen Frühform, der chronischen Form (innerhalb eines Jahres) und der Spätform unterschieden. Das Ausmaß beginnt mit der Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bis hin zur klinisch relevanten Herzinsuffizienz (CHF). Allgemeine Leistungsverminderung oder Reduktion der körperlichen Belastungsfähigkeit der Betroffenen sollte unbedingt abgeklärt werden. Die frühzeitige Diagnose der kardialen Schädigung ist notwendig, um entsprechende supportive Maßnahmen wie die gezielte Therapie der Herzinsuffizienz etc. einzuleiten, die Lebensqualität der Patientin zu verbessern und die Lebensprognose nicht zu verschlechtern (Jensen, BV 2006; Perez, EA et al. 2004; Tan-Chiu, E et al. 2005).

## 3. Leukämie

Leukämie ist das häufigste therapieinduzierte Zweitmalignom. Das höchste Risiko für sekundäre Leukämien besteht in den ersten zehn Jahren. Die häufigste Art der Leukämie ist die akute myeloische Leukämie beim Einsatz von Anthrazyklinen (Le Deley, MC et al. 2007; Smith, RE 2003).

## 4. Klimakterisches Syndrom

Das klimakterische Syndrom umfasst das vegetative (Hitzewallung, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardien, etc.), das psychische (Schlaflosigkeit, Depression, Verlassenheitsängste, neurotisches Verhalten, Reizbarkeit, Nervosität, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche etc.) und das organische klimakterische Syndrom (Organinvolution, Stoffwechselveränderungen etc.) (Stearns, V et al. 2002). Diese physiologischen Veränderungen können durch die Therapien beziehungsweise durch therapiespezifische Nebenwirkungen verstärkt werden. Zu diesen gehören unter anderem vaginale Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Muskel- und Gelenkschmerzen, trockene Schleimhäute etc. Das klimakterische Syndrom kann bei prä-/perimenopausalen Patientinnen induziert beziehungsweise bei postmenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise Antihormontherapie ausgelöst und verschlechtert werden (Mom, CH et al. 2006).

Das Empfinden der Symptome ist subjektiv unterschiedlich und hängt unter anderem ab vom Einsetzen und der Zeitdauer der Amenorrhoe beziehungsweise der Zeitdauer der Therapie insbesondere der antihormonellen Therapie. Die Behandlung der Symptome des klimakterischen Syndroms ist symptomorientiert. Eine Hormontherapie nach Brustkrebs sollte mit größter Zurückhaltung diskutiert werden und nur bei gravierender Beeinträchtigung der Lebensqualität und nach individueller Nutzen-Risiko-Konstellation erwogen werden. Bei hormonrezeptorpositiven Brustkrebspatientinnen ist die Hormontherapie bei der derzeitigen Datenlage kontraindiziert (S2-Leitlinie Hormontherapie 2008, in Überarbeitung) (Pritchard, KI et al. 2002).

### 5. Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse können im Rahmen der Primärtherapie als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Häufig sind sie Hinweise auf ein ausgedehnteres Tumorgeschehen beziehungsweise eine Metastasierung (Caine, GJ et al. 2003). Bei Antihormontherapien sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere im Rahmen der Langzeittherapien möglich (Gail, MH et al. 1999). Die Diagnostik und Therapie der Thrombose beziehungsweise der Lungenembolie und deren Prophylaxe sind in interdisziplinären S2- beziehungsweise S3-Leitlinien anderer Fachgesellschaften festgelegt (AWMF 065/002).

### 6. Osteoporose

Einer der Hauptfaktoren zur Regulation des Knochenstoffwechsels sind Östrogene. Physiologisch ist die Reduktion der Knochensubstanz mit Beginn der Menopause. Therapiebedingt kann dies durch Auslösen der vorzeitigen Menopause bei prämenopausalen Patientinnen durch die Chemotherapie beziehungsweise Antihormontherapie oder bei postmenopausalen Patientinnen durch den Einsatz der Antiöstrogene unterstützt werden. Bei anamnestisch auffälligen Patientinnen oder bei bekannter Osteoporose sollte eine entsprechende Medikation empfohlen werden, bei noch nicht Erkrankten sollte auf Verhaltensmaßnahmen wie zum Beispiel körperliche Betätigung, Modifikation der Ernährung beziehungsweise Substitution mit Vitamin D und Kalzium hingewiesen werden (Hayes, DF 2007; Hillner, BE et al. 2003; Winer, EP et al. 2005).

### 7. Fatigue

Patientinnen mit chronischem Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom (Fatigue) nach Behandlung eines Mammakarzinoms sollen über körperliche Trainingsstrategien und psychosoziale Hilfen informiert werden (Servaes, P et al. 2002).

## D 5.5 Häufigkeit der Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Aufgrund der Tumorbiologie des Mammakarzinoms ist eine Nachsorgephase von mindestens zehn Jahren zu berücksichtigen (Donnelly, J et al. 2001; Khatcheressian, JL et al. 2006).

### Statement Nach-8

Die Nachsorgeuntersuchungen sollen in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Khatcheressian, JL et al. 2006)

Tabelle I. Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom.

Jahre nach Primärtherapie	Nachsorge		Früherkennung
	1.– 3. Jahr	4. und 5. Jahr	6 und weitere Jahre
Anamnese Körperliche Untersuchung Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

Tabelle II. Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Mammographie.

Jahre nach Primärtherapie	1.– 3. Jahr	ab 4. Jahr
Brusterhaltende Operation befallene Brust kontralaterale Brust	mindestens einmal jährlich <sup>a</sup> einmal jährlich	einmal jährlich
Mastektomie – kontralaterale Brust	einmal jährlich	

<sup>a</sup> empfohlen alle 6 Monate, besonders bei schwer zu beurteilenden Narbenverhältnissen

## Literatur

- Aguiar-Bujanda D., Bohn-Sarmiento U., Aguiar-Morales J. False elevation of serum CA 15-3 levels in patients under follow-up for breast cancer. *Breast J* 2004; 10 (4):375-376.
- Armer J., Fu M. R., Wainstock J. M., Zagar E., Jacobs L. K. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004; 37 (2):73-91.
- Bani H. A., Fasching P. A., Lux M. M., Rauh C., Willner M., Eder I., Loehberg C., Schrauder M., Beckmann M. W., Bani M. R. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns* 2007; 66 (3):311-318.
- Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P., Fumoleau P., Goudier M. J., Fargeot P., Montcuquet P., Clavere P., Barats J. C., Monnier A., Veyret C., Datchary J., Van Praagh, I., Chapelle-Marcillac I. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol* 2004; 22 (15):3070-3079.
- Bornhak S., Heidemann E., Herschlein H. J., Simon W., Merkle E., Widmaier G., Ernst R., Greulich M., Bittner R., Kieninger G., Merkle P., Strosche H., Karg C., Wellhaeusser U., Aulitzky W., Schmidt B., Metzger H., Hahn M., Stauch A., Meisner C., Selbmann H. K., Regelman C., Brinkmann F. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Oncologie* 2007; 30 (8-9):443-449.
- Brennan M. J. Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (2):110-116.
- Caine G. J., Stonelake P. S., Rea D., Lip G. Y. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer* 2003; 98 (8):1578-1586.
- Clark B., Sitzia J., Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98 (5):343-348.
- Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L. E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49 (1):69-78.

- Donnelly J., Mack P., Donaldson L. A. Follow-up of breast cancer: time for a new approach? *Int J Clin Pract* 2001; 55 (7):431-433.
- Francis W. P., Abghari P., Du W., Rymal C., Suna M., Kosir M. A. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006; 192 (5):636-639.
- Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., Croyle R., Freedman L., Helzlsouer K., Vogel V. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (21):1829-1846.
- Geller B. M., Kerlikowske K., Carney P. A., Abraham L. A., Yankaskas B. C., Taplin S. H., Ballard-Barbash R., Dignan M. B., Rosenberg R., Urban N., Barlow W. E. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81 (2):107-115.
- GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994; 271 (20):1587-1592.
- Golshan M., Martin W. J., Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69 (3):209-211.
- Grunfeld E., Dhesy-Thind S., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172 (10):1319-1320.
- Grunfeld E., Noorani H., McGahan L., Paszat L., Coyle D., van Walraven C., Joyce J., Sawka C. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11 (3):228-235.
- Gulliford T., Opomu M., Wilson E., Hanham I., Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314 (7075):174-177.
- Haffty B. G., Fischer D., Beinfeld M., McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (2):293-298.
- Hamner J. B., Fleming M. D. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (6):1904-1908.
- Harris S. R., Hugi M. R., Olivetto I. A., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164 (2):191-199.
- Hayes D. F. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (24):2505-2513.
- Hayes S., Cornish B., Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89 (3):221-226.
- Hillner B. E., Ingle J. N., Chlebowski R. T., Gralow J., Yee G. C., Janjan N. A., Cauley J. A., Blumenstein B. A., Albain K. S., Lipton A., Brown S. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21):4042-4057.
- Hurria A., Hudis C. Follow-up care of breast cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48 (1):89-99.
- Jensen B. V. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33 (3 suppl 8):S15-S21.
- Johnson R. C., Banerjee D., Webster D. J. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: is it worthwhile? *Breast* 2000; 9 (2):93-95.
- Jubelirer S. J. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J* 1998; 94 (1):14-17.
- Khatcheressian J. L., Wolff A. C., Smith T. J., Grunfeld E., Muss H. B., Vogel V. G., Halberg F., Somerfield M. R., Davidson N. E. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31):5091-5097.
- Kokke M. C., Jannink I., Barneveld P. C., van der Linden J. C., Gelderman W. A., Wissing J. C., Bosscha K. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (3):221-225.
- Kollias J., Evans A. J., Wilson A. R., Ellis I. O., Elston C. W., Blamey R. W. Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. *World J Surg* 2000; 24 (8):983-987.
- Le Deley M. C., Suzan F., Cutuli B., Delaloge S., Shamsaldin A., Linossier C., Clisant S., de Vathaire F., Fenaux P., Hill C. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (3):292-300.
- Loprinzi C. L. Follow-up care after breast cancer treatment. *Mayo Clin Womens Healthsource* 2004; 8 (suppl 1-2).
- Mansel R. E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R. G., Dixon J. M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N. E., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T. I., Barr L., Chetty U., Sinnott D. H., Fleissig A., Clarke D., Ell P. J. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (9):599-609.

- Mom C. H., Buijs C., Willemse P. H., Mourits M. J., de Vries E. G. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57 (1):63-77.
- Mueller R. D., Barkhausen J., Sauerwein W., Langer R. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22 (3):408-412.
- Palli D., Russo A., Saieva C., Ciatto S., Rosselli Del T., Distanto V., Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281 (17):1586.
- Perez E. A., Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2):322-329.
- Pestalozzi B. C., Luporsi-Gely E., Jost L. M., Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 1):i7-i9.
- Pritchard K. I., Khan H., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166 (8):1017-1022.
- Purushotham A. D., Upponi S., Klevesath M. B., Bobrow L., Millar K., Myles J. P., Duffy S. W. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (19):4312-4321.
- Rojas M. P., Telaro E., Russo A., Moschetti I., Coe L., Fossati R., Palli D., del Roselli T. M., Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD001768.
- Rosselli Del Turco, Palli D., Cariddi A., Ciatto S., Pacini P., Distanto V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271 (20):1593-1597.
- Sanjuan A., Vidal-Sicart S., Zanon G., Pahisa J., Velasco M., Fernandez P. L., Santamaria G., Farrus B., Munoz M., Albanel J., Pons F., Vanrell J. A. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (8):932-936.
- Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10):2738-2746.
- Selby P., Gillis C., Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348 (9023):313-318.
- Servaes P., Prins J., Verhagen S., Bleijenberg G. Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res* 2002; 52 (6):453-459.
- Smith R. E. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Clin Breast Cancer* 2003; 4 (4):273-279.
- Stearns V., Ullmer L., Lopez J. F., Smith Y., Isaacs C., Hayes D. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360 (9348):1851-1861.
- Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E., Jr., Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N., Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31):7811-7819.
- Torrenza H., Fabry H., van der S., Jr., van Diest P. J., Pijpers R., Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88 (1):4-7.
- Viehweg P., Heinig A., Lampe D., Buchmann J., Heywang-Kobrunner S. H. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. *MAGMA* 1998; 7 (3):141-152.
- Winer E. P., Hudis C., Burstein H. J., Wolff A. C., Pritchard K. I., Ingle J. N., Chlebowski R. T., Gelber R., Edge S. B., Gralow J., Cobleigh M. A., Mamounas E. P., Goldstein L. J., Whelan T. J., Powles T. J., Bryant J., Perkins C., Perotti J., Braun S., Langer A. S., Browman G. P., Somerfield M. R. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23 (3):619-629.

## D 6 Palliativmedizin

Die therapeutische Strategie in der Palliativsituation sollte interdisziplinär festgelegt werden, z. B. im Rahmen einer Tumorkonferenz. Patientinnen sind ihren individuellen Bedürfnissen entsprechend ausführlich über die Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung miteinzubeziehen.

Tumorspezifische Therapieoptionen (siehe Abschnitt C dieser Leitlinie), supportive Maßnahmen, eine bedarfsgerechte psychosoziale und psychoonkologische Versorgung (siehe Abschnitt D1 bis D3) sowie die Sicherstellung von adäquater Schmerztherapie und Ernährung sind integrale Bestandteile des palliativen Therapiekonzepts.

Dem Wunsch der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, Hilfs- und Betreuungsangebote (z. B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen, Hospize) ist nachzukommen. Auch komplementäre/unkonventionelle Behandlungsmethoden sollten offen mit den Patientinnen besprochen werden, um auch ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Therapeutika zu vermeiden.

Zu den Aspekten der palliativmedizinischen Versorgung wird auch auf themenspezifische Leitlinien verwiesen:

- S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin/ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), Registernr. 073/006e und 073/005e;
- Leitlinie Medikamentöse Schmerztherapie der DKG unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), Registernr. 032/039, zur Zeit in Überarbeitung mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie;
- Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung der Leitliniengruppe Hessen unter <http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenpalliativ>.

## **Abschnitt E**

### **Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement**

Die Diagnose, Therapie und Nachsorge von Brustkrebs erfordert ein multidisziplinäres Konzept. Nicht nur die Erfahrung des einzelnen Behandlers ist dabei von Bedeutung, sondern auch die reibungslose Organisation zwischen den einzelnen Behandlungsdisziplinen.

Qualitätsgesicherte Früherkennung, professionelle bildgebende Diagnostik, histopathologische Befundsicherung durch Stanzbiopsie, exzellente Operationsverfahren, konsequente Strahlenbehandlung, medikamentöse Therapie unter Einbeziehung modernster Therapieverfahren und professionelle Nachsorge müssen als Teil eines Gesamtkonzeptes gesehen werden, das nur durch eine fachübergreifende Kooperation tragfähig sein kann.

Nur die qualitative Optimierung dieser Versorgungskette ist dazu geeignet, die Mortalität des Mammakarzinoms zu senken. Somit müssen sich alle Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung an Brustkrebs erkrankter Frauen nicht nur auf einzelne Aspekte, sondern immer auf die gesamte Versorgungskette beziehen.

Eckpfeiler der Versorgungskoordination von Patientinnen mit Brustkrebs sind

- die Etablierung von Früherkennungs- und Screeningprogrammen,
- die Zertifizierung von interdisziplinären Brustzentren,
- die Beachtung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“,
- die Verbesserung der Kommunikation in der Versorgungskette zur sektorübergreifenden Betreuung von Patientinnen, insbesondere in der Nachsorge (z.B. DMP) und
- die Integration der Frauenselbsthilfe in die Betreuungskonzepte.

Alle Maßnahmen müssen qualitätsgesichert und transparent erfolgen. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität müssen permanent abgefragt und die relevanten Versorgungsdaten an klinische Krebsregister gemeldet werden (s. Anhang 8).

Jährliche Audits und Rezertifizierungen in dreijährigen Abständen mit Vorlage der Patienten- und Zuweiserzufriedenheit, Einhaltung der Qualitätsziele, Erfüllung der Qualitätsindikatoren und Darstellung der Ergebnisqualität sind Voraussetzung für ein suffizientes Qualitätsmanagement.

Alle Verantwortlichen in unserem Gesundheitssystem sind aufgerufen, Partikularinteressen zu überwinden und alle Anstrengungen zu unternehmen, im Sinne unserer Patientinnen optimale Behandlungsvoraussetzungen und Ergebnisse anzustreben und zu erzielen.

Nicht qualitätsgesichert arbeitende Institutionen sollten aus der Versorgung der Patientinnen mit Brustkrebs ausgeschlossen werden.

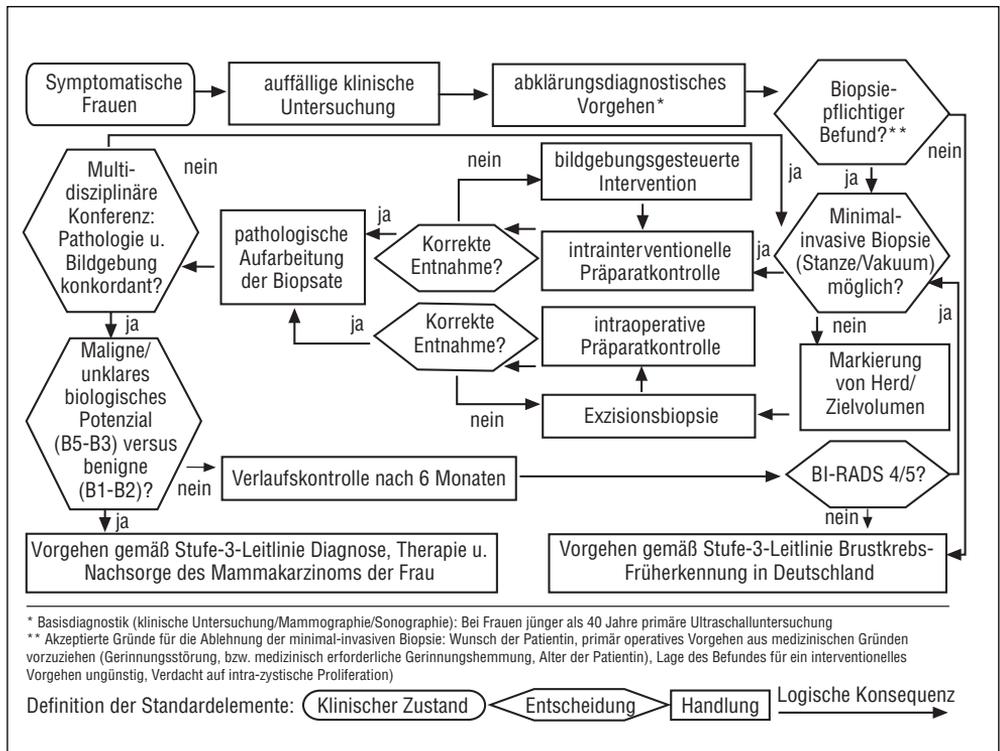
## **Anhang**



# Anhang 1: Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

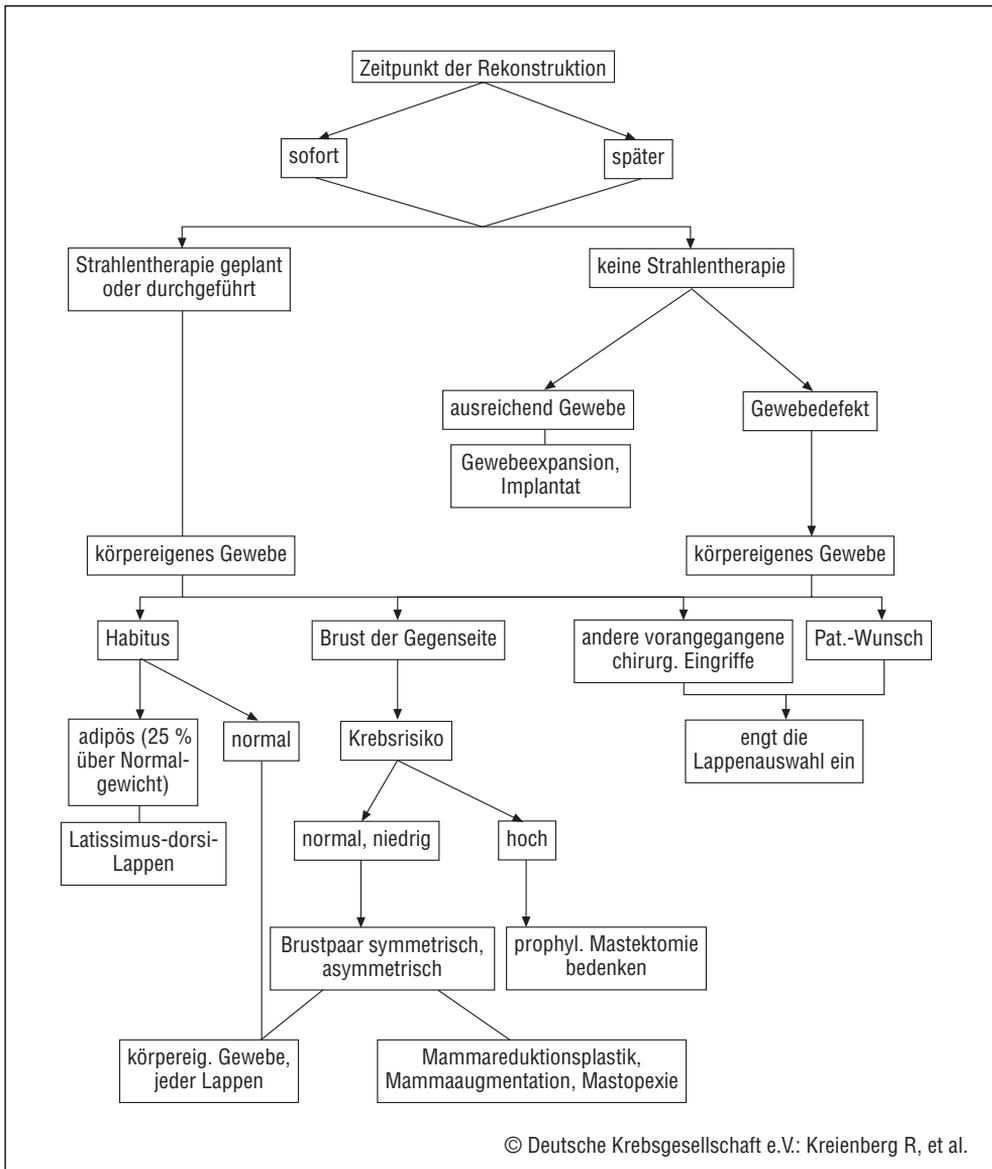
(zu Kapitel B 2.1)

Teilalgorithmus „Symptomatische Frauen“ nach U. Bick, U. Fischer, C.K. Kuhl, M. Müller-Schimpfle, R. Schulz-Wendtland, H. Sitter, M. Koller, U.-S. Albert. Teilalgorithmus: Abklärungsdiagnostisches Vorgehen in: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008, Zuckschwerdt Verlag, 2008, München.



## Anhang 2: Brustrekonstruktion: Möglichkeiten, Indikationen

(zu Kapitel B 4.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe)



## Anhang 3: Pathomorphologische Untersuchung

(zu Kapitel B 5 Pathomorphologische Untersuchung)

Der Anhang umfasst Auszüge aus gängigen Klassifikationen und Graduierungssystemen, auf die die Leitlinie Bezug nimmt sowie Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Begutachtung“. Dabei findet auch die aktuelle Nomenklatur benigner Mammaläsionen Berücksichtigung. Außerdem enthält der Anhang Ergänzungen zur Interpretation der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung. Zusätzlich werden spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert.

### 3.1 Histologische Klassifikation

Die Nomenklatur und Gruppierung der Läsionen der Mamma orientiert sich an der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma (WHO 2003) und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographiescreening“ (Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b).

Die Europäischen Leitlinien enthalten auch einen Index zur systematischen Kategorisierung der Läsionen für Screeningstellen, der bei der Formular-Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahmen hilfreich ist.

Im Folgenden werden nur ausgewählte Punkte dargestellt, die differenzialdiagnostisch, im Hinblick auf die pathologisch-radiologische Korrelation oder klinisch von besonderer Bedeutung sind. Außerdem werden einzelne neu eingeführte Bezeichnungen der WHO-Klassifikation erläutert und kommentiert.

#### 3.1.1 Normalbefund und benigne Läsionen (varia)

„**Normalgewebe**“ schließt geringgradige altersentsprechende Veränderungen wie z. B. eine Fibrose, lobuläre Involution, mikroskopische Dilatation von Azini und Gängen sowie eine geringe mikrozystische Adenose mit ein. Diese Minimalveränderungen sind in der Regel nicht ausreichend, um einen auffälligen klinischen oder radiologischen Befund zu erklären.

Die **fibrös-zystische Mastopathie** bezeichnet Veränderungen, die mit einer ausgeprägten, makroskopisch sichtbaren Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose einhergehen.

Hiervon abgegrenzt wird die **solitäre Zyste**, die in der Regel größer als 1 cm ist und von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet wird.

Die **periduktale Mastitis** (Duktektasie, Plasmazellmastitis) betrifft größere und mittelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische

Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histozyten enthalten und einen granulomatösen Aspekt aufweisen. Sie kann mit einer ausgeprägten periduktalen Fibrose einhergehen. Kalzifikationen sind möglich.

### 3.1.2 *Benigne epitheliale Proliferationen*

Die **sklerosierende Adenose** ist in der Frühphase eher zellreich. Der Fasergehalt nimmt mit der Zeit zu. Es wird empfohlen, die sklerosierende Adenose in der Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahme nur anzugeben, wenn es sich um einen prominenten Befund handelt (Amendoeira, I 2006b). Kalzifikationen können vorliegen.

Die sklerosierende Adenose ist differenzialdiagnostisch vom tubulären Karzinom, der mikrogländulären Adenose und der radiären Narbe abzugrenzen.

Bei Befall benachbarter Lobuli kann sich ein mammographisch oder palpatorisch auffälliger Tumor bilden, der als **Adenose-Tumor** bezeichnet wird.

**Adenosen** mit ausgeprägter apokriner Metaplasie, die mindestens 50 % der Adenose einnimmt, werden als **apokrine Adenosen** dokumentiert.

Die **mikrogländuläre Adenose** zeigt im Gegensatz zur sklerosierenden Adenose kein lobulozentrisches organoides Muster. Die runden glandulären Strukturen werden von einem einreihigen Epithel ohne Atypien ausgekleidet. Myoepithelien fehlen. Allerdings lässt sich eine intakte Basalmembran darstellen.

Die **radiäre Narbe** besteht aus einer zentralen, fibroelastotischen Zone mit radiär nach außen proliferierenden Duktuli. Die Läsion ist selten größer als 1 cm. Das Epithel ist zweischichtig oder weist ein duktales Hyperplasia auf. Tubuli können in der zentralen hyalinisierten Fibrose eingeschlossen, verzogen und verkantet sein.

Die **komplexe sklerosierende Läsion** täuscht eine Invasion vor. Sie weist sämtliche Merkmale der radiären Narbe auf, ist aber größer als 1 cm und unregelmäßiger strukturiert, häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie. Die Läsion kann von Veränderungen wie Papillomen, apokriner Metaplasie oder sklerosierender Adenose begleitet werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose für beide radiären sklerosierenden Läsionen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und eine intakte Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlt.

Die Diagnose einer radiären Narbe oder komplexen sklerosierenden Läsion in der Stanz- und Vakuumbiopsie bedeutet in der Regel eine Einstufung der Veränderung in die B3-Kategorie (Amendoeira, I 2006a) und die Indikation für eine operative Exzision. Davon ausgenommen sind kleine radiäre Narben, die in einer Vakuumbiopsie vollständig erfasst sind und einen histologischen Zufallsbefund (ohne mammographisches Korrelat) darstellen. Diese bedürfen keiner Exzision und können gemäß den europäischen Leitlinien zum Mammographie-Screening als B2 klassifiziert werden.

Grund für die Zuordnung der B3-Kategorie ist, dass in der Peripherie mammographisch entdeckter radiärer Narben und komplexer sklerosierender Läsionen relativ häufig atypische duktales Hyperplasien und Karzinome (in situ und invasiv) nachweisbar sind, insbesondere bei Läsionen mit einer Größe > 0,6 cm und bei Frauen > 50 Jahre (WHO 2003). In 4–32 % der Exzidate nach stanzbiopsischer Diagnose einer radiären Narbe liegt ein DCIS oder invasives Karzinom vor, insbesondere dann, wenn in der Stanzbiopsie bereits eine ADH registriert wurde.

Die Veränderungen, die als „**duktales Adenom**“ bezeichnet werden, haben ein variables Aussehen. Kennzeichnend ist eine gut umschriebene benigne glanduläre Proliferation, die sich zumindest zum Teil intraduktal ausdehnt. Es bestehen Überschneidungen mit anderen gutartigen Veränderungen wie dem Papillom oder der komplexen sklerosierende Läsion, weshalb solcherlei Läsionen auch als sklerosierende Papillome bezeichnet werden.

### 3.1.3 Papillome

Das Papillom kann solitär und multipel auftreten. Das solitäre Papillom liegt gewöhnlich zentral (**zentrales Papillom**), in subareolären Gängen, während die multiplen Papillome eher peripher im Bereich der terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE) gefunden werden (**periphere Papillome**). Periphere Papillome treten nicht nur gehäuft mit einer gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH), einem DCIS oder einem invasiven Karzinoms auf. Daher erfordert das Vorliegen dieser Veränderung eine ausgedehnte Gewebseinbettung.

Der Begriff der „Papillomatose“ sollte vermieden werden, da er bislang sowohl für die UDH als auch für multiple Papillome verwendet wurde.

Die Diagnose eines **atypischen Papilloms** nach WHO erfordert eine fokale intraduktale Epithelproliferation, die einer ADH oder einem kleinen Low-grade-DCIS entspricht; d. h. die fokale atypische Proliferation uniformer Zellen mit Low-grade-Kernen (WHO 2003). Dabei existiert kein definierter Grenzwert für die maximale Ausdehnung der atypischen Epithelproliferation. Atypische apokrine Proliferationen können vernachlässigt werden, außer sie sind sehr ausgedehnt, dominant oder hochgradig atypisch (Putti, TC et al. 2005).

Die quantitativen Kriterien in der Abgrenzung zwischen einem atypischen Papillom im Sinne einer ADH im Papillom und einem **DCIS im Papillom** sind umstritten. Zum einen werden atypische Epithelproliferationen von weniger als 3 mm Ausdehnung als ADH aufgefasst (O'Malley, BA et al. 2006), zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als ein 30 % des Papillomquerschnittes einnehmen (Tavassoli, FA 2000). Herde darüber entsprechen einem DCIS in einem Papillom.

Die B-Klassifikation papillärer Läsionen orientiert sich an der epithelialen Komponente. Da die epithelialen Veränderungen innerhalb der papillären Läsion heterogen ausgebildet sein können und die Stanzbiopsie die Läsion in der Regel nicht vollständig erfasst, sind die meisten papillären Läsionen der B3-Kategorie (unsicheres biologisches Potenzial) zuzuordnen. Davon ausgenommen sind kleine Papillome, die ausgedehnt gesampelt wurden und vermutlich vollständig durch die Stanz-/Vakuumbiopsie entfernt sind. Diese können als B2 klassifiziert werden. Eine höhere B-Kategorie ist angemessen, wenn die epithelialen Proliferate Atypien aufweisen, die entweder den Malignitätsverdacht (B4) oder die sichere Diagnose eines DCIS im Papillom oder eines intraduktalen papillären Karzinoms rechtfertigen (B5).

### 3.1.4 Myoepitheliale Läsionen

Während die **Myoepitheliose** ein zumeist multifokaler, mikroskopischer Prozess ist, imponieren **Adenomyoepitheliome** als umschriebene Knotenbildungen, die multilobuliert sein können. Sie sind durch ihre biphasische zelluläre Differenzierung gekennzeichnet: Das myoepitheliale, teils klarzellige Kompartiment umgibt in der Regel die tubuläre Komponente mit

luminaler Epithelauskleidung. Es existieren im Wesentlichen 3 verschiedene morphologische Varianten: lobuliert, tubulär und spindelzellig/myoid. Die Differenzialdiagnose umfasst neben Papillom und Adenose (jeweils fließender Übergang) das tubuläre Adenom (scharf begrenzt im Gegensatz zur tubulären Variante des Adenomyoepithelioms) und das invasive Karzinom (kein biphasischer zellulärer Aufbau).

Die Mehrzahl der Adenomyoepitheliome verhält sich benigne. Man schreibt ihnen aber ein geringes malignes Potenzial zu, weshalb sie in der Stanz-/Vakuumbiopsie als B3 eingestuft werden sollten und eine vollständige Exzision empfohlen wird.

Deutlich seltener als das benigne Adenomyoepitheliom sind malignen Formen (maligne Adenomyoepitheliome), bei denen die epitheliale und/oder myoepitheliale Komponente entartet sein kann.

### 3.1.5 *Fibroepitheliale Tumoren*

**Fibroadenome** sind gutartige biphasische Tumoren, die zumeist bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden. Eine epitheliale (duktale) Hyperplasie ist beim Fibroadenom nicht ungewöhnlich. Gesondert anzugeben sind in jedem Falle, wenn ADH oder DCIS in einem Fibroadenom auftreten. In diesem Falle erhöht sich bei stanzbiopischer Diagnose in Abhängigkeit von Grad und Ausdehnung der Atypie die B-Kategorie von B2 auf B3, B4 oder B5.

Das Fibroadenom ist vom **Phylloides-Tumor** zu unterscheiden, der ein zellreicheres Stroma aufweist. Für dessen Dignitätsbeurteilung ist eine ausreichende Anzahl von Gewebeschnitten notwendig (Faustregel: 1 Gewebestück pro cm Tumordurchmesser), um die charakteristischen Stromamerkmale (Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität, Verteilungsmuster) und die Beziehung zum umgebenden Gewebe repräsentativ zu erfassen.

Grundsätzlich werden fibroepitheliale Tumoren, die in der Stanz- oder Vakuumbiopsie aufgrund ihres zellreichen Stromas, dem Überwiegen der Stromakomponente oder einer erhöhten mitotischen Aktivität der Stromazellen das Vorliegen eines Phylloides-Tumors (PT) nahelegen, als B3 klassifiziert.

### 3.1.6 *Intraduktale proliferative Läsionen*

In der aktualisierten WHO-Klassifikation (WHO 2003) werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLUs). Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft, allerdings von deutlich unterschiedlichem Ausmaß.

Die **gewöhnliche duktale Hyperplasie** (UDH) umfasst sämtliche Fälle intraluminaler Epithelproliferationen, die keine Atypien aufweisen. Üblich ist ein buntes, fließendes Zellbild. Werden Sekundärlumina ausgebildet, so sind diese schlitzförmig, entrundet und unregelmäßig gestaltet mit tangentialer Ausrichtung der Kerne in den begrenzenden epithelialen Zellen. Einer der wichtigsten Indikatoren der UDH ist das Vorhandensein einer Mischung von mind. 2 Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen). Sie ist mit einem nur sehr gering erhöhten Risiko (1,5fach) für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verknüpft. Sie geht üblicherweise mit einer diffusen oder mosaikartigen Expression der basalen Zytokeratine (u. a. CK5, CK14) einher (Otterbach, F et al. 2000).

Der Begriff der **flachen epithelialen Atypie** (FEA) wurde in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) neu eingeführt. Diese eher deskriptive Kategorie umfasst Läsionen, die wahrscheinlich neoplastisch sind und auch als „clinging carcinoma“ vom monomorphen Typ, atypische zystische Lobuli, atypische Lobuli Typ A, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypie oder Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypie bezeichnet werden. Charakteristisch ist der Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne Schicht eines gering atypischen Epithels, das oft apikale „snouts“ zeigt oder 3–5 Schichten einer monoton atypischen Zellpopulation aus prismatischen Zellen oder Kolumnarzellen. Mikropapillen oder komplexere Strukturen wie Arkaden fehlen oder sind sehr selten. Die befallenen erweiterten Lobuli enthalten häufig sezerniertes Material und Mikrokalzifikationen.

Unklar ist derzeit die biologische Signifikanz und damit die klinische Bedeutung der FEA. Einerseits finden sich in der Nachbarschaft einer FEA gehäuft weitergehende Veränderungen im Sinne einer lobulären Neoplasie, einer ADH, eines Low-grade-DCIS oder eines gut differenzierten invasiven Karzinoms. Andererseits sprechen die wenigen bislang verfügbaren Beobachtungsstudien für ein nur sehr geringes Progressionsrisiko (Übersicht bei (Pinder, SE et al. 2007; Schnitt, SJ 2003)). Somit gilt die FEA derzeit in erster Linie als Markerläsion und weniger als Vorläuferläsion, wenn auch molekularpathologische Untersuchungen dafür sprechen, dass es sich in einzelnen Fällen um die früheste morphologische Manifestation eines Low-grade-DCIS handeln könnte (Simpson, PT et al. 2005). Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so ist diese Veränderung der Kategorie B3 zuzuordnen. Umstritten ist derzeit, ob in jedem Fall der stanz-/vakuumbiopsischen Diagnose der FEA eine Exzision des umgebenden Gewebes folgen sollte. Während die meisten Autoren aufgrund der gehäuften Assoziation mit DCIS und invasiven Karzinomen eine generelle Exzision empfehlen, sehen andere die Notwendigkeit nur, wenn der Mikrokalk, der in der Regel Anlass der histologischen Abklärung war, durch die Intervention nicht vollständig entfernt wurde (Übersichten bei (Pinder, SE et al. 2007; Schnitt, SJ 2003)). Weitere Studien sind daher notwendig, um die biologische Natur und klinische Bedeutung dieser Veränderungen besser zu verstehen.

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der FEA üblicherweise um eine Kolumnarzell-Veränderung mit oder ohne Hyperplasie, die geringe bis mäßige zytologische Atypien aufweist. Hiervon abzugrenzen sind **Kolumnarzell-Hyperplasien mit architekturellen Atypien**, in denen vorzugsweise Mikropapillen oder aber Brücken ausgebildet werden, wobei nur geringe zytologische Atypien vorliegen (Amendoeira, I 2006b). Diese Veränderungen werden mittlerweile in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der zytologischen und strukturellen Atypien als ADH oder Low-grade-DCIS klassifiziert (Pinder, SE et al. 2007).

Anzumerken ist noch, dass Kolumnarzell-Proliferationen homogen ER-positiv und CK5-negativ sind. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine ist in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Kolumnarzell-Hyperplasien ohne und mit Atypien nicht hilfreich, da das charakteristische mosaikartige Reaktionsmuster der UDH in der Kolumnarzell-Hyperplasie ohne Atypie fehlt.

Die **atypische duktale Hyperplasie** (ADH) gilt mittlerweile als neoplastische intraduktale Epithelproliferation. Sie wird durch eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, unifermer Zellen, gekennzeichnet, welche Mikropapillen, Bögen, solide oder kribbriforme Baumuster ausbilden können (WHO 2003). Rundliche, starr erscheinende Sekundärlumina treten gemeinsam mit unregelmäßig geformten auf. Zytologisch entsprechen die Zellen einer ADH somit einem Low-grade-DCIS. Allerdings nehmen in einer ADH die charakteristischen Zel-

len die TDLU (s) nur zum Teil ein und/oder treten neben einer gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) auf.

Im Einzelfall kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS schwierig sein. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine hilft differenzialdiagnostisch nicht weiter, da die proliferierenden Epithelien in beiden Läsionen diese nicht exprimieren.

Im Rahmen einer Zweitbefundung treten daher bekanntermaßen Diskrepanzen in der Beurteilung der intraduktalen proliferativen Läsionen in der Grenzzone zwischen ADH und Low-grade-DCIS auf, auch unter Experten (Collins, LC et al. 2004; Nahrig, J et al. 2006; Rosai, J 1991; Sloane, JP et al. 1994; Sloane, JP et al. 1999; Verkooijen, HM et al. 2003). Diese lassen sich durch die Definition einheitlicher Kriterien zur Beurteilung bislang nur zum Teil beheben, sodass deren weitere Ergänzung und Objektivierung erforderlich ist.

Nichtsdestotrotz bleibt die Notwendigkeit der diagnostischen Abgrenzung zwischen ADH und DCIS wegen der klinischen Konsequenzen bestehen. Dieser Anforderung wird in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) Rechnung getragen, indem die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) von der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS beibehalten wurde und nicht durch den Begriff der duktaalen intraepithelialen Neoplasie (DIN) ersetzt wurde. Allerdings kann die **DIN-Klassifikation** fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN Grad 1A: Flache epitheliale Atypie; DIN Grad 1B: ADH; DIN Grad 1C: DCIS Grad 1; DIN Grad 2: DCIS Grad 2; DIN Grad 3 DCIS Grad 3).

Auch wenn kein internationaler Konsens in der Frage besteht, ob neben den qualitativen Merkmalen auch quantitative Kriterien zur diagnostischen Unterscheidung herangezogen werden sollten (WHO 2003), so handelt es sich bei der ADH dennoch üblicherweise um eine kleine Läsion – außer wenn sie mit anderen Läsionen wie einem Papillom oder einer radiären Narbe einhergeht.

Während einige als untere Grenze des DCIS fordern, dass die charakteristische Epithelproliferation mindestens 2 Gangstrukturen ganz ausfüllen muss (Page, DL et al. 1992), legen andere als Obergrenze der ADH den Befall von einer oder mehreren Gangstrukturen fest, deren Gesamtdurchmesser 2–3 mm nicht überschreiten soll (NHSBSP 2005; Tavassoli, FA et al. 1990).

Insgesamt bedeutet dies, dass bei der ADH morphologische Merkmale vorhanden sind, aufgrund derer ein Low-grade-DCIS erwogen werden muss, aber Architektur, Zytologie und quantitative Kriterien nicht ausreichen, ein DCIS mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Die ADH geht mit einem moderaten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms einher (WHO 2003). Das relative Risiko nach Diagnose einer ADH ist bilateral jeweils in der gesamten Brustdrüse um den Faktor 4–5 für die nächsten 10–15 Jahre erhöht (O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003).

Die ADH in einem Exzidat stellt in der Regel keine Indikation zu einer weiteren Operation dar. Das Vorgehen der Wahl ist die regelmäßige mammographische Kontrolle.

Aus dem Nachweis einer atypischen intraduktalen Epithelproliferation in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ergibt sich in Abhängigkeit von dem Grad der Atypie und der Ausdehnung eine

Klassifikation der Läsion als B3 oder B4. Es besteht die Indikation zur offenen Biopsie. Diese dient dem Ausschluss bzw. der Diagnose weitergehender Veränderungen (DCIS oder invasives Karzinom).

### 3.1.7 Lobuläre Neoplasie (LN)

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamte Spektrum atypischer Epithelproliferationen bezeichnet, die aus TDLUs abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht kohäsiven Zellen charakterisiert wird – mit oder ohne pagetoider Beteiligung der terminalen Gänge. Somit werden unter der Bezeichnung LN nunmehr Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und eines lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zusammengefasst.

Als Besonderheit der LN ist dessen häufig multizentrisches (46–85 %) und bilaterales Auftreten (30–67 %) zu beachten. Prinzipiell handelt es sich bei der LN nach heutiger Auffassung um eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Das relative Risiko einer Patientin ist nach der Diagnose einer LN bilateral um den Faktor 6,9–12 erhöht.

Gemäß WHO werden von der klassischen Form der LN eine **pleomorphe Variante** und eine **Siegelringzell-Variante** sowie ein **nekrotischer Typ** mit massiver Azinuserweiterung unterschieden. Diese Differenzierung ist im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen relevant. Während bei der klassischen LN, ein lebenslanges Follow-up mit oder ohne Tamoxifen angeraten ist, sollte laut WHO-Klassifikation eine Re-Exision erwogen werden, wenn eine massive Azinuserweiterung oder die pleomorphe, Siegelringzell- oder nekrotische Variante unmittelbar am oder in der Nähe des Resektionsrandes nachgewiesen werden. Diese Empfehlung spiegelt letztlich die Schwierigkeit wieder, in einzelnen Fällen eine LN von einem soliden Low-grade-DCIS zu unterscheiden. Auch wenn der immunhistochemische Nachweis von E-Cadherin hilfreich sein kann (LN: E-Cadherin: negativ; DCIS: E-Cadherin: positiv), treten gelegentlich Läsionen auf, die Kriterien der LN und des DCIS aufweisen. Häufig weisen diese problematischen Fälle die zytologischen Charakteristika der klassischen LN auf, zeigen aber ein solides, kohäsives Baumuster, evtl. mit zentralen Nekrosen, oder bilden mikroazinäre Strukturen. Es ist anzunehmen, dass die in-situ-Läsionen mit E-Cadherin-Expression am ehesten echte DCIS repräsentieren, während die E-Cadherin-negativen Fälle als LNs aufzufassen sind. Allerdings ist der natürliche Verlauf dieser Läsionen unklar. Dies gilt auch für histologisch zweifelhafte Fälle mit E-Cadherin-positiven und -negativen Tumorzellen, die derzeit als Kombination aus DCIS und LN klassifiziert werden (O'Malley, BA et al. 2006).

Ein Grading der LN wird gemäß WHO nicht generell empfohlen (WHO 2003).

Wird eine klassische LN im Rahmen des Mammographie-Screenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Meist handelt es sich bei der LN um einen Zufallsbefund, der mit einer anderen mammographisch auffälligen Läsion zusammentrifft. Es ist interdisziplinär zu diskutieren, ob die mammographisch auffällige Läsion in der Stanz- oder Vakuumbiopsie enthalten ist. Wenn dies nicht der Fall ist, ist eine weitere histologische Abklärung, u. a. durch diagnostische Exzision, notwendig (Amendoeira, I 2006c). Ansonsten kann nach derzeitigem Kenntnisstand auf eine Operation verzichtet werden, wenn nicht wegen des Vorliegens anderer Veränderungen eine OP-Indikation besteht.

Lässt sich am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material nicht entscheiden, ob eine kleinzellige Epithelproliferation in TDLUs und/oder Gängen als LN oder DCIS zu klassifizieren ist, so empfiehlt sich eine höhere B-Kategorie: B4 oder B5. Außerdem kann die pleomorphe Variante der LN als B5 klassifiziert werden (Amendoeira, I 2006a).

### 3.1.8 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als neoplastische intraduktale Läsion definiert, welche durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom charakterisiert ist (WHO 2003). Bei kleinen Low-grade- bzw. Non-high-grade-DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig.

Artefakte am Präparaterand, die retrograde Ausdehnung eines DCIS in terminale duktuolobuläre Einheiten (sog. Läppchenkanzerisierung) oder eine duktales Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe dürfen nicht als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden (Pseudoinvasion). Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen und der Einsatz der Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stroma-Grenze ermöglichen oftmals die Klärung der Diagnose. Als besonders hilfreich haben sich Marker zum Nachweis von Myoepithelien (v. a. p63) und Basalmembran-Bestandteilen (z. B. Kollagen Typ IV) erwiesen.

### Grading und Klassifikation

Das Grading des DCIS sollte zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanung nicht nur am Exzidat sondern auch am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Allerdings kann das Grading zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Präparat aufgrund der intratumoralen Heterogenität variieren.

Das Grading sollte unter Einbeziehung folgender Parameter durchgeführt werden:

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (The Consensus Conference Committee 1997) (vgl. Tab. I)
- Komedoartigen Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

*Tabelle I.* Nukleäres Grading des DCIS (The Consensus Conference Committee 1997).

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 Intermediär		weder Kerngrad 1 noch 3			
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO (WHO 2003) als auch die Van Nuys-Klassifikation (Silverstein, MJ et al. 1995) sein. Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zur Zeit nicht ausreichend durch Daten belegen. Einerseits sind für das Grading nach WHO bislang keine publizierten Daten zur Prognose-Relevanz verfügbar und andererseits wurde die prognostische Aussagekraft der Van Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert (Bijker, N et al. 2001; Silverstein, MJ et al. 1995).

In Anlehnung an die Empfehlungen der Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997 (The Consensus Conference Committee 1997), ist das WHO-Grading im Wesentlichen an der Zytologie bzw. dem Kerngrad und dem Fehlen bzw. Vorhandensein von Nekrosen orientiert (vgl. Tab. II). Damit ähnelt es der Van-Nuys-Klassifikation (vgl. Tab. III), unterscheidet sich aber in der Unterteilung der Non-high-grade-Läsionen.

Liegt ein Kerngrad 2 ohne Komedonekrosen vor, so ergibt sich ein Intermediate-grade-DCIS nach WHO, das gemäß der Van-Nuys-Klassifikation der Gruppe 1 (non high grade ohne Komedonekrosen) zuzuordnen ist.

*Tabelle II.* Grading des DCIS nach WHO (WHO 2003).

Grad	Zytologie/Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low grade	kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG 1)	–	lamellär	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate grade	Zytologie ähnlich low grade (KG 1) oder intermediärer Kerngrad (KG 2)	+ –/+	lamellär oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High grade	hochgradige Zellatypien mit pleomorphen Kernen (KG 3)	–/+	amorph	eine Zelllage, mikropapillär, kribriform oder solide

*Tabelle III.* Van-Nuys-Klassifikation des DCIS (Silverstein, MJ et al. 1995).

Gruppe	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	non high grade	–
Van-Nuys-Gruppe II	non high grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	high grade	–/+

Bei Vorliegen verschiedener Grade innerhalb eines DCIS bestimmt die höchste Kategorie über die abschließende Einstufung in dem jeweils angewandten Gradingsschema.

Neben Kerngrad und Nekrosen wird in der aktuellen WHO-Klassifikation empfohlen, auch die Architektur des DCIS zu dokumentieren (WHO 2003). Als Argument hierfür lässt sich anführen, dass bestimmte Baumuster des DCIS (solide und kribriform) in der multivariaten Analyse des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trials

10853 (Exzision mit und ohne Strahlentherapie) mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidiv-Risiko verknüpft waren (Bijker, N et al. 2001).

Es werden 5 Hauptformen nach ihrer Architektur unterschieden: Komedotyp (mehrschichtiges neoplastisches Epithel umgibt eine zentrale Nekrosezone), kribriformer Typ (siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina), papillärer Typ (Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst), solider Typ (durch atypisches Epithel ausgefüllte Gangstrukturen), mikropapillärer Typ (pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst).

Allerdings besteht oftmals eine intratumorale Heterogenität, sodass verschiedene Baumuster nebeneinander vorliegen können.

### **Bestimmung der Hormonrezeptorexpression**

Zusätzlich zu den genannten pathomorphologischen Faktoren wird die Bestimmung und Dokumentation des Hormonrezeptorstatus beim DCIS empfohlen (Amendoeira, I 2006b; Carlson, RW et al. 2006a). Dabei orientiert sich die Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie an den Vorgaben für das invasive Mammakarzinom (s. Anhang 3: Kap. 3.2).

### **University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI)**

Um eine Hilfestellung in der therapeutischen Entscheidung zu geben, wurde von *Silverstein* und Mitarbeitern 1996 der Van Nuys Prognostic Index (VNPI) eingeführt (Silverstein, MJ et al. 1996). In die ursprüngliche Version gingen Größe, Resektionsrandstatus und pathologische Klassifikation aufgrund ihres prädiktiven Wertes ein. Der VNPI wurde zwischenzeitlich um einen weiteren Parameter, das Patientenalter, zum USC/VNPI ergänzt (s. Tab. IV) (Silverstein, MJ 2003). Diese Modifikation war das Ergebnis einer Multivarianzanalyse der Daten von 706 Pat. mit DCIS, die brusterhaltend behandelt worden waren. Für die 3 USC/VNPI-Gruppen betrug das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren 97 % (USC/VNPI 4–6), 73 % (USC/VNPI 7–9) und 34 % (USC/VNPI 10–12). Patientinnen mit USC/VNPI-Scores von 7–9 zeigten anders als diejenigen mit USC/VNPI-Scores von 4–6 eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach Strahlentherapie um 12–15 % ( $p < 0,05$ ). Bei einem Score von 10–12 profitierten die Patientinnen zwar statistisch gesehen am stärksten von einer Radiatio, allerdings bei inakzeptabel hohen 5-Jahres-Rezidivraten von nahezu 50 %. Die aus diesen Ergebnissen abgeleiteten Therapieempfehlungen von *Silverstein* und Mitarbeitern (Silverstein, MJ 2003) sind in der Tabelle IV ebenfalls aufgeführt.

Bezüglich der Anwendung des USC/VNPI in der täglichen Behandlungsplanung ist zu bedenken, dass sein Stellenwert umstritten ist. Kritisch zu bewerten ist in erster Linie, dass diesen Handlungsempfehlungen lediglich retrospektiv erhobene Daten zugrunde liegen und nicht die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie. Die Anwendung des USC/VNPI wird deshalb nicht generell empfohlen. Seine Angabe ist fakultativ.

*Tabelle IV.* University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) (Silverstein, MJ 2003).

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤15	16–40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥ 10	1–9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	non high grade ohne Nekrosen	non high grade mit Nekrosen	high grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40–60	< 40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung	
4–6	niedrig	Exzision	
7–9	intermediär	Exzision und Bestrahlung	
10–12	hoch	Mastektomie	

### 3.1.9 Invasive Mammakarzinome

#### Histologische Typisierung

(vgl. auch Statement Patho-2)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation durchzuführen (vgl. Tab.V (WHO 2003)). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Dies dient zum einen der Korrelation mit der Bildgebung und zum anderen der Therapieplanung. Dabei sollte allerdings interdisziplinär besprochen werden, dass es in Folge einer intratumoralen Heterogenität Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Präparat geben kann. Dementsprechend erfolgt die abschließende Zuordnung des histologischen Typs am Operationspräparat. Die Übereinstimmungsrate ist aber relativ hoch.

Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf (Ellis, IO et al. 1992; Rosen, PP et al. 1993). Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribriiforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das tubulo-lobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet (Fisher, ER et al. 1993).

*Tabelle V. WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (WHO 2003).*

- 
- Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified, (NOS)
    - Gemischter Typ
    - Pleomorphes Karzinom
    - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
    - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
    - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
  - Invasives lobuläres Karzinom
  - Tubuläres Karzinom
  - Invasives kribriiformes Karzinom
  - Medulläres Karzinom
  - Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren
    - Muzinöses Karzinom
    - Zystadenokarzinom und zylinderezelliges muzinöses Karzinom
    - Siegelringzell-Karzinom
  - Neuroendokrine Tumoren
    - Solides neuroendokrines Karzinom
    - Atypischer Karzinoidtumor
    - Kleinzelliges Karzinom
    - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
  - Invasives papilläres Karzinom
  - Invasives mikropapilläres Karzinom
  - Apokrines Karzinom
  - Metaplastische Karzinome
    - Rein epitheliale metaplastische Karzinome
      - Plattenepithelkarzinom
      - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie
      - Adenosquamöses Karzinom
      - Mukoepidermoides Karzinom
    - Gemisches epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
  - Lipidreiches Karzinom
  - Sekretorisches Karzinom
  - Onkozytäres Karzinom
  - Adenoid-zystisches Karzinom
  - Azinuszell-Karzinom
  - Glykogenreiches Klarzellkarzinom
  - Sebazeöses Karzinom
  - Inflammatorisches Karzinom
- 

Zur prognostisch relevanten Abgrenzung der Karzinome eines „reinen“ speziellen Typs von gemischten Typen bietet sich gemäß den EU-Leitlinien und der WHO-Klassifikation (Amen-doeira, I 2006b; WHO 2003) als Faustregel an, ein Karzinom dann einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mind. 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z. B. tubuläres Karzinom). Wenn der Anteil einer zweiten Komponente 10 % übersteigt, liegt ein gemischter Typ vor (z. B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom), wobei gemäß WHO 2003 bei gemischten Typen das invasive duktales Muster (NOS) 10–49 % des Tumors ausmacht.

Im Folgenden sollen nur bestimmte histologische Typen näher erläutert werden, die entweder besonders häufig sind oder bei denen die strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für die korrekte Typisierung von besonderer Relevanz ist, da sie über die Abschätzung der Prognose entscheidet.

Das **invasive duktale Karzinom** (not otherwise specified, NOS) ist mit 40–75 % der bei weitem häufigste Tumortyp. Er umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht in ausreichendem Umfang Charakteristika aufweisen, um einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden zu können (z. B. lobuläres oder tubuläres Karzinom). Um als invasiver duktaler Typ klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen (zur Abgrenzung des „reinen“ invasiven duktales Karzinoms von Mischformen s. auch oben).

**Invasive lobuläre Karzinome** machen ca. 5–15 % der invasiven Mammakarzinome aus. Das klassische Erscheinungsbild des invasiven lobulären Karzinoms wird im Wesentlichen durch seine Kleinzelligkeit, sein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Desmoplasie gekennzeichnet. Von dem klassischen Typ werden verschiedene morphologische Varianten abgegrenzt (solide, alveoläre, pleomorphe und tubulo-lobuläre Variante sowie Mischtypen), deren prognostische Relevanz unklar ist. Die klassische Form des invasiven lobulären Karzinoms ist in mindestens 90 % der Fälle mit einer lobulären Neoplasie assoziiert.

Das klassische **tubuläre Karzinom** wird durch das Vorliegen neoplastischer rundlich-ovaler Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe charakterisiert. Die Tubuli können abgewinkelt oder abgekantet sein mit tropfenähnlicher Form. Das Epithel weist häufig „apical snouts“ auf. Die Zellkerne sind gering hyperchromatisch und sollten nur kleine unauffällige Nukleolen aufweisen. Mitosen sind selten. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht. Das klassische tubuläre Karzinom macht zwar weniger als 2 % der Mammakarzinome aus, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mind. 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19 % (WHO 2003).

Die strenge Einhaltung der genannten Kriterien ist für die Abschätzung der Prognose von Bedeutung. Das reine tubuläre Karzinom hat eine exzellente Prognose. Selbst durch das seltene Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen (6–19 %) verschlechtert sich diese nur minimal.

Bei **muzinösen Karzinomen** liegen Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. Die Einstufung als (rein) muzinöses Karzinom ist gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) nur dann gerechtfertigt, wenn der Tumor vollständig muzinös differenziert ist. Dies trifft auf max. 2 % der invasiven Mammakarzinome zu. Auch hier dient die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien dem Ziel, Tumoren mit günstiger Prognose zu identifizieren, die insbesondere bei älteren Patientinnen auftreten. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–100 % (O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003).

Die Diagnose eines **medullären Karzinoms** erfordert, dass der gesamte Tumor folgende Kriterien erfüllt:

- synzytiales Wachstumsmuster (> 75 % der Tumorfläche)
- keine glanduläre Differenzierung
- diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltration (moderat bis stark)
- mäßig bis starke Kernpleomorphie (zahlreiche Mitosen)
- zirkulär scharfe Begrenzung (Übersichtsvergrößerung)

Die Besonderheit des medullären Karzinoms besteht darin, dass etablierte Prognosefaktoren wie Tumorgrading und negativer Rezeptorstatus bei diesem Tumortyp offenbar keine signifikanten Determinanten für die Prognose sind; d. h. die Prognose ist besser als es diese Faktoren vermuten lassen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei bis zu 84 % (nodal-negativ) und ist damit besser als bei schlecht differenzierten invasiven duktalem Mammakarzinomen. Dies geht einher mit einer deutlich niedrigeren Rate an Lymphknotenmetastasen (10–25 %) (Bässler, R 1997; O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003).

Die Identifikation dieses prognostisch relativ günstigen Tumors ist an die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien gebunden. Bei der Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien ist zu berücksichtigen, dass das gewonnene Material nur eingeschränkt repräsentativ ist. Die endgültige Diagnose ist deshalb erst am Tumorresektat möglich.

Sogenannte **atypische medulläre Karzinome**, die neben einer überwiegend synzytialen Architektur 2 oder 3 weitere Kriterien des typischen medullären Karzinoms erfüllen, zeigen keinen Prognosevorteil. Aus diesem Grund wird mittlerweile empfohlen, diese Bezeichnung zu vermeiden und diese Karzinome als invasive duktales Karzinome, NOS, zu klassifizieren (WHO 2003). Meist sind sie ebenso wie die typischen medullären Karzinome ER-, PgR- und HER-2-negativ (triple negativ). Ein Teil von ihnen hebt sich pathogenetisch ab. **Schlecht differenzierte invasive duktales Karzinome, NOS, die dem medullären Karzinom ähneln und triple-negativ** sind, finden sich gehäuft in der Gruppe der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome. Dementsprechend sollte bei Vorliegen dieser histologischen und immunhistologischen Charakteristika im Befundbericht auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrundes hingewiesen werden.

### **Histologisches Grading**

(vgl. auch Statement Patho-3)

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading durchzuführen (WHO 2003). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsie-Material erfolgen. Allerdings kann es gelegentlich Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Präparat geben. Dementsprechend erfolgt die abschließende Zuordnung des histologischen Gradings am Operationspräparat. Die Übereinstimmungsrate ist aber mit ca. 75 % relativ hoch. Abweichungen in der Graduierung sind in der Regel nur in der Höhe eines Levels zu erwarten. Beispielsweise kann die ermittelte Mitoserate bei invasiven Karzinomen am Stanz- oder Vakuumbiopsie-Material niedriger sein (Amendoeira, I 2006a).

Tabelle VI. Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (Elston, CW et al. 1991).

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0–5/10 HPF	1	
	6–11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3–9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

<sup>a</sup> HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend *Elston* und *Ellis* (Elston, CW et al. 1991). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Das histologische Grading erfolgt nach einer Modifikation des von *Bloom* und *Richardson* vorgeschlagenen Gradings entsprechend *Elston* und *Ellis* (Elston, CW et al. 1991). Das histologische Grading sollte in der Regel an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material vorgenommen werden. Die histo- und zytologischen Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden, sind Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate (vgl. Tab. VI).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tab. VII). Sie wird in 10 konsekutiven high power fields (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

*Tabelle VII.* Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße (Elston, CW et al. 1991).

Gesichtsfelddurchmesser (mm)	Mitosezahl <sup>a</sup>		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40–0,41	≤ 4	5– 9	≥ 10
0,42–0,43	≤ 5	6–10	≥ 11
0,44–0,45	≤ 5	6–11	≥ 12
0,46–0,47	≤ 6	7–12	≥ 13
0,48–0,49	≤ 6	7–13	≥ 14
0,50–0,51	≤ 7	8–14	≥ 15
0,52	≤ 7	8–15	≥ 16
0,53–0,54	≤ 8	9–16	≥ 17
0,55–0,56	≤ 8	9–17	≥ 18
0,57	≤ 9	10–18	≥ 19
0,58–0,59	≤ 9	10–19	≥ 20
0,60	≤ 10	11–20	≥ 21
0,61	≤ 10	11–21	≥ 22
0,62–0,63	≤ 11	12–22	≥ 23
0,64	≤ 11	12–23	≥ 24
0,65–0,66	≤ 12	13–24	≥ 25
0,67	≤ 12	13–25	≥ 26
0,68	≤ 13	14–26	≥ 27
0,69	≤ 13	14–27	≥ 28

<sup>a</sup> in 10 Gesichtsfeldern

Macht die erfasste Tumorphäche in den Stanz- und Vakuumbiopsien weniger als 10 HPFs aus, so kann die Mitoserate näherungsweise bestimmt werden, in dem die Gesamtzahl der Mitosen in den verfügbaren HPFs ausgezählt wird. Die erhaltene Zahl wird durch die Anzahl der ausgewerteten HPFs geteilt und mit dem Faktor 10 multipliziert.

Eine Übersicht der Bewertungskriterien mit Bildbeispielen zur Beurteilung der Kernpleomorphie und einer Tabelle zur Vergabe des Mitose-Scores bezogen auf die individuelle Gesichtsfeldgröße gibt ein Poster des NHS Cancer Screening Programme, UK, unter:

<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>

### Nottingham-Prognose-Index

Ergänzend wird hier noch der **Nottingham-Prognose-Index** (vgl. Tab. VIII) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgöße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und als prognostisch sehr aussagekräftig gilt. Seine Angabe ist optional.

Tabelle VIII. Nottingham-Prognose-Index (Galea, MH et al. 1992; Page, DL et al. 1998).

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading (Elston, CW et al. 1991)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1–3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe (in cm) × 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	gut	80 %
3,41–5,40	intermediär	42 %
> 5,40	schlecht	13 %

## 3.2 Spezielle Zusatzuntersuchungen

(vgl. auch Statement Patho-4 mit Text)

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Hormonrezeptorstatus und der HER-2-Status zu bestimmen. Außerdem wird die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus beim DCIS empfohlen (Carlson, RW et al. 2006b; ICSI 2005; NCRI 2005; NHMRC 2001; Wolff, AC et al. 2007).

Die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren muss sichergestellt sein (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007).

Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung sicherzustellen, wird ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (mind. 1 × pro Jahr); z. B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (ER, PgR, HER-2) oder PEER-Review empfohlen.

### 3.2.1 Hormonrezeptorstatus

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, bei präoperativer Sicherung eines invasiven Karzinoms vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie.

Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben.

Die Grenzwert-Definition ist derzeit in Diskussion. Gemäß dem St. Gallen-Konsens 2005 wird zwischen dem hormonsensitiven und nicht hormonsensitiven Mammakarzinom unterschieden (Goldhirsch, A et al. 2005). Allerdings ist derzeit nicht klar, welcher exakte Grenzwert zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Kategorien herangezogen werden sollte.

Auch Tumoren mit einem geringen Prozentsatz positiver Tumorzellkerne (ab ca. 1 % der Tumorzellen) können ein gewisses Ansprechen auf eine endokrine Therapie zeigen (Harvey, JM et al. 1999). Aus empirischen Gesichtspunkten wird deshalb folgende Unterteilung für den ER und/oder PgR empfohlen (Goldhirsch, A et al. 2005):

- endokrin nicht ansprechbar (ER-/PgR-negativ): 0 positive Tumorzellkerne
- endokrin unsicher ansprechbar: 1–9 % positive Tumorzellkerne
- endokrin ansprechbar (ER-/PgR-positiv):  $\geq 10$  % positive Tumorzellkerne

Die Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellen kann durch den international akzeptierten Allred-Score (Harvey, JM et al. 1999) oder den immunreaktive Score (IRS) nach *Remmele* und *Stegner* (Remmele W et al. 1987) ergänzt werden (s. Tab. IX). Beide immunhistochemische Scores beziehen die Färbeintensität in die Berechnung ein. Wird ein Schwellenwert von mind. 10 % positiven Tumorzellkernen zugrunde gelegt, so ergibt sich für den Allred-Score ein Cut-off von  $\geq 4$  und den IRS nach *Remmele* und *Stegner* von  $\geq 2$  oder  $\geq 4$  in Abhängigkeit von der Färbeintensität der Zellen.

Tabelle IX. Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptor-Bewertung.

Prozentsatz positiver Zellkerne		Färbeintensität		Score
Immunreaktiver Score (Remmele W et al. 1987)				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	0–12 Punkte
< 10 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
10–50 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
51–80 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion	3 Punkte	
> 80 % positive Kerne	4 Punkte			
Allred-Score (Harvey, JM et al. 1999)				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	0–8 Punkte
< 1 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
1–10 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
11–33 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion	3 Punkte	
34–66 % positive Kerne	4 Punkte			
> 66 % positive Kerne	5 Punkte			

### 3.2.2 HER-2/neu-Bestimmung

Immunhistochemie, FISH und CISH können zur HER-2-Diagnostik eingesetzt werden, sofern die Zuverlässigkeit des Nachweisverfahrens sichergestellt ist.

Die diagnostische Gleichwertigkeit der immunhistochemischen HER-2-Bestimmung an Stanzbiopsie und Tumorexzidat ist bislang nicht gesichert. Aus diesem Grunde lässt sich derzeit nur dann die Verwendung des immunhistochemischen HER-2-Status an der Stanzbiopsie als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab-Therapie empfehlen, wenn für die jeweilige Institution belegt ist, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert  $> 0,81$  oder Konkordanz  $> 95$  %). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artefiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktions- oder Quetsch-Artfakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007).



zweifelhafter HER-2-Status:

- IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in  $\leq 30$  % der invasiven Tumorzellen)
- oder FISH/CISH zweifelhaft:
  - HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
  - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
- Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER-2-Status erforderlich (z. B. FISH oder CISH bei IHC-Score 2+; vgl. Abb. 1)

negativer HER-2-Status:

- IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)
- oder FISH/CISH-negativ:
  - HER-2/CEP17-Quotient  $< 1,8$
  - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl  $< 4$  pro Kern

### 3.2.3 Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen (z. B. Bestimmung von Proteinasen/-inhibitoren mittels ELISA) oder zur Gewebeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen.

Sogenannte „neuere Prognosefaktoren“, die immunhistochemisch nachgewiesen oder molekularbiologisch analysiert werden können (z. B. p53 und andere), sollten nur bei spezieller Zielsetzung und/oder therapeutischer Konsequenz untersucht werden. Die routinemäßige Analyse solcher Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht in jedem Fall erforderlich. Bei zukünftigem Nachweis einer Evidenz für die therapeutische und prognostische Relevanz solcher Parameter, ergäbe sich eine spezielle Indikation für ihre Bestimmung.

## 3.3 Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose. Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie haben eine signifikant bessere Überlebenschance als Patienten, bei denen keine pCR erreicht wurde (Fisher, B et al. 1998; Kuerer, HM et al. 1999; van der Hage, JA et al. 2001; Wolmark, N et al. 2001).

Die Bestimmung der residualen Tumorgröße sowie die Erfassung der Tumormorphologie und der Lymphgefäßinvasion ermöglichen die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv (Chen, AM et al. 2004). Folglich bildet die sorgfältige pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate einen entscheidenden Rahmen für die Abschätzung der Prognose und Planung der weiteren Therapie.

Grundsätzlich ist der Pathologe darüber zu informieren, wenn der Operation eine neoadjuvante Therapie vorausging.

Ziel der pathomorphologischen Beurteilung ist die Erfassung von Karzinomresten, ihre Lokalisation und Ausdehnung sowie der Bezug zu den Resektionsrändern.

Bislang existieren keine international einheitlichen Standards für die Aufarbeitung von Resektionspräparaten nach neoadjuvanter Chemotherapie. Prinzipiell hat es sich bewährt, sich an dem Procedere bei primär operativer Therapie zu orientieren (vgl. Abschnitte B 5.4–B 5.6).

Wenn kein makroskopisch erkennbarer Herdbefund vorliegt, ist eine ausgedehnte Gewebeuntersuchung notwendig (vgl. Abb. 2).

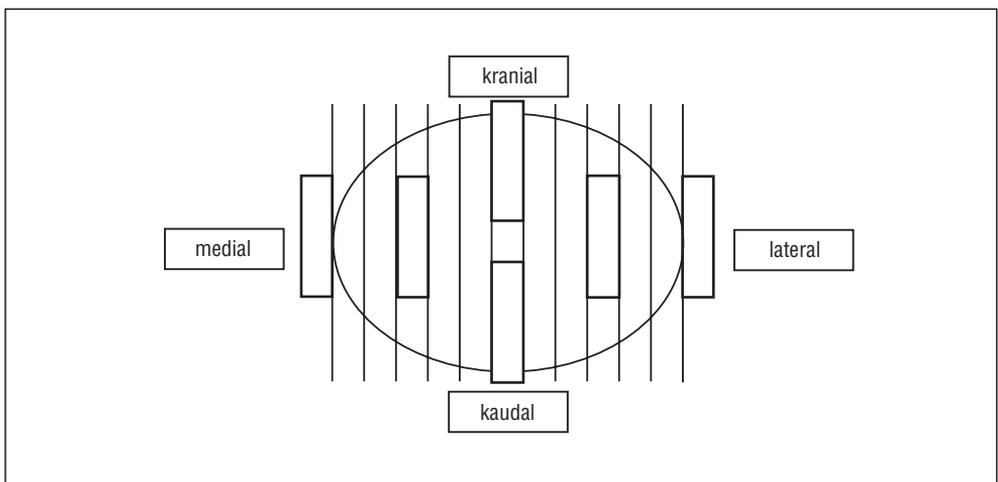


Abbildung 2. Gewebeentnahme bei fehlendem Herdbefund nach neoadjuvanter Chemotherapie (Gewebeblöcke schwarz umrahmt).

Dann empfiehlt es sich, systematisch mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers zu entnehmen. Zusätzlich werden Proben aus dem Bereich der Resektionsränder entnommen (je Dimension mind. ein Block: kranial, kaudal, dorsal, ventral, medial und lateral; alternativ Orientierung nach der Mamille). Hierbei ist auch bei Mastektomiepräparaten eine orientierte Entnahme notwendig (z. B. mit zeichnerischer Skizze), um gegebenenfalls die Größe der Läsion anhand der befallenen histologischen Schnittpräparate bestimmen zu können.

Effekte der neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie manifestieren sich in Form von Tumorzellnekrosen, zytopathischen degenerativen Veränderungen mit Vakuolisierung sowie resorptiver Entzündungsreaktion und Fibrose (Langer, F et al. 2004). Bei der histopathologischen Untersuchung kann gelegentlich eine zusätzliche immunhistochemische Untersuchung mit Pankreatin-Antikörpern hilfreich sein, um residuale Tumorzellen zu identifizieren. Bei ausgeprägten regressiven Veränderungen kann es problematisch sein, den größten Tumordurchmesser zu bestimmen. Die Chemotherapie führt hier zu einer hochgradigen Verminderung der Tumorzellularität mit clusterartig aggregierten Tumorzellkomplexen und tumorfreien Fibrosezonen im ehemaligen Tumorgebiet. Dies kann eine Multifokalität vortäuschen. Immunhistologisch können aber in den Fibrosearealen häufig teils degenerativ veränderte Tumorzellen nachge-

wiesen werden. Daher ist es zweckmäßig, die gesamte histologische Tumorausdehnung der Beurteilung der Tumorgöße zugrunde zu legen und nicht etwa die histologische Größe des größten Einzelherdes. Zur exakten Bestimmung der histologischen Tumorausdehnung ist daher in jedem Fall die systematische und orientierte Gewebearbeitung notwendig.

Nur bei makroskopisch eindeutig erkennbarer Multifokalität und histologisch tumorfreien Zonen zwischen den Tumorzellinseln, sollte der größte Herd für die Bestimmung der pT-Kategorie herangezogen werden.

Bei der pTNM-Klassifikation ist das Präfix y voranzustellen, um deutlich zu machen, dass der Resektion bereits eine primäre Chemotherapie vorausging.

Wenn bei der initialen Gewebseinbettung keine residualen Tumorzellen gefunden werden, sollte eine umfangreichere Untersuchung erfolgen, bevor eine pCR mit völligem Fehlen von Tumorresten bestätigt werden kann. Die zuverlässige Feststellung einer pCR beinhaltet den Nachweis eines sogenannten „Tumorbettes“ mit charakteristischen Veränderungen wie Schaumzellansammlungen, fokalen Lymphzellansammlungen und einer Fibrose bei Fehlen von Drüsengewebe.

Für die pathomorphologische Graduierung der Tumorregression existieren mittlerweile verschiedene Klassifikationssysteme, die sich zumindest zum Teil in der Definition der pCR unterscheiden (Kaufmann, M et al. 2006). Der Vergleich der publizierten Studien wird hierdurch erheblich erschwert. Während manche das völlige Fehlen residualer Tumorzellen in der Mamma und den untersuchten Lymphknoten als Voraussetzung für eine pCR fordern (Chevallier, B et al. 1993; van der Hage, JA et al. 2001), haben andere diese Definition modifiziert, indem sie Fälle mit nichtinvasiven Tumorresten einschlossen (Kuerer, HM et al. 1999) oder den Begriff alleine auf die Befunde an der Mamma bezogen (Fisher, B et al. 1998; Ogs-ton, KN et al. 2003; Sinn, HP et al. 1994).

Trotz dieser Unterschiede in der Begriffsdefinition haben verschiedene Studien die signifikante Korrelation zwischen pCR und dem Überleben der Patienten gezeigt. Bis heute herrscht daher keine Einigkeit darüber, wie eine pCR am Besten zu definieren ist. Aus Sicht zahlreicher Experten ist es aber wünschenswert, die Definition zu vereinheitlichen, um die Studien im Hinblick auf ihren Therapie-Effekt besser vergleichen zu können. Es wurde deshalb empfohlen, nur dann von einer pCR zu sprechen, wenn weder in dem resezierten Gewebe der Mamma noch in den entfernten Lymphknoten residuale Tumorzellen nachweisbar sind (Kaufmann, M et al. 2006).

Die Angabe eines Regressionsgradings in der Dokumentation, z. B. nach Sinn et al. (Sinn, HP et al. 1994) (vgl. Tabelle X), ist fakultativ.

*Tabelle X. Regressionsgrad nach Sinn et al. (Sinn, HP et al. 1994).*

Regressionsgrad 0	kein Effekt
Regressionsgrad 1	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathische Effekte
Regressionsgrad 2	weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalinvasivem Resttumor ( $\leq 0,5$ cm), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
Regressionsgrad 3	kein invasiver Resttumor
Regressionsgrad 4	kein Resttumor

## Literatur

- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006a: 221-256.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry NM, editor. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Office for Official Publications of the European Communities, 2006b: 256-311.
- Bässler R. Mamma. In: Remmele W, editor. Pathologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I, van de Vijver M. J. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8):2263-2271.
- Carlson, R. W., Anderson, B. O., Burstein, H. J. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2006 ed. USA: National Comprehensive Cancer Network. 2006a.
- Carlson R. W., Moench S. J., Hammond M. E., Perez E. A., Burstein H. J., Allred D. C., Vogel C. L., Goldstein L. J., Somlo G., Gradishar W. J., Hudis C. A., Jahanzeb M., Stark A., Wolff A. C., Press M. F., Winer E. P., Paik S., Ljung B. M. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006b; 4 (suppl 3):S1-22.
- Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Thames H. D., Oswald M. J., Outlaw E. D., Strom E. A., McNeese M. D., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., Ames F. C., Feig B. W., Sahin A. A., Perkins G. H., Schechter N. R., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12):2303-2312.
- Chevallier B., Roche H., Olivier J. P., Chollet P., Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16 (3):223-228.
- Collins L. C., Connolly J. L., Page D. L., Goulart R. A., Pisano E. D., Fajardo L. L., Berg W. A., Caudry D. J., McNeil B. J., Schnitt S. J. Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from a randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (1):126-131.
- Crump M. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. 2005.
- Ellis I. O., Galea M., Broughton N., Locker A., Blamey R. W., Elston C. W. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20 (6):479-489.
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19 (5):403-410.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E. R., Wickerham D. L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz A. B., Jr., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V., Bear H. D. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8):2672-2685.
- Fisher E. R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71 (8):2507-2514.
- Galea M. H., Blamey R. W., Elston C. E., Ellis I. O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22 (3):207-219.
- Goldhirsch A., Glick J. H., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16 (10):1569-1583.
- Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5):1474-1481.
- ICSI. Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA. 2005.
- Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M., von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12):1940-1949.
- Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L., Ames F. C., Hunt K. K., Dhingra K., Theriault R. L., Singh G., Binkley S. M., Sneige N., Buchholz T. A., Ross M. I., McNeese M. D., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N., Singletary S.

- E. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17 (2):460-469.
- Langer F., Luck H. J., Kreipe H. H. Morphological response to therapy of breast carcinoma. *Pathologie* 2004; 25 (6):455-460.
- Nahrig J., Hofler H., Heywang-Kobrunner S. H., Prat N., Holzel D., Wunsch P. H., Lebeau A. Experiences of the Bavarian mammography screening program. *Pathologie* 2006; 27 (5):387-391.
- NCRI. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive Early breast Cancer. NCRI Breast Clinical Studies Group, 2005.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, Australia. 2001.
- NHSBSP. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. NHSBSP Publication No.58. Sheffield: NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists, 2005.
- O'Malley BA, Pinder SE. *Breast Pathology*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- Ogston K. N., Miller I. D., Payne S., Hutcheon A. W., Sarkar T. K., Smith I., Schofield A., Heys S. D. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12 (5):320-327.
- Otterbach F., Bankfalvi A., Bergner S., Decker T., Krech R., Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37 (3):232-240.
- Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51 (3):195-208.
- Page D. L., Rogers L. W. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23 (10):1095-1097.
- Pinder S. E., Provenzano E., Reis-Filho J. S. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007; 39 (2):208-216.
- Putti T. C., Pinder S. E., Elston C. W., Lee A. H., Ellis I. O. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. *Histopathology* 2005; 47 (5):445-457.
- Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8:138-140.
- Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15 (3):209-221.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11 (11):2090-2100.
- Schnitt S. J. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia—classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5 (5):263-268.
- Silverstein M. J. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186 (4):337-343.
- Silverstein M. J., Lagios M. D., Craig P. H., Waisman J. R., Lewinsky B. S., Colburn W. J., Poller D. N. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77 (11):2267-2274.
- Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345 (8958):1154-1157.
- Simpson P. T., Gale T., Reis-Filho J. S., Jones C., Parry S., Sloane J. P., Hanby A., Pinder S. E., Lee A. H., Humphreys S., Ellis I. O., Lakhani S. R. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (6):734-746.
- Sinn H. P., Schmid H., Junkermann H., Huober J., Leppien G., Kaufmann M., Bastert G., Otto H. F. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 54 (10):552-558.
- Sloane J. P., Amendeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Boecker W., Bussolati G., Coleman D., Connolly C. E., Eusebi V., De Miguel C., Dervan P., Drijkoningen R., Elston C. W., Faverly D., Gad A., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., Munt C., Peterse J. L., Rank F., Sylvan M., Tsakraklides V., Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Virchows Arch* 1999; 434 (1):3-10.
- Sloane J. P., Ellman R., Anderson T. J., Brown C. L., Coyne J., Dallimore N. S., Davies J. D., Eakins D., Ellis I. O., Elston C. W., . Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 1994; 30A (10):1414-1419.
- Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd ed. Stamford CT: Appleton & Lange, 2000.

- Tavassoli F. A., Norris H. J. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65 (3):518-529.
- The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80 (9):1798-1802.
- van der Hage J. A., van de Velde C. J., Julien J. P., Tubiana-Hulin M., Vandervelden C., Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19 (22):4224-4237.
- Verkooijen H. M., Peterse J. L., Schipper M. E., Buskens E., Hendriks J. H., Pijnappel R. M., Peeters P. H., Borel Rinkes, I, Mali W. P., Holland R. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer* 2003; 39 (15):2187-2191.
- WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1):118-145.
- Wolmark N., Wang J., Mamounas E., Bryant J., Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30):96-102.



<b>Einsender</b>	<b>Patientendaten</b> Name: _____ Vorname: _____ <b>Geburtsdatum:</b> _____ <b>Journal-Nr.:</b> _____ <b>Berichtsdatum:</b> _____
------------------	--

**Vorgehen, makroskopische Beschreibung:**

Stanzbiopsie      Gesamtlänge der Stanzzyliner: \_\_\_\_\_ cm       rechts       links

Vakuumbiopsie

Anzahl der Stenzen: \_\_\_\_\_      Präparatradiogramm gesehen       ja       nein

Anzahl Schnitte: \_\_\_\_\_      Verkalkungen > 100 µm       ja       nein

wenn ja:  lamellär       amorph

**Histopathologische Diagnose:**

**Nicht verwertbar**

**Normalgewebe**

**Benigne Läsionen**

<input type="checkbox"/> Fibrös(-zystische) Mastopathie	<input type="checkbox"/> Papillom(e)
<input type="checkbox"/> Solitäre Zyste	<input type="checkbox"/> Adenom der Mamille
<input type="checkbox"/> Periduktale Mastitis/Duktektasie	<input type="checkbox"/> Fibroadenom
<input type="checkbox"/> Adenose	<input type="checkbox"/> Gewöhnliche duktale Hyperplasie
<input type="checkbox"/> Sklerosierende Adenose / apokine Adenose	
<input type="checkbox"/> Sonstige benigne Läsionen: _____	

**Benigne Läsionen mit unsicherem biologischem Potential oder malignitätsverdächtig**

<input type="checkbox"/> Komplexe skler. Läsion/ radiäre Narbe	<input type="checkbox"/> Intraduktale papilläre Läsion
<input type="checkbox"/> Flache epitheliale Atypie	<input type="checkbox"/> nicht sicher vollständig erfasst
<input type="checkbox"/> Atypische duktale Hyperplasie (ADH)	<input type="checkbox"/> mit duktaler Hyperplasie
<input type="checkbox"/> Lobuläre Neoplasie	<input type="checkbox"/> mit geringer Epithelatypie (ADH)
<input type="checkbox"/> Sonstige benigne Läsionen mit unsicherem Potential: _____	

**Maligne Läsion, nicht invasiv (DCIS)**

Kerngrading	<input type="checkbox"/> gering	<input type="checkbox"/> intermediär	<input type="checkbox"/> hoch
Komedonekrosen	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden	
WHO-Grading	<input type="checkbox"/> low grade	<input type="checkbox"/> intermed. gr.	<input type="checkbox"/> high grade
Van Nuys-Gruppe	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III
Wachstumsmuster	<input type="checkbox"/> kribriform	<input type="checkbox"/> papillär	<input type="checkbox"/> mikropapillär <input type="checkbox"/> solid
	<input type="checkbox"/> komedo	Sonst. Wachstumsmuster: _____	

**Maligne Läsion, invasiv**

<input type="checkbox"/> invasiv duktal      M8500/3	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
intraduktale Komponente:	<input type="checkbox"/> Mischtyp: _____
<input type="checkbox"/> invasiv lobulär      M8520/3	<input type="checkbox"/> sonst. Mamma-Ca: _____
<input type="checkbox"/> tubulär      M8211/3	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar
<input type="checkbox"/> medullär      M8510/3	
<input type="checkbox"/> muzinös      M8480/3	
Grading	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar

**Sonstige maligne Neoplasie:** \_\_\_\_\_

**Unkl. Läsion**

<input type="checkbox"/> unklar, ob invasiv oder nicht-invasiv	<input type="checkbox"/> unklar, ob lobuläre Neoplasie oder DCIS
--	--

**B-Klassifikation**

<input type="checkbox"/> B1a: nicht verwertbar	<input type="checkbox"/> B3: benigne mit unsicherem Malignitätspotential
<input type="checkbox"/> B1b: ausschl. Normalgewebe	biopsische Abklärung <input type="checkbox"/> empfohlen
<input type="checkbox"/> ohne Mammaparenchym	<input type="checkbox"/> nicht empfohlen
<input type="checkbox"/> mit Mammaparenchym	<input type="checkbox"/> B4: malignitätsverdächtig
<input type="checkbox"/> B2: benigne	<input type="checkbox"/> B5: maligne <input type="checkbox"/> a. in situ <input type="checkbox"/> b. invasiv
	<input type="checkbox"/> c. unklar, ob in situ <input type="checkbox"/> d. sonstige Malignome
	oder invasiv

**Bei Nachweis von Mikrokalk:** Assoziation mit der diagnostizierten Läsion?

nein

ja, mit:       invas. Ca       DCIS       ADH       Sonst.: \_\_\_\_\_

unsicher

**Hormonrezeptoren:**      ER: \_\_\_\_\_ % positive Tumorzellen      PgR: \_\_\_\_\_ % positive Tumorzellen

IHC-Score:       Remmele und Stegner       Allred      ER: \_\_\_\_\_      PgR: \_\_\_\_\_

**HER2:**      IHC-Score: \_\_\_\_\_

FISH/CISH:       amplifiziert       nicht amplifiziert       zweifelhaft

**Kommentar/Zusätzliche Informationen:**

Datum: \_\_\_\_\_      Unterschrift: \_\_\_\_\_

*Formblatt 2A:* Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie.

<b>Einsender</b>	<b>Patientendaten</b> Name: Vorname: Geburtsdatum: Journal-Nr.: Berichtsdatum:
------------------	---

**Seite:**  
**Präparat topographisch markiert:**  Rechts  Links  
 Ja  Nein  
**Präparat eingeschnitten übersandt**  Ja  Nein

**Art der Probe:**  
 Diagnostisches Exzidat/offene Biopsie  
 Tumorektomie/Segmentresektion/Lumpektomie  
 Mastektomie  
 Lymphknoten:  Sentinel  
 Axilläres Dissektat, Level: \_\_\_\_\_  
 Sonstige; welche \_\_\_\_\_  
 Sonstige; welche \_\_\_\_\_

**Gewicht der Probe:** \_\_\_\_\_ g  
**Größe der Probe** \_\_\_\_\_ mm X \_\_\_\_\_ mm x \_\_\_\_\_ mm

**Präparatradiographie der Probe gesehen?**  Ja  Nein  
**Mammographische Anomalie in der Probe?**  Ja  Nein  
 Unsicher  
**Histologische Kalzifikation in der Probe?**  In benigner Veränderung  In Malignom  
 In beidem  Fehlt

**Histopathologische Diagnose**

**Normalgewebe**

**Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)**  
 Fibrös-zystische Mastopathie  Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion  
 Solitäre Zyste  Solitäres Papillom  
 Periduktale Mastitis/Duktektasie  Multiple Papillome  
 Sklerosierende Adenose  Fibroadenom  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

**Intraduktale Epithelproliferation**   
 Gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH)  Atypische duktale Hyperplasie (ADH)  
 Flache epitheliale Atypie (ADH)  Sonstige: \_\_\_\_\_ ICD-O-Code  
8520/2

**Lobuläre Neoplasie**  
 Klassischer Typ  Mit zentralen Nekrosen  
 Mit massiver Äzinuserweiterung  Siegelringzell-Variante  
 Pleomorphe Variante

**Maligne Läsion, nicht-invasiv**  
 **DCIS** Größe: \_\_\_\_\_ mm 8500/2  
 Kerngrading:  1  2  3  
 Komedonekrosen  Vorhanden  Nicht vorhanden  
 WHO-Grad:  Low grade  Intermediate grade  High grade  
 Van Nuys-Gruppe  I  II  III  
 M. Paget  Vorhanden  Nicht vorhanden  
 **Kombination aus DCIS und Lobulärer Neoplasie**

Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat.

<b>Patient:</b> _____	<b>Journal-Nr.:</b> _____
<b>Invasives Karzinom</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Vorhanden</b>	<input type="checkbox"/> <b>Nicht vorhanden</b>
<b>Histologischer Typ:</b>	
<input type="checkbox"/> Invasiv duktal, NOS intraduktale Komponente	<input type="checkbox"/> Keine <span style="float: right;">8500/3</span>
<input type="checkbox"/> Invasiv lobulär <span style="float: right;">8520/3</span>	<input type="checkbox"/> Gering <input type="checkbox"/> Extensiv
<input type="checkbox"/> Medullär <span style="float: right;">8510/3</span>	<input type="checkbox"/> Tubulär <span style="float: right;">8211/3</span>
<input type="checkbox"/> Muzinös <span style="float: right;">8480/3</span>	<input type="checkbox"/> Mischtyp: _____
<input type="checkbox"/> Sonstiges primäres Mammakarzinom: _____	
<input type="checkbox"/> Sonstiger maligner Mammatumor: _____	
<b>Histologischer Differenzierungsgrad</b>	
<input type="checkbox"/> G1	<input type="checkbox"/> G2
<input type="checkbox"/> G3	<input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
<b>Tumorgroße</b>	
Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms: _____ mm	<input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
Größe des assoziierten DCIS: (bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente) _____ mm	<input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
<b>Peritumorale Gefäßinvasion</b>	
<input type="checkbox"/> Vorhanden	<input type="checkbox"/> Nicht gesehen
<b>Multifokalität</b>	
<input type="checkbox"/> Vorhanden	<input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
<b>Multizentrität</b> (nach Faverly et al, 1994)	
<input type="checkbox"/> Vorhanden	<input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
<b>Resektionsränder</b>	
DCIS unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Angabe wo: _____
Invasives Karzinom unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Angabe wo: _____
Wenn nein; nächstgelegener Rand: _____	Angabe wo: _____
	<input type="checkbox"/> DCIS <input type="checkbox"/> Invasives Karzinom
	Sicherheitsabstand: _____
<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar	
<b>Axilläre Lymphknoten (LK)</b>	
	Zahl untersuchte LK: _____
	Zahl befallene Lymphknoten: _____
	<input type="checkbox"/> Makrometastase <input type="checkbox"/> Mikrometastase
	<input type="checkbox"/> Isolierte Tumorzellen
<b>Sonstige Lymphknoten</b>	
	Lokalisation: _____
	Zahl untersuchte LK: _____
	Zahl befallene Lymphknoten: _____
<b>pTNM-Klassifikation:</b> ___ pT ___ pN ___ ( ___ / ___ ) pM ___	
<b>Hormonrezeptoren:</b>	
ER: ___ % pos. Tumorzellen	PgR: ___ % pos. Tumorzellen
IHC-Score: _____	<input type="checkbox"/> Remmele und Stegner <input type="checkbox"/> Allred
	ER: _____ PgR: _____
<b>HER2:</b>	
IHC-Score: _____	
FISH/CISH: _____	<input type="checkbox"/> Amplifiziert <input type="checkbox"/> Nicht amplifiziert
	<input type="checkbox"/> Zweifelhaf
<b>Kommentar/zusätzliche Informationen:</b>	
<b>Datum:</b> _____	<b>Unterschrift:</b> _____

## Anhang 4: Empfehlung zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms

(zu B 7 Systemische Adjuvante Therapie)

Table I. Risikokategorien nach St. Gallen 2007.

pN-Status	niedrig	mittel	hoch
N0	alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER-2- und ≥ 35 Jahre	mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER-2+ oder Alter < 35 Jahre	
N+ (1-3 LK)		ER+ und/oder PgR+ und HER-2-	ER- und PgR- oder HER-2+
N+ (≥ 4 LK)			immer

Table II. Behandlungsauswahl nach St. Gallen 2007.

Risiko	Endokr. Ansprechen gegeben	Endokr. Ansprechen unsicher	Kein endokrines Ansprechen
Niedrig	ET	ET	-
Mittel	ET allein, oder CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
HER-2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab
Hoch	CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
HER-2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab

(CT = Chemotherapie, ET = endokrine Therapie)

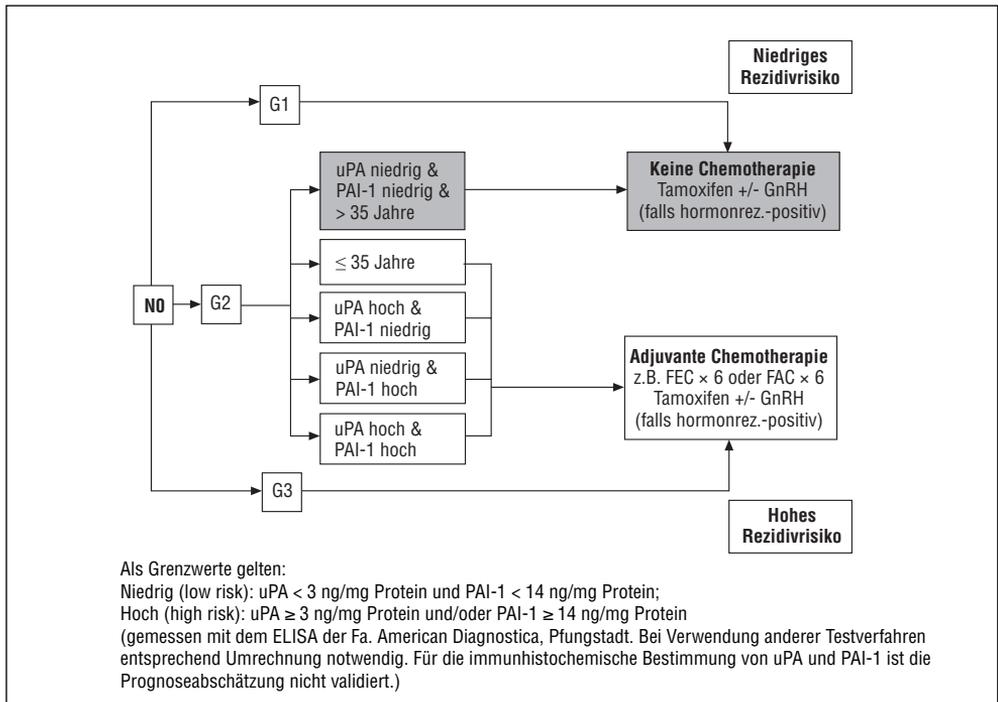


Abbildung 1. Alternative Möglichkeit der Risikoabschätzung beim nodal-negativen Mammakarzinom mit Hilfe tumorbiologischer Faktoren (Grading, Alter, Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp – uPA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 – PAI-1).

Unabhängig vom axillären Lymphknotenstatus gelten folgende Schemata als Standard für die adjuvante Chemotherapie mit adäquater Anthrazyklindosis in adäquater Kombination (zugrundegelegt wird für Doxorubicin eine Dosisintensität von 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche und für Epirubicin eine Mindest-Dosisintensität von 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche).

Tabelle III. Standard-Chemotherapie.

Schemata, die generell als adjuvante Chemotherapieschemata akzeptiert sind:

French FEC	FE <sub>100</sub> C d1, q 3w × 6
American FAC	FA <sub>60</sub> C d1, q3w × 6

Für nodal-positive Patientinnen sind folgende Schemata akzeptiert:

Canadian FEC	C <sub>p.o.</sub> E <sub>60</sub> F d1+8, q4w × 6
CALGB #9344	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Paclitaxel <sub>175</sub> d1 q3w × 4
NSABP-B-28	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Paclitaxel <sub>225</sub> d1 q3w × 4
BCIRG #001	Docetaxel A <sub>50</sub> C d1 q3w × 4
PACS-01	FE <sub>100</sub> C d1 q3w × 3 → Docetaxel <sub>100</sub> d1 q3w × 3
ECOG-E1199	A <sub>60</sub> C d1 q3w × 4 → Docetaxel <sub>100</sub> d1 q3w × 4
Jones	Docetaxel <sub>75</sub> C d1 q3w × 4

× n = Zyklenzahl

Tabelle IV. Dosierungsschemata.

Schema	Cyclophosphamid	Doxorubicin (A) Epirubicin (E)	5-Fluorouracil	Paclitaxel (P) Docetaxel (D)	Methotrexat	Wdh. (Zyklus)
FEC	500–600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (E)	500–600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 3 Wochen
FAC/CAF	500–600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	500–600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 3 Wochen
CEF	75 mg/m <sup>2</sup> p.o. d1–14	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1+8 (E)	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	—	—	alle 4 Wochen
AC-T	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1–4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1–4	—	175 mg/m <sup>2</sup> d1 (P) Zyklus 5–8	—	alle 3 Wochen
AC-D	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Zyklus 1–4	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A) Zyklus 1–4	—	100 mg/m <sup>2</sup> d1 (D) Zyklus 5–8	—	alle 3 Wochen
TAC	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 (A)	—	75 mg/m <sup>2</sup> d1 (D)	—	alle 3 Wochen

**Wichtig:**

Dosisintensität von Doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche, von Epirubicin mindestens 30 mg/m<sup>2</sup>/Woche. Die geplante Dosisintensität der Chemotherapie soll eingehalten werden.

Adjuvante endokrine Therapie (anschließend an Chemotherapie) bei positivem Hormonrezeptorstatus (ER pos und/oder PgR pos)

Prämenopausal: Tamoxifen 5 Jahre oder Goserelin 2–3 Jahre und Tamoxifen 5 Jahre

Postmenopausal: Tamoxifen 5 Jahre (ausschließlich Niedrig-Risikopatientinnen)

Aromatasehemmer (z.B. Anastrozol, Letrozol) 5 Jahre

Alternativ: nach 2–3 Jahren Tamoxifen Umsetzen auf Aromatasehemmer (z.B. Exemestan, Anastrozol)

Alternativ: erweiterte endokrine adjuvante Therapie: nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 2–5 Jahre Aromatasehemmer (z.B. Letrozol)

Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen.

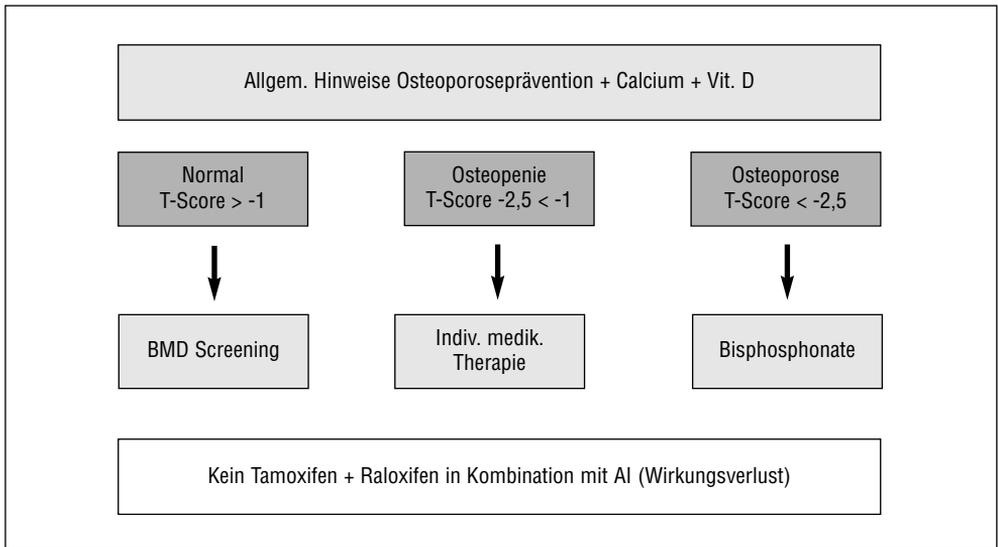
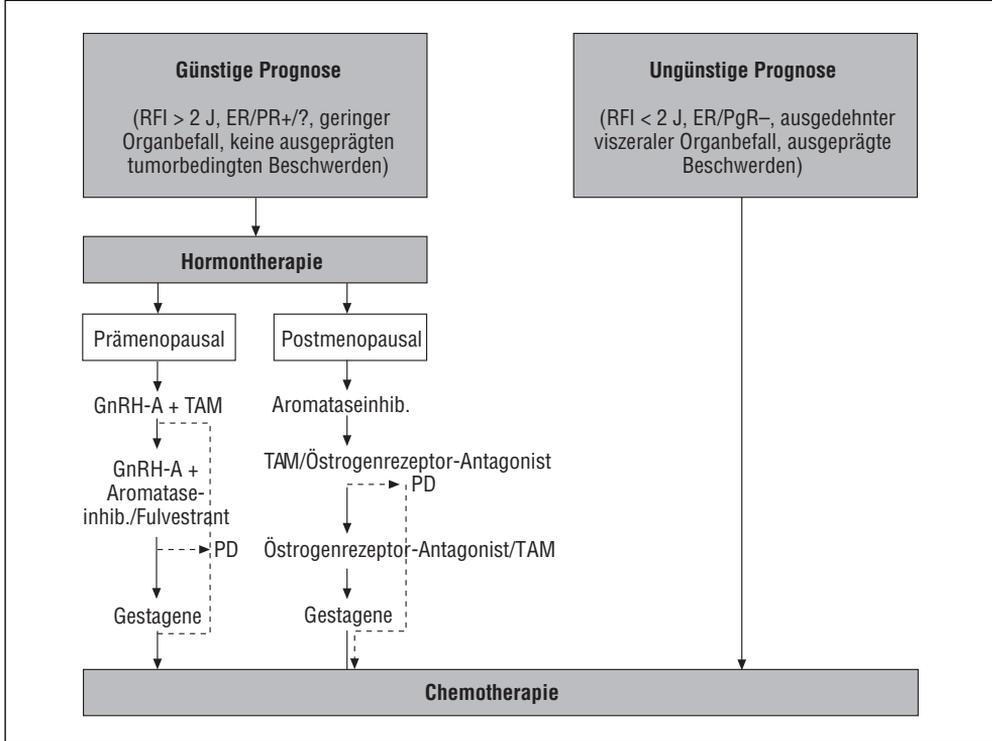


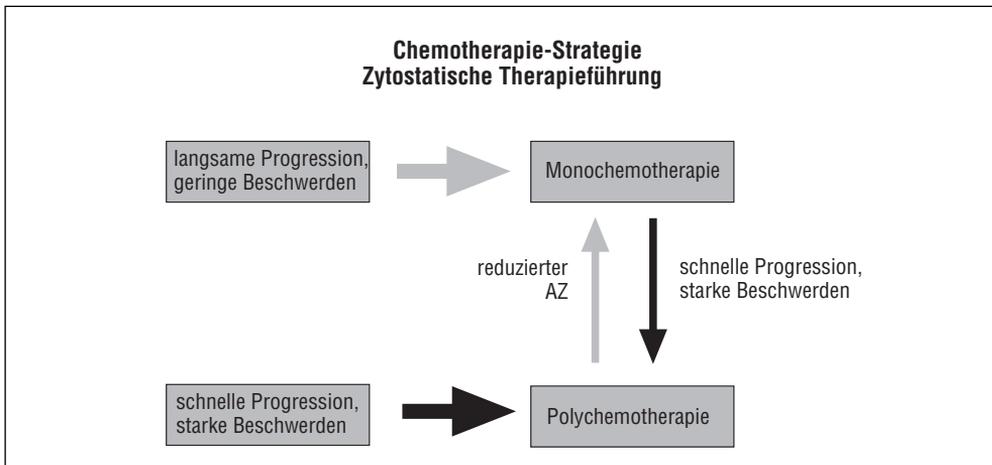
Abbildung 1. Osteoporoseprävention unter Aromatasehemmer-Therapie für Risikopatientinnen.

# Anhang 5: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

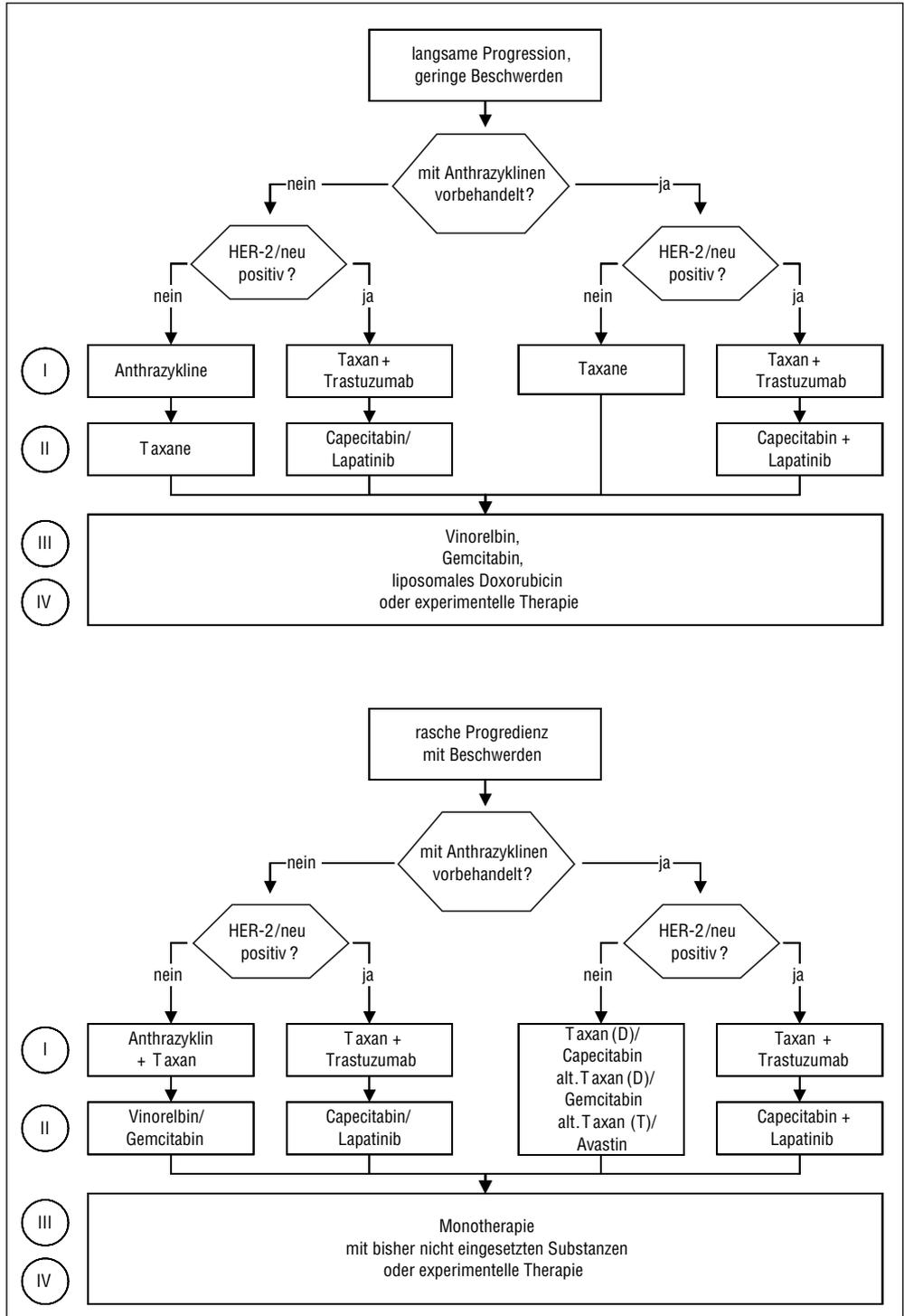
(zu C 4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms)



Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 1)



Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 2)



## Anhang 6: Dosierungsempfehlungen zur palliativen Chemotherapie

(zu C 4.4 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms)

Tabelle I. Monotherapie.

Substanzgruppe	Substanz	Dosierung	Zyklus
Anthrazykline	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Epirubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
Taxane	Epirubicin	90–100 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Paclitaxel	80–100 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Vinkaalkaloide, Antimetabolite	Capecitabin	100–1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	q 3w
	Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> d1+8+15	q 4w
	Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> d1	q 1w
	Vinorelbin	60–80 mg/m <sup>2</sup> p.o.	q 1w
Liposomales Doxorubicin	Myocet	75 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
	Caelyx	40–50 mg/m <sup>2</sup>	q 4w
Trastuzumab	Herceptin	2 mg/m <sup>2</sup>	q 1w
Trastuzumab	Herceptin	6 mg/m <sup>2</sup>	q 3w
Lapatinib	Tykerb/Tyverb	1250 mg p.o.	tägl.

Tabelle II. Kombinationstherapie.

Schema	Substanz I	Dosierung	Substanz II	Dosierung	Zyklus
AT	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AD	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
CT	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
CD	Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
ET	Epirubicin	60 mg/m <sup>2</sup> d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
GT	Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
GD	Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
AvT	Avastin	10 mg/kg d1+15	Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> d1+8+15	q 3w
	Avastin	15 mg/kg d1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> d1	q 3w
NG	Navelbine	30 mg/m <sup>2</sup> d1+14	Gemcitabin	1200 mg/m <sup>2</sup> d1+8	q 3w
NCap	Navelbine	60 mg/m <sup>2</sup> d1+8	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	q 3w
	Lapatinib (Tyverb)	1250 mg/d	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1–14	q 3w
	Trastuzumab (Herceptin)	2 mg/m <sup>2</sup>	CT		q 1w
	Trastuzumab (Herceptin)	6 mg/m <sup>2</sup>	CT		q 3w

## Anhang 7: TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung<sup>1</sup>

### T-Klassifikation

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

### pT-Klassifikation

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

### N-Klassifikation

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht.

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

Definition der regionären Lymphknoten (s. Tab. 7.1)

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

<sup>1</sup> Nach Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131–41.

Tabelle 7.1. N: regionäre Lymphknoten.

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

### pN-Klassifikation (s. Tab. 7.2)

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

pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen  $\leq 2$  mm Größe

Tabelle 7.2. pN: Lymphknotenmetastasen  $> 2$  mm (axillär und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Mammaria-Lymphknoten	Axilla-Lymphknoten			
	tumorfrei	1–3 LK befallen	4–9 LK befallen	$\geq 10$ LK befallen
Tumorfrei oder nicht untersucht	pN0	pN1a	pN2a	pN3a
Nur histologisch befallen	pN1b	pN1c	pN3b	pN3b
Klinischer oder makroskopischer Befall	pN2b	pN3b	pN3b	pN3b

pN3c: Befall supraklavikulärer Lymphknoten; pN3a: Befall infraklavikulärer Lymphknoten

### M-Fernmetastasen

MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

### UICC-Stadienverteilung (s. Tab. 7.3)

Tabelle 7.3. UICC-Stadien I–IV.

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

## **Anhang 8: Anforderung an das Qualitätsmanagementsystem Brustkrebs**

### **8.1 Qualitätsindikatoren zur S3-Leitlinie**

#### *8.1.1 Aktualisierung und Konsentierung von Qualitätsindikatoren*

Nachdem die erste deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms bereits Vorschläge für Qualitätsindikatoren enthielt, die ein Expertengremium auf der Basis einer Literaturanalyse vorgelegt hatte, wurde für die Revision auch die methodische Qualität der Qualitätsindikatoren (QI) erhöht.

Hierzu wurden die bereits in der ersten Version vorhandenen und auf der Basis der überarbeiteten Leitlinienstatements zum Teil neu formulierten Qualitätsindikatoren mithilfe eines Konsensprozesses methodisch geprüft. Eine vollständige methodische Güteprüfung kann seit Neuestem mit Hilfe des QUALIFY-Instrumentes der BQS erfolgen (s. [www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de)). Dabei müssen jedoch umfassende Daten aus der Versorgung vorliegen, die bislang nur für diejenigen Qualitätsindikatoren vorhanden sind, die bereits dem BQS-Verfahren unterliegen. Da für die meisten Indikatoren keine derartigen Daten existieren, haben sich die Leitlinienautoren auf eine methodische Prüfung anhand eines Konsensverfahrens beschränkt, das international weit verbreitet ist. Bei diesem „RAND-UCLA-Verfahren“ beurteilen Expertengruppen in einem zweistufigen Delphi-Prozess die Validität und Machbarkeit von Qualitätsindikatoren jeweils mit 1 bis 9 Punkten, wobei die höchste Punktzahl – 9 – „höchst valide bzw. machbar“ und die niedrigste Punktzahl – 1 – „ganz und gar nicht valide bzw. machbar“ bedeutet (Kerr, E. et al. 2000).

Den beiden Kriterien unterlagen dabei folgende Definitionen:

Validität (nach RAND-UCLA):

- Der QI wird von einer ausreichenden wissenschaftlichen Evidenz oder ausreichendem professionellem Konsens unterstützt.
- Patienten, die so wie vom QI spezifiziert behandelt werden, erfahren erkennbaren gesundheitlichen Nutzen.
- Auf der Basis der professionellen Erfahrungen der Bewerter kann konstatiert werden, dass solche Leistungserbringer als hochqualitativ angesehen werden, die signifikant öfter die QI befolgen.
- Der Großteil der Faktoren, die die Ausprägung des QI determinieren, ist unter der Kontrolle der Leistungserbringer (oder unter deren Einfluss).

Machbarkeit (nach RAND-UCLA):

- Die Informationen, die notwendig sind, um die Ausprägung eines QI zu messen, sind hochwahrscheinlich in einer typischen Krankenakte aufzufinden.

- Schätzungen der Ausprägung eines QI auf der Basis von Krankenaktendaten sind hochwahrscheinlich reliabel und unverzerrt.
- Das Fehlen der Dokumentation relevanter Daten zum QI ist selbst ein Zeichen für schlechte Qualität.

Die Leitlinienautoren wurden für jeden der Indikatoren aufgefordert, auf der Basis dieser Definitionen den einzelnen Qualitätsindikatoren 1–9 Punkte zuzuordnen. Das Bewertungsergebnis und evtl. Kommentare wurden allen Beteiligten am Konsensprozess rückgemeldet. Auf dieser Basis nahmen die Beteiligten eine zweite, endgültige Bewertung vor.

Beim RAND-UCLA-Verfahren werden alle Indikatoren für die weitere Verwendung akzeptiert, die beim Kriterium „Validität“ im Median mit 7 oder höher bewertet werden und bei denen zudem kein Dissens besteht (Dissens = mindestens ein Drittel der Panel-Mitglieder beurteilen den QI mit 1–3 Punkten und gleichzeitig mindestens ein Drittel mit 7–9 Punkten bei der Validität) und bei denen weiterhin die Machbarkeit mit mindestens 4 im Median beurteilt wird.

Die folgende Liste enthält die der Beurteilung unterzogenen Qualitätsindikatoren sowie deren Validitäts- und Machbarkeitsbeurteilungen.

Für die weitere Entwicklung hin zu einem für Deutschland gültigen, konsentierten Qualitätsindikatorenset zur Beurteilung der Versorgungsqualität bei der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wäre vordringlich, in einer Pilotphase Daten zu den hier für geeignet beurteilten QI zu generieren, um diese dann einer vollständigen methodischen Güteprüfung mit dem QUALIFY-Instrument unterziehen zu können. Auf dieser Basis können dann auch Empfehlungen für möglicherweise unterschiedliche Anwendungsbereiche der Indikatoren konkretisiert werden (z. B. internes Qualitätsmanagement oder externe Vergleiche, Dokumentation auf Krankenaktenebene oder in Datenbanken). Des Weiteren sollte das gesamte Indikatorenset einer Prüfung dahingehend unterzogen werden, ob wirklich alle Kernprozesse der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms berücksichtigt sind und zudem eine ausreichende Zahl von Ergebnisindikatoren vorhanden ist, mit deren Hilfe der Zielerreichungsgrad der Leitlinienimplementierung langfristig gemessen werden kann.

Insofern stellt die vorliegende, im Rahmen der Leitlinienrevision erarbeitete Liste nur einen ersten, aber dennoch wichtigen Schritt in die Richtung eines akzeptablen Indikatorensets dar. Die weitere Arbeit an einem solchen Set sollte in Verantwortung der beteiligten Fachgesellschaften bis zur nächsten Revision der Leitlinie abgeschlossen werden.

Diejenigen Messgrößen bzw. Indikatoren der Ergebnisqualität, die durch Krebsregister dokumentiert bzw. zur Rezertifizierung von Brustzentren benötigt werden, sind in Anhang 8.1.3 gesondert aufgeführt.

## Literatur

- 1 Kerr E., Asch S., Hamilton E., McGlynn E. Quality of Care for Cardiopulmonary Conditions: A Review of the literature and quality indicators. MR-1282-AHRQ ed. Santa Monica, California 2000.

### 8.1.2 Qualitätsindikatoren und Bewertungsergebnisse

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
QI 1: Anteil der Patientinnen mit Behandlung im Rahmen klinischer Studien an allen Patientinnen mit Mammakarzinom. – bei Primärtherapie	≥ 10 %	7	9	akzeptiert
QI 2: Anteil der Patientinnen mit Behandlung im Rahmen klinischer Studien an allen Patientinnen mit Mammakarzinom. – bei Metastasierung	≥ 10 %	8	9	akzeptiert
QI 3: Anteil der Patientinnen mit prätherapeutischer Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflussgebieten an allen symptomatischen Patientinnen mit Primärerkrankung.	≥ 95 %	8,5	9	akzeptiert
QI 4: Anteil der Patientinnen mit prätherapeutischer Mammographie in Standardaufnahmetechnik (cc und mlo) an allen symptomatischen Patientinnen mit Primärerkrankung.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
QI 5: Anteil der Patientinnen mit prätherapeutischer Ultraschalldiagnostik mit Hochfrequenzsonden an allen symptomatischen Patientinnen mit Primärerkrankung.	≥ 95 %	8,5	9	akzeptiert
QI 6: Anteil der Patientinnen mit histologischer Diagnosesicherung vor Therapiebeginn an allen symptomatischen Patientinnen mit Therapie eines Mammakarzinoms.	≥ 95 %	8,5	7,5	akzeptiert
QI 7: Anteil der Patientinnen mit minimalinvasiver histologischer Diagnosesicherung vor Therapiebeginn an allen symptomatischen Patientinnen mit Therapie eines Mammakarzinoms.	≥ 70 %	9	9	akzeptiert
QI 8: Anteil der Patientinnen mit prätherapeutischem Röntgen-Thorax und Sonographie und Szintigraphie an allen symptomatischen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Karzinom oder klinischem Verdacht auf Metastasierung.	≥ 90 %	8,5	8,5	akzeptiert
QI 9: Anteil der Patientinnen mit interdisziplinär erstelltem therapeutischem Konzept (bei radiol. Verdacht oder Nachweis in Stanz-/Vakuumbiopsie).	≥ 95 %	8,5	7,5	akzeptiert
QI 10: Anteil der Patientinnen mit Nachbestrahlung der Brust an allen Patientinnen mit brusterhaltender Operation wegen eines DCIS.	≥ 70 %	9	8	akzeptiert

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
<u>QI 11:</u> Anteil der Patientinnen mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) an allen Patientinnen mit Exstirpation des Tumors bei nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
<u>QI 12:</u> Anteil der Patientinnen mit mikroskopisch gemessenem Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom an allen Patientinnen mit Mammakarzinom und Tumorexstirpation.	≥ 95 %	8	8	akzeptiert
<u>QI 13:</u> Anteil der Patientinnen mit mikroskopisch gemessenem Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von 5 mm oder mehr für das reine intraduktale Karzinom (DCIS) an allen Patientinnen mit DCIS und Tumorexstirpation.	≥ 95 %	8	7,5	akzeptiert
<u>QI 14:</u> Anteil der Patientinnen mit brusterhaltender Therapie an allen operierten Patientinnen mit invasivem Karzinom ohne Indikation zur MRM bei pT1.	≥ 60 %	9	9	nicht akzeptiert
<u>QI 15:</u> Anteil der Patientinnen mit Mastektomie ohne Indikation (1–7) an allen Patientinnen mit Mastektomie.	≤ 10 %	8,5	7	nicht akzeptiert
<u>QI 16a:</u> Anteil der Patientinnen mit Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) zur Bestimmung des histologischen Nodalstatus (bei denen SLNB möglich ist) unter allen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom. <u>QI 16b:</u> Anteil der Patientinnen mit axillärer Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Level I und II (bei Unmöglichkeit der SLNB-Durchführung oder bei einem positiven SLN) unter allen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom.	≥ 60 %  ≤ 40 %	9	9	akzeptiert
<u>QI 17:</u> Anteil histologisch klassifizierter Karzinome an allen invasiven Karzinomen.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
<u>QI 18:</u> Anteil Karzinome mit Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings) unter allen invasiven Karzinomen.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
<u>QI 19:</u> Anteil Karzinome mit Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status in der Primärdiagnostik unter allen invasiven Karzinomen.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
QI 20: Anteil der Patientinnen mit Dokumentation von pTNM, Menopausenstatus, Sicherheitsabstand, Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptoren, sowie HER-2/neu-Status.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
QI 21: Anteil der Patientinnen mit einer intraoperativ palpablen Läsion > 10 mm mit intraoperativem Schnellschnitt zur Dignitätsfeststellung unter allen Patientinnen.	< 15 %	9	8	akzeptiert
QI 22: Anteil Beschreibungen des Lymphknotenstatus anhand histologischer Untersuchung aller entfernten Lymphknoten und Angabe der Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, eines evtl. Kapseldurchbruchs und der pN-Kategorie unter allen Patientinnen mit Lymphknotenentfernung.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
QI 23: Anteil der Patientinnen mit Nachbestrahlung der verbliebenen Brust/Brustwand unter allen Patientinnen mit brusterhaltender Operation bei invasivem Karzinom.	≥ 95 %	9	9	akzeptiert
QI 24: Anteil der Patientinnen mit einer lokalen Dosisaufsättigung (Boost) unter allen Patientinnen mit Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation bei invasivem Karzinom.	k. A.	6	8	nicht akzeptiert
QI 25: Anteil der Patientinnen mit postoperativer Radiotherapie an allen Patientinnen mit nicht ausreichender Resektion (R1–R2) im Gesunden oder axillärem Lymphknotenbefall mit ≥ 4 positiven Lymphknoten oder pT3/T4-Karzinom und nach Mastektomie.	k. A.	8	9	nicht akzeptiert
QI 26: Anteil der Patientinnen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen mit einer Radiotherapie unter allen Patientinnen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder inflammatorischen Karzinomen.	≥ 95 %	8	7	nicht akzeptiert
QI 27: Anteil der Patientinnen mit GnRH-Analoga-Therapie über mindestens 2 Jahre unter allen prämenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen bei Mammakarzinom.	k. A.	8,5	7	nicht akzeptiert
QI 28: Anteil der postmenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen mit Aromatasehemmer der 3. Generation-Therapie primär über 5 Jahre oder 2–3 Jahre nach 2–3 Jahren Tamoxifen oder 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen unter allen postmenopausalen rezeptorpositiven Patientinnen mit Mammakarzinom.	≥ 90 %	8	6	nicht akzeptiert

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
QI 29: Anteil der Patientinnen mit Anthrazyklinen unter allen Patientinnen mit adjuvanter Kombinations-Chemotherapie.	≥ 80 %	8	8	akzeptiert
QI 30: Anteil der Patientinnen mit primärer (präoperativer) systemischer Therapie unter allen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen.	k. A.	9	8	nicht akzeptiert
QI 31: Anteil der Patientinnen mit Trastuzumab-Behandlung über 1 Jahr an allen HER-2-positiven (immunhistochemisch Score 3+ und/oder FISH/CISH-positiven) Patientinnen bei Mammakarzinom.	≥ 80 %	9	8	akzeptiert
QI 32: Anteil der Patientinnen mit sekundärer Mastektomie an allen Patientinnen mit invasivem intramammärem Rezidiv.	k. A.	4	3	nicht akzeptiert
QI 33: Anteil der Patientinnen mit vollständiger Entfernung (R0) des Thoraxwandrezidivs an allen Patientinnen mit Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie.	≥ 90 %	6,5	5	nicht akzeptiert
QI 34: Anteil der Patientinnen mit Operation/ Radiotherapie an allen Patientinnen mit isoliertem regionalen Rezidiv.	≥ 90 %	6,5	7	nicht akzeptiert
QI 35: Anteil der Patientinnen mit antiöstrogener Therapie an allen Patientinnen mit (Ersttherapie bei) Fernmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus.	≥ 90 %	6,5	7	nicht akzeptiert
QI 36: Anteil der Patientinnen mit kombinierter chemo-endokriner Therapie an allen Patientinnen mit Fernmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus.	< 10 %	5	5	nicht akzeptiert
QI 37: Anteil der Patientinnen mit Aromatasehemmer an allen postmenopausalen Patientinnen mit Fernmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus und nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen oder ohne vorausgegangene Hormontherapie.	≥ 95 %	8	7	nicht akzeptiert
QI 38: Anteil der Patientinnen mit Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Bestrahlung der Ovarien) in Kombination mit Tamoxifen an allen prämenopausalen Patientinnen mit Fernmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus.	≥ 95 %	6,5	7	nicht akzeptiert

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
QI 39: Anteil der Patientinnen mit Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate anhand eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) an allen Patientinnen mit Fernmetastasen und laufender Chemotherapie.	≥ 90 %	9	8	akzeptiert
QI 40: Anteil der Patientinnen mit Mono-/Polychemotherapie und Fernmetastasen des Mammakarzinoms an allen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Ersttherapie).	k. A.	7	7,5	nicht akzeptiert
QI 41: Anteil der Patientinnen mit Bestimmung des HER-2-Status (am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie) an allen Patientinnen mit Fernmetastasen und Therapie mit Trastuzumab.	≥ 90 %	9	9	akzeptiert
QI 42: Anteil der Patientinnen mit Strahlentherapie von Knochenmetastasen an allen Patientinnen mit Knochenmetastasen.	k. A.	3,5	6	nicht akzeptiert
QI 43: Anteil der Patientinnen mit operativer Therapie von Knochenmetastasen an allen Patientinnen mit Knochenmetastasen	k. A.	3,5	6	nicht akzeptiert
QI 44: Anteil der Patientinnen mit Bisphosphonattherapie an allen Patientinnen mit Knochenmetastasen.	k. A.	8	8	akzeptiert
QI 45: Anteil der Patientinnen mit Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung) an allen Patientinnen mit multiplen Hirnmetastasen.	k. A.	8	7,5	nicht akzeptiert
QI 46: Anteil der Patientinnen mit Information über Möglichkeiten der weiteren Betreuung (z. B. durch onkologisch versierte Fachärzte, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, die onkologische Fachkrankenpflege) unter allen Patientinnen in der Nachsorge nach Mammakarzinom.	≥ 95 %	7	2	nicht akzeptiert
QI 47: Anteil der Patientinnen mit apparativer Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie, ggf. MRT) im Bereich der ipsilateralen Brust unter allen symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom.	≥ 95 %	8,5	3	nicht akzeptiert
QI 48: Anteil der Patientinnen mit jährlicher Mammographiekontrolle der kontralateralen Brust unter allen Patientinnen in der Nachsorge nach Mammakarzinom.	≥ 95%	9	5	nicht akzeptiert

Qualitätsindikator (QI)	Referenzbereich	Validität (Median)	Machbarkeit (Median)	Bewertung: QI akzeptiert/nicht akzeptiert
QI 49: Anteil der Patientinnen mit Aufklärung über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Therapie eines Lymphödems unter allen Patientinnen mit axillärer Lymphonodektomie oder axillärer Radiatio bei Mammakarzinom.	≥ 95%	9	7	nicht akzeptiert
QI 50: Anteil der Patientinnen mit Nachsorgeuntersuchungen in den ersten drei Jahren nach der Primäroperation vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich, ab dem sechsten Jahr jährlich mit Einschluss von Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennung) unter allen Patientinnen in der Nachsorge nach Mammakarzinom.	≥ 95 %	9	7	nicht akzeptiert

### 8.1.3 Indikatoren zur Ergebnisqualität der S3-Leitlinie

Folgende Messgrößen bzw. Indikatoren der Ergebnisqualität werden durch Krebsregister dokumentiert bzw. werden zur Rezertifizierung von Brustzentren (DKG/DGS) benötigt:

#### Tabellen

Für alle Jahrgangskohorten seit Bestehen der Dokumentation:

- Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr
- Verteilung der pT-Kategorie (Summe ergibt 100 %) (pT1-pT4, keine Angabe zu pT, da
  - neoadjuvant behandelt
  - nicht operiert
  - ansonsten keine Angabe vorliegt)
- Anzahl der brusterhaltend operierten Patientinnen

#### Tabellen (Outcome)

Für alle Jahrgangskohorten seit Bestehen der Dokumentation:

- Anzahl der Patientinnen, von denen ein Lokalrezidiv bekannt ist
- Anzahl der Patientinnen, von denen ein Lymphknotenrezidiv bekannt ist
- Anzahl der Patientinnen, von denen eine Metastasierung bekannt ist
- Anzahl der Sterbefälle pro Jahr

**Qualitätsindikator: Lost to Follow-up bezüglich Lifestatus < 20 %**

#### Kaplan-Meier-Schätzer (Outcome):

Für alle Patientinnen seit Bestehen der Dokumentation:

- Gesamtkohorte der Patientinnen: Gesamtüberleben (Overall Survival)
- Gesamtkohorte der Patientinnen: Gesamtüberleben (Overall Survival) stratifiziert nach pT-Kategorie (pT1, pT2, pT3, pT4)

- Lokalrezidivfreie Zeit
- Mestastasenfreie Zeit
- Mestastasenfreie Zeit stratifiziert nach pT-Kategorie (pT1, pT2, pT3, pT4)
- Gesamtüberleben (Overall Survival) ab Metastasierung

### **Vergleiche zu anderen Einrichtungen:**

Für alle Patientinnen seit Bestehen der Dokumentation

**bezüglich:** Alter, Verteilung der pT-Kategorie (siehe oben), brusterhaltende Behandlungen nach pT-Kategorie, Anteil Bestrahlungen bei brusterhaltender Operation, Gesamtüberleben nach pT-Kategorie (KM fortlaufend)

## **8.2 Versorgungssequenz von Frauen mit Brustkrebs**

Die folgende Liste enthält Merkposten für gute Qualität, die als Basis für den Aufbau eines qualitätsgesicherten Patientenpfades dienen sollen:

Begründeter Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung

- Organisation der vortherapeutischen Phase durch den Gynäkologen bzw. vorbehandelnden Arzt („Lotse“)
- Erhebung der Anamnese
- falls noch nicht erfolgt: Diagnosesicherung entsprechend der S3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung“ (im zertifizierten Brustzentrum)
- Komplettierung der Diagnostik im Rahmen des Stagings (im zertifizierten Brustzentrum)
- Planung der Therapie zusammen mit der Patientin und richtungsweisende Entscheidung über ersten Behandlungsschritt (Operation oder systemische Therapie) und Festlegung der durchführenden Institutionen
- Hinzuziehen der Selbsthilfegruppen, ggf. psychoonkologische Beratung
- ggf. Einschreibung in DMP (Disease-Management-Programm: Brustkrebs)

Operation einer Brustkrebserkrankung

- Durchführung an einer spezialisierten Klinik (zertifiziertes Brustzentrum)
- Information über Therapie und ggf. Alternativen, mögliche Teilnahme an klinischen Studien sowie über psychologische Unterstützung
- Bestätigung bzw. ggf. Korrektur des Therapieplans zusammen mit der Patientin
- Einräumen der Möglichkeit zur Einholung einer Second Opinion
- operative Behandlung entsprechend nationaler Leitlinie
- Abschlussgespräch nach Vorliegen der Histologie, Prognosefaktoren und aller weiteren patientenrelevanten Informationen
- Planung der weiterführenden Behandlung (System- und Strahlentherapie)
- Zufriedenheitsmessung
- Koordination weiterer Behandlungen erfolgt durch den Gynäkologen

### Systemische Therapie einer Brustkrebserkrankung

- Die primäre oder adjuvante systemische Chemo-, Hormon- und/oder Immuntherapie erfolgt ambulant, entweder in der Klinik, der gynäkologischen oder onkologischen Praxis.
- Information über Durchführung, Nebenwirkungen und Risiko-Nutzen-Analyse, Teilnahme an klinischen Studien
- Planung und Durchführung entsprechend der Leitlinie
- sorgfältiges Monitoring von Toxizitäten in Zusammenarbeit mit onkologisch versiertem Facharzt
- Abschlussuntersuchung und Information über Ablauf der Nachsorge

### Strahlentherapie einer Brustkrebserkrankung

- Die Strahlentherapie wird überwiegend ambulant in der Strahlentherapie-Institution durchgeführt.
- Information über Durchführung, Nebenwirkungen und Risiko-Nutzen-Analyse, Teilnahme an klinischen Studien
- Planung und Durchführung entsprechend der Leitlinie
- sorgfältiges Monitoring von Toxizitäten
- Abschlussuntersuchung und Information über Ablauf der Nachsorge

### Nachsorge

- Die Organisation und Durchführung erfolgen ambulant durch den weiterbehandelnden Arzt in Kooperation mit onkologisch versiertem Facharzt.
- allgemeine Beratung (Genetik, Hormonersatztherapie, Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, psychologische Unterstützung)
- Herstellung von Schnittstellen zu Hausarzt und im Bedarfsfall zu Rehabilitationsmediziner, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenpflege oder Ernährungsberatung sowie Selbsthilfegruppen
- Ziel der Nachsorge ist die vollständige Rehabilitation der Patientin.
- Schulung der Patientin in der Selbstuntersuchung
- regelmäßige Information über notwendige und nicht notwendige Maßnahmen
- Messung der Patientenzufriedenheit
- bei langfristigen Therapien: Monitoring der Therapiecompliance und Toxizitäten bzw. Spättoxizitäten
- Einleitung weiterführender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei neu aufgetretener Symptomatik
- Weiterleitung von Informationen über Gesundheitsstatus der Patientin an die primär behandelnde Klinik/klinisches und epidemiologisches Krebsregister

### Lokalrezidiv bei Brustkrebserkrankung

- äquivalenter Ablauf wie bei Primärerkrankung

### Fernmetastasierung bei Brustkrebskrankung

- Die Koordination erfolgt ambulant über den weiterbehandelnden Arzt bzw. den onkologisch versierten Facharzt.
- Für einzelne Therapieschritte bzw. Erkrankungsstadien kann eine stationäre Behandlung erforderlich sein.
- kontinuierliche Information der Patientin über Prognose, grundsätzliche Therapieziele und Therapieoptionen
- Festlegung der Therapie durch den onkologisch versierten Gynäkologen oder in der Mammakarzinombehandlung versierten Onkologen, ggf. in interdisziplinären Konferenzen
- Durchführung der medikamentösen Behandlung erfolgt ambulant, in der Klinik bzw. in der gynäkologischen oder onkologischen Praxis
- Durchführung der Strahlentherapie in den Institutionen für Strahlentherapie bzw. der palliativen operativen Eingriffe in der jeweiligen Fachklinik
- Gewährleistung adäquater supportiver Maßnahmen durch die entsprechenden Fachdisziplinen
- in der Terminalphase Überweisung an Palliativmediziner erwägen

In allen Versorgungssequenzen sollte bei Bedarf psychoonkologische Beratung und ggfs. Behandlung angeboten werden.

## 8.3 Variablensatz für die Mammakarzinomdokumentation

Mitte des Jahres 2007 hat in Frankfurt/Main die Konferenz „Konzertierte Aktion zur Harmonisierung des Variablensatzes zur Mammakarzinomdokumentation“ stattgefunden (Beckmann, im Auftrag der Dt. Krebsgesellschaft). Ziel der Konferenz war, durch eine Vereinheitlichung der Dokumentationsinhalte die Abbildung der Qualität der Versorgung des Mammakarzinoms einfacher, sicherer und vergleichbarer zu machen. Im Nachgang zu dieser Konferenz konnte eine Variablenliste vorgelegt werden, die für den Gebrauch in einem Dokumentationsbogen oder in einem Dokumentationsprogramm vorgesehen ist. Derzeit wird diese Variablenliste mit dem Grunddatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), dem Datensatz der Bundesgeschäftsstelle für die Qualitätssicherung (BQS) und den Datenanforderungen der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologischer Krebsregister abgeglichen. Nach Vorliegen der endgültigen und allgemein konsentierten Version im Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) erfolgt die Veröffentlichung im Rahmen der Internet-Versionen dieser Leitlinie (awmf.org, dggg.de, krebsgesellschaft.de, senologie.org).

## Anhang 9: Mitglieder der Leitliniengruppe

### Leitliniensteuergruppe:

Leitlinienkoordination:	<i>Prof. Dr. Rolf Kreienberg, Ulm</i> <i>Dipl. math. oec. Thomas Zemmler, Ulm</i>
Projektmanagement:	<i>Dipl.-Ing. Anita Prescher, ISTO/DKG, Frankfurt</i>
Methodische Begleitung:	<i>PD. Dr. Ina Kopp, AWMF, Marburg</i> <i>PD Dr. Ute-Susann Albert, Marburg</i> <i>Prof. Dr. Klaus-Dieter Schulz, Marburg †</i>
Experten:	<i>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Erlangen</i> <i>Prof. Dr. Max Geraedts, Düsseldorf</i> <i>Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach</i> <i>Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen</i> <i>PD Dr. Annette Lebeau, Hamburg</i> <i>Prof. Dr. Uwe Wagner, Marburg</i>

<b>Arbeitsgemeinschaft, Fachgesellschaft</b>	<b>Name</b>
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	<i>Prof. Dr. Joachim Weis</i>
Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	<i>Prof. Dr. Hans Helge Bartsch</i>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	<i>Prof. Dr. Hans-Joachim Lück</i> <i>Prof. Dr. Gunter von Minckwitz</i> <i>Prof. Dr. Christoph Thomssen</i> <i>Prof. Dr. Michael Untch</i>
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	<i>Dr. Norbert Marschner</i> <i>Prof. Dr. Kurt Possinger</i>
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	<i>Prof. Dr. Wilfried Budach</i> <i>Prof. Dr. Jürgen Dunst</i> <i>Prof. Dr. Rainer Souchon</i>
Arbeitsgruppe Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)	<i>Prof. Dr. Andreas du Bois</i> <i>Prof. Dr. Hartmut Link</i>
Berufsverband der Frauenärzte	<i>Dr. Klaus König</i>

<b>Arbeitsgemeinschaft, Fachgesellschaft</b>	<b>Name</b>
Berufsverband Dt. Pathologen	<i>Prof. Dr. Werner Schlake</i>
Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS)	<i>Dr. Anne Reiter</i>
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs	<i>Hilde Schulte</i>
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)	<i>PD. Dr. Steffen Leinung</i>
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	<i>Dr. Gernot Maiwald Dr. Mario Marx</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	<i>Dr. Brigitte Ernst</i>
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	<i>Prof. Dr. Dietrich Berg</i>
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	<i>PD Dr. W. Sauerbrei</i>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<i>Prof. Dr. Hans Kreipe</i>
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	<i>PD Dr. Ute-Susann Albert Prof. Dr. Ingrid Schreer Prof. Dr. K.-D. Schulz †</i>
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall i. d. Medizin (DEGUM)	<i>Prof. Dr. H. Madjar</i>
Deutsche Röntgengesellschaft	<i>Prof. Dr. Ulrich Bick</i>
Klinische Epidemiologie, Tumorregister München (TRM)	<i>PD Dr. Jutta Engel Prof. Dr. Dieter Hölzel</i>
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	<i>Andrea Maiwald</i>
Koordinatorin der Zentren für erbl. Brust- u. Eierstockkrebs	<i>Prof. Dr. Rita Schmutzler</i>
Women's Health Coalition e.V (WHC)	<i>Irmgard Naß-Griegoleit</i>
Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	<i>Ulla Henscher</i>

### **Danksagung**

Besonders hervorzuheben sind die Vorarbeiten der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), deren jährlich aktualisierte „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms“ als Arbeitsgrundlage in die Diskussion für die Erstellung der S3-Leitlinie einbezogen wurde ([www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)).

## Arbeitsgruppen bei der Überarbeitung der S3-Leitlinie 2007

Kapitel/Themenkomplex	AG-Sprecher und -Mitglieder
<b>Abschnitt A Allgemeines</b>	
A 1 Vorbemerkungen	<i>Kreienberg, Engel, Hölzel</i>
A 2 Patientinneninformation und -aufklärung	<i>Kreienberg, Albert, Ernst, König, Naß-Griegoleit, Schulte, Schulz</i>
A 3 Früherkennung, Screening	<i>Albert, Schulz, Leitliniengruppe Brustkrebs-Früherkennung 2007</i>
A 4 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	<i>Schmutzler, Kreipe, Schreer</i>
<b>Abschnitt B Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung</b>	
B 1 Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	<i>Kühn, Berg, duBois, Engel, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Naß-Griegoleit, Schlake, Schreer, Schulz, Souchon</i>
B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen	<i>Albert, Bick, Madjar, Schreer, Schulz, Leitliniengruppe Brustkrebs-Früherkennung 2007</i>
B 3 Präinvasive Läsionen (DCIS)	<i>Beckmann, Kühn, Lebeau, Marx, Schreer, Souchon, Possinger, Wagner</i>
B 4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	<i>Kreienberg, Berg, Jackisch, Kühn, Lebeau, G. Maiwald, Marx, Untch, Wagner</i>
B 5 Pathomorphologische Untersuchung	<i>Lebeau, Kühn, Kreipe, Possinger, Schlake, Thomssen</i>
B 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	<i>Souchon, Budach, Dunst, Engel, Hölzel, Kreienberg, Kühn, Sauerbrei, Thomssen, Untch</i>
B 7 Systemische adjuvante Therapie (Hormon- und Chemotherapie)	<i>von Minckwitz, Jackisch, König, A. Maiwald, G. Maiwald, Marschner, Ortman, Possinger, Thomssen, Untch, Wagner</i>
B 8 Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	<i>Wagner, Kreienberg</i>

**Abschnitt C Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom**

- |     |  |   |
|-----|--|---|
| C 1 | Definition und Prognose                      | <i>Wagner, Budach, Engel, Jackisch,</i>   |
| C 2 | Diagnostik                                   | <i>Link, Lück, A. Maiwald,</i>  |
| C 3 | Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs | <i>G. Maiwald</i>   |
| C 4 | Fernmetastasen                               | <i>Possinger, Lück, Dunst, Jackisch,</i><br><i>Leining, Lück, Marschner,</i><br><i>v. Minckwitz, Thomssen</i> |

**Abschnitt D Behandlung, Betreuung, Begleitung**

- |     |   |  |
|-----|---|--|
| D 1 | Generelles Konzept  | <i>Kreienberg</i>  |
| D 2 | Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie                                 | <i>Beckmann, Albert, Bartsch, Bick,</i>                              |
| D 3 | Supportivtherapie   | <i>Ernst, Henscher, Hölzel, König,</i>                               |
| D 4 | Rehabilitation  | <i>Leining, Link, A. Maiwald,</i>                                    |
| D 5 | Nachsorge mit Rezidiv- und<br>Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung | <i>G. Maiwald, Naß-Griegoleit,</i><br><i>Schulte, Souchon, Weiss</i> |
| D 6 | Palliativmedizin  |  |

**Abschnitt E Versorgungskoordination  
und Qualitätsmanagement**

*Kreienberg, Albert, Berg, du Bois,*  
*Engel, Ernst, Geraedts, Hölzel,*  
*Kopp, Lebeau, Reiter, Sauerbrei,*  
*Souchon, Thomssen, Wagner*

## Anhang 10: Statementübersicht

### A 2 Patientinneninformation und -aufklärung

#### Statement Info-1

Die Bereitstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angabe von absoluten Risikoreduktionen statt Relativprozenten) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

**GCP** (Albert, U et al. 2003; Albert, US et al. 2008)

#### Statement Info-2

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
- wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
- weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie)

**LOE 1b Empfehlungsgrad A** (Bruera, E et al. 2002; Butow, P et al. 2007; Elkin, EB et al. 2007; Ford, S et al. 2006; Politi, MC et al. 2007)

**Statement Info-3**

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:

- Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Therapie (Operation gefolgt von Bestrahlung), Möglichkeiten der Rekonstruktion oder äußeren prothetischen Versorgung bei Mastektomie
- Systemische Therapie: Prinzipien einer adjuvanten oder palliativen Therapie (Endokrin-, Chemo-, Antikörpertherapie)
- Strahlentherapie: Prinzipien, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen
- Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien der Behandlung, Dauer und Durchführung der Therapie; angestrebte Behandlungsziele, bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)
- Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

**GCP**

**A 4 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs****Statement Risk-1**

Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in der Familie

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind

**GCP**

**Statement Risk-2**

Die Therapie des BRCA-assozierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom.

**GCP**

Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil dadurch ist jedoch nicht belegt.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad 0** (Hartmann, LC et al. 2001; Meijers-Heijboer, H et al. 2001; Rebbeck, TR et al. 2004)

Eine bilaterale Ovariectomie kann zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden. Ein Überlebensvorteil ist bisher ebenfalls nicht belegt.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad 0** (Metcalf, K et al. 2004; Pierce, LJ et al. 2006)

**Statement Risk-3**

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:

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

**LOE 2a** (Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)

Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrunds hingewiesen werden.

**GCP**

## B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen

### Statement Stag-1: Basisdiagnostik

Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:

- Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammographie
- Ultraschalldiagnostik

Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und histologischen Nachweis komplettiert werden.

**Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2001; NBCC 2006a; NBCC 2006b; NCCN 2007; SIGN 2005)

Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (Nothacker, M et al. 2007)

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006b; NHMRC 2004; Schulz, KD et al. 2003)

### Statement Stag-2: Mammographie

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006a; NCCN 2006; NCCN 2007; SIGN 2005)

Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B** (Nothacker, M et al. 2007)

**Statement Stag-3: Sonographie**

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde.

**Empfehlungsgrad A** (Calman, K et al. 2002; NBCC 2006a; NBCC 2006b; NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003; SIGN 2005)

Die Sonographie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Nothacker, M et al. 2007)

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammæ und der Axilla.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Madjar, H et al. 2006; NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003)

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden.

**GCP** (DEGUM 2006)

**Statement Stag-4: Kontrastmittel-MRT**

Eine MRT mit Kontrastmittel (KM-MRT) sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging (Exzisionsgrenzen) beim lobulären Mammakarzinom.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B** (Schwartz, GF et al. 2006)

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.

Bei anderen Indikationen (Multizentrität, okkultes Mammakarzinom u.a.m.) sollte eine KM-MRT nur dann erfolgen, wenn auch die Möglichkeiten für MRT-gestützte Interventionen vorhanden sind.

**GCP**

**Statement Stag-5: Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie**

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; NICE 2006a; Perry N, et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Die Feinnadelbiopsie soll nicht als Standardmethode angewandt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; NICE 2006a; Schulz, KD et al. 2003)

Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BI-RADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V.

**LOE 3a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; Schulz, KD et al. 2003)

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten  $\geq 3$  repräsentative Proben bei  $\leq 16G$  entnommen werden.

**LOE 3b–2b, Empfehlungsgrad B** (Crystal, P et al. 2004; Fishman, JE et al. 2003)

Bei Vorliegen von Mikrokalk soll vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.

**LOE 3b–2b, Empfehlungsgrad A** (Nothacker, M et al. 2007)

Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden.

**GCP**

Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerten Gewebsentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.

**Empfehlungsgrad A** (NBCC 2006a; NCCN 2007; NICE 2006b; Perry, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6 Monaten erfolgen.

**Empfehlungsgrad B** (NCCN 2007; NICE 2006b)

### Statement Stag-6: Offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammographisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden.

**Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand  $\leq 1$  cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

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

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (NBCC 2001; O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

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

**Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006; Perry N, et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel
- die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10$  mm)

**Empfehlungsgrad A** (O'Higgins, N et al. 2006; Schulz, KD et al. 2003)

### Statement Stag-7

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und bei klinischem Verdacht auf Metastasierung sollte bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen:

- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leberonographie
- Skelettszintigraphie

**LOE 5, Empfehlungsgrad B** (Alderson, PO et al. 1983; Crump, M et al. 1996)

## B 3 Präinvasive Läsionen

### Statement DCIS-1

Das therapeutische Konzept bei radiologischem Verdacht oder dem Nachweis einer potenziellen Vorläuferläsion und präinvasiven Läsionen in einer Stanz-/Vakuumbiopsie sollte interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, gegebenenfalls Pathologie) erstellt werden.

**GCP**

### Statement DCIS-2

Bei der Behandlung der Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) müssen der Patientin die Pro- und Kontra-Argumente der einzelnen Therapien bzw. deren Kombination einschließlich möglicher Nebenwirkungen, Folgetherapien sowie der Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit und den fehlenden Einfluss auf die Überlebenschancen erläutert und ihr ein individuelles Therapiekonzept angeboten werden (Houghton, J et al. 2003).

**GCP**

### Statement DCIS-3

Ein axilläres Staging (Sentinel-Node-Biopsie oder Axilladisektion) ist beim DCIS in der Regel nicht indiziert.

**GCP**

### Statement DCIS-4

Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven.

**LOE 1a** (Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cutuli, B et al. 2002)

Es liegen Hinweise dafür vor, dass der Effekt einer Strahlenbehandlung von individuellen Faktoren abhängt, wie Alter der Patientin, Ausdehnung des Tumors, Grading, operativem Vorgehen und Resektionsstatus.

**GCP**

## B 4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms

### Statement Allg-1

Als Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome muss der Tumor mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) exstirpiert werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996)

### Statement Allg-2

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom betragen.

**GCP** (NHMRC 2001; NHSBSP et al. 2003; O'Higgins, N et al. 1998; O'Higgins, N et al. 2006)

### Statement Allg-3

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.

**GCP**

### Statement Allg-4

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.

**LOE 1a** (EBCTCG 1995; Fisher, B et al. 2002a; Veronesi, U et al. 2002; Wald, NJ et al. 1995; Weaver, DL et al. 2000)

Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend.

**GCP**

**Statement Allg-5**

- Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei nachstehenden Indikationen erfolgen:
- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
  - Multizentrität
  - inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion
  - inflammatorisches Mammakarzinom, ggf. nach Vorbehandlung
  - voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie
  - klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie
  - Wunsch der aufgeklärten Patientin

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, B et al. 1994; Voogd, AC et al. 2001)

**Statement Allg-6**

Jede Patientin, bei der eine Brustamputation durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion oder den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte auch der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe angeboten werden.

**GCP**

**Statement Allg-7**

Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) erfolgen.

**GCP, Empfehlungsgrad A** (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; Veronesi, U et al. 2003)

Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladisektion gleichwertig.

**LOE 1b** (Palesty, JA et al. 2006; Smidt, ML et al. 2005; Veronesi, U et al. 2005a; Zavanog, G et al. 2005)

Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert.

**LOE 1a** (Fleissig, A et al. 2006; Mansel, RE et al. 2006; Veronesi, U et al. 2003)

Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen.

**GCP**

**Statement Allg-8**

Wenn die Entfernung des Sentinellymphknotens durchgeführt wird, müssen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.

**GCP** (Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005)

**B 5 Pathomorphologische Untersuchung****Statement Patho-1: Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial**

Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topographisch markiert und ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; Carlson, RW et al. 2006a)

**Statement Patho-2: Histologische Klassifikation invasiver Karzinome**

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert (nach WHO 2003).

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; WHO 2003)

**Statement Patho-3: Grading invasiver Karzinome**

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991) durchzuführen.

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2002; WHO 2003)

**Statement Patho-4: Hormonrezeptor- (ER bzw. PgR) und HER-2-Status invasiver Karzinome**

Beim invasiven Mammakarzinom sind in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER-2-Status zu bestimmen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006a; ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NHMRC 2001) zum Hormonrezeptorstatus, (Carlson, RW et al. 2006a; ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NCRI Breast Clinical Studies Group. 2005; Wolff, AC et al. 2007) zum HER-2-Status.

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summations-Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden können.

**GCP** (Goldhirsch, A et al. 2005)

Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER-2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Carlson, RW et al. 2006b; Carlson, RW et al. 2006a; Crump, M 2005; NCRI Breast Clinical Studies Group. 2005; Wolff, AC et al. 2007)

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER-2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

**GCP** (Carlson, RW et al. 2006b; Wolff, AC et al. 2007)

**Statement Patho-5**

Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sind die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin zu dokumentieren.

Als Prognosefaktoren sind zu erheben:

- pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)  
**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; Carter, CL et al. 1989; Page, DL et al. 1992; Page, DL et al. 1998; Rosen, PP et al. 1991; Rosen, PP et al. 1993),
- Resektionsrand (R-Klassifikation) **LOE 1b, Empfehlungsgrad A** und Sicherheitsabstände  
**GCP** (Bundred, NJ 2001; Kurtz, JM et al. 1989; Park, CC et al. 2000),
- histologischer Typ  
**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, ER et al. 1990),
- Grading  
**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Elston, CW et al. 1991)
- Lymphgefäß- und Gefäßeinbruch (Lx, Vx)  
**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Colleoni, M et al. 2007; Gasparini, G et al. 1994; Goldhirsch, A et al. 2007; Kato, T et al. 2003)
- Alter  
**GCP**

Als obligate prädiktive Faktoren sind zu erheben:

- Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine Hormontherapie  
**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; EBCTCG 1992; EBCTCG 1998; Osborne, CK 1998)
- HER-2/neu-Status für eine Behandlung mit Trastuzumab  
**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Bundred, NJ 2001; Cobleigh, MA et al. 1999; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon DJ et al. 2001; Wallgren, A et al. 2003) (Nabholtz)
- Menopausenstatus für den Einsatz von GnRH-Analoga  
**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 2000)

Beim nodal-negativen Mammakarzinom können die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 weitere prognostische Informationen liefern.

**LOE 1a** (Harris, L et al. 2007; Janicke F et al. 2001; Look, MP et al. 2002)

Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz noch nicht validiert und kann daher nicht empfohlen werden.

**LOE 5, Empfehlungsgrad B** (Paik, S. et al. 2004; Paik, S. et al. 2006)

### Statement Patho-6: Schnellschnittuntersuchung

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel
- die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm)

**GCP** (Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; O’Higgins, N et al. 1998)

### Statement Patho-7: Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben.

Folgende Angaben sind dabei obligat: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 6. Auflage UICC 2002).

**GCP** (ICSI Institute for Clinical System Improvement 2005; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2002)

## B 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

### Statement RT-1: Radiotherapie nach BET (allgemein)

Bei invasivem Karzinom ist eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation indiziert.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Van de Steene, J et al. 2004)

Die perkutane Hochvolt-Bestrahlungsbehandlung bewirkt Verbesserungen der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; Van de Steene, J et al. 2000; Van de Steene, J et al. 2004; Vinh-Hung, V et al. 2004; Whelan, T et al. 2007)

**Statement RT-2: Durchführung der Radiotherapie nach BET**

Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Vinh-Hung, V et al. 2004; Whelan, TJ et al. 2000)

Die Dosis soll ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung betragen ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/Woche).

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2000; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2002)

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust in allen Altersgruppen, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Romestaing, P et al. 1997). Die Boost-Bestrahlung ist in der Regel indiziert. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt 10–16 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy/Woche).

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007)

Bei postmenopausalen Patientinnen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko (insbes. Alter > 60 Jahre und kleinen Tumoren) ist der absolute Vorteil der Boost-Bestrahlung gering. In dieser Subgruppe sollte ggfs. auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (NCCN 2006; NCCN 2007; NHMRC 2003; SIGN 2005)

**Statement RT-3: Teilbrustbestrahlung**

Die Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung unter Verzicht auf eine Homogenbestrahlung der gesamten Brust stellt derzeit ein experimentelles Vorgehen dar und soll nicht außerhalb von Studien erfolgen.

**LOE 3, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2006; NCCN 2007)

#### Statement RT-4: Radiotherapie nach Mastektomie

Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2007)

Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko wird auch das Gesamtüberleben verbessert.

**LOE 1a** (Clarke, M et al. 2005; Gebski, V et al. 2006; Peto, R 2006; Whelan, T et al. 2007).

Bei folgenden Situationen ist daher die postoperative Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert:

– T3/T4

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

– R1-/R2-Resektion

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

– pN+ (> 3)

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2006; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten können von einer Radiotherapie profitieren.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad 0** (NCCN 2007; Peto, R 2006; Truong, PT et al. 2005b)

Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie richten, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007)

### Statement RT-5: Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

Der Wert einer Nachbestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch prospektive und randomisierte Studien eindeutig belegt und muss individuell entschieden werden.

**LOE 3b** (EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; Recht, A et al. 2001; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Bei negativer Sentinel-Node-Biopsie ist eine Bestrahlung der Axilla nicht indiziert.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Veronesi, U et al. 2005b; Veronesi, U et al. 2005a)

Eine Strahlentherapie der Axilla wird nur empfohlen bei:

– Resttumor in der Axilla

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005b)

– eindeutigem klinischen Befall oder positivem SN-Status und nicht erfolgter oder inkompletter Axilladissektion

**LOE 3b, Empfehlungsgrad A** (Louis-Sylvestre, C et al. 2004; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Es gibt keine ausreichenden Daten, die einen Vorteil der Strahlentherapie der Axilla bei histologisch extrakapsulärem Wachstum belegen könnten. Sie ist damit in dieser Situation nicht indiziert.

Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion wird generell nicht empfohlen (NCCN 2007).

Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:

– > 3 befallenen axillären Lymphknoten

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B**

– Befall des Level III der Achselhöhle

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B**

– bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle

**LOE 3b, Empfehlungsgrad B**

Falls die Indikation zur Bestrahlung von Lymphabflussgebieten gestellt wird, erfolgt die Strahlentherapie mit ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 × 1,8–2,0 Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussregion soll eine Einzeldosis von 1,8 Gy bevorzugt werden.

### Statement RT-6: Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004)

Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.

**Empfehlungsgrad B** (Kaufmann, M et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004)

### Statement RT-7: Therapiesequenz von System- und Radiotherapie

Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Chemo- und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt. Grundsätzlich ist die Sequenz postoperativ von dem dominierenden Rezidivrisiko abhängig, zumal der optimale Zeitpunkt nicht ausreichend abgesichert ist.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Bellon, J et al. 2005; Hickey, BE et al. 2006; Hortobagyi, GN et al. 1996; Huang, J et al. 2003; Wallgren, A et al. 1996)

### Statement RT-8: Therapiesequenz von Antikörper- und Radiotherapie

Es liegen noch keine ausreichenden Daten zur Sequenz von Trastuzumab und Radiotherapie vor.

Die simultane Applikation von Trastuzumab zur Strahlentherapie scheint die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht gravierend zu erhöhen und kann verantwortet werden, sofern keine Bestrahlung des Mammaria-interna-Lymphabflusses vorgesehen ist.

**LOE 3a** (Belkacemi Y et al. 2006; Belkacemi Y et al. 2007; Halyard MY et al. 2006; Romond, EH et al. 2005)

### Statement RT-9: Therapiesequenz von Tamoxifen und Radiotherapie

Antiöstrogene Therapieformen können simultan zur Radiotherapie oder sequenziell durchgeführt werden.

**LOE 1a** (Ahn, PH et al. 2005; Harris, EE et al. 2005; Hoeller, U et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Whelan, T et al. 2005)

## **B 7 Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)**

### **Statement Adj-1**

Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Immuntherapie oder in einer Kombination dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.

**LOE 1a** (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; NCCN 2006)

### **Statement Adj-2**

Durch die systemische Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. Dies gilt für die Polychemotherapie, insbesondere bei Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Das absolute Ausmaß dieser Effekte ist abhängig vom Risiko der Erkrankung.

**LOE 1a** (EBCTCG 1998a; EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; NIH 2001)

### **Statement Adj-3**

Integraler Bestandteil aller systemischer Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (z. B. Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.). Alle Patientinnen müssen über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.

**GCP**

### **Statement Adj-4**

Ältere Patientinnen sollten eine den jüngeren Patientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Die veränderte Organfunktion und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.

**GCP**

**Statement Adj-5**

Bei Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A**

Diese sollte erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (EBCTCG 1998a; Fisher, B et al. 1997c; Thuerlimann B et al. 2001)

**Statement Adj-6**

Die adjuvante Antiöstrogen-Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag erfolgt über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 1998b)

Ist die Therapiedauer deutlich kürzer als 5 Jahre gewesen, ist die Reinitiiierung zur Komplettierung der 5 Jahre sinnvoll.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (Gradishar, WJ et al. 2002; Peto, R 1996; Stewart, HJ et al. 1996; Swedish Breast Cancer Cooperative Group 1996)

**Statement Adj-7**

Bei prämenopausalen Frauen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse die Krankheit günstig beeinflussen. Die Wirksamkeit ist vergleichbar zu einer CMF-Chemotherapie. Eine Therapie mit GnRH-Analoga soll über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Cuzick, J et al. 2007)

Die Wirksamkeit der Ovarialfunktionsausschaltung nach Chemotherapie ist ungewiss.

**Statement Adj-8**

Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen überlegen. Bei entsprechender Risikokonstellation können diese primär für 5 Jahre, für 2–3 Jahre im Wechsel nach 2–3 Jahren Tamoxifen oder für 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen verabreicht werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Boccardo, F et al. 2006; Coombes, RC et al. 2007; Goss, PE et al. 2005; Jakesz, R et al. 2005; Kaufmann, M et al. 2007; Thurlimann, B et al. 2005)

**Statement Adj-9**

Eine Chemotherapie ist in den empfohlenen Dosierungen zu verabreichen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Budman, DR et al. 1998; Fisher, B et al. 1997a; French Adjuvant Study Group 2001; Fumoleau, P et al. 2003)

Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Bonadonna, G et al. 1995; Budman, DR et al. 1998; Cady, B et al. 1993; Fisher, B et al. 1990; French Adjuvant Study Group 2001)

Eine Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin führt zu keiner Verbesserung der Effektivität.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Fisher, B et al. 1999; Fumoleau, P et al. 2003; Henderson, IC et al. 2003)

**Statement Adj-10**

Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden.

Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden, die jedoch nur in erfahrenen Zentren verabreicht werden sollten.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Bonadonna, G et al. 1995; Citron, ML et al. 2003; Henderson, IC et al. 2003; NIH 2001; Wilking, N et al. 2007)

**Statement Adj-11**

Eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie (Dreierkombination) soll ein Anthrazyklin enthalten.

Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus und Rezeptorstatus unabhängig.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (EBCTCG 2005; EBCTCG 2006; EBM Reviews 2003; NIH 2001)

**Statement Adj-12**

Patientinnen mit befallenen axillären Lymphknoten sollten eine adjuvante Kombinations-therapie mit Taxanen erhalten.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Bria, E et al. 2006; Citron, ML et al. 2003; Clavarezza, M et al. 2006; Estevez, LG et al. 2007; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas, EP et al. 2005; Roche, H et al. 2006)

**Statement Adj-13**

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.

**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (Brito, RA et al. 2001; Fisher, B et al. 1997b; Kaufmann, M et al. 2006)

**Statement Adj-14**

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

**LOE 1b, Bewertungsgrad 0** (Kaufmann, M et al. 2006)

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.

**LOE 2b** (Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005)

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Kaufmann, M et al. 2003)

**Statement Adj-15**

Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.

**Empfehlungsgrad 0**

**Statement Adj-16**

Patientinnen mit HER-2-positiven Tumoren (immunohistochemisch Score 3+ und/oder FISH-positiv) sollen eine Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten. Dies kann simultan zu einem Taxan oder sequenziell zu einer Anthracyclin-(Taxan)-haltigen Chemotherapie verabreicht werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Joensuu, H et al. 2006; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005; Slamon, DJ et al. 2006)

### C 3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

#### Statement Rez-1

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

**LOE 3b** (Borner, M et al. 1994; Dalberg, K et al. 1998)

Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall, fehlendem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorkontrolle kann in vertretbaren Fällen organerhaltend operiert werden.

**LOE 4, Empfehlungsgrad 0** (Deutsch, M 2002; Haffty, BG et al. 1996; Kurtz, JM et al. 1991; Whelan, T et al. 1994)

Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.

**GCP**

#### Statement Rez-2

Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) zu entfernen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Schmoor, C et al. 2000)

#### Statement Rez-3

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

**Empfehlungsgrad A**

#### Statement Rez-4

Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht ausreichend belegt.

Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Haffty, BG et al. 1996; Rauschecker, H et al. 2001)

**Statement Rez-5**

Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie ist indiziert, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–2). Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein.

**LOE 4, Empfehlungsgrad 0** (Aberizk, WJ et al. 1986)

**C 4 Fernmetastasen****Statement Met-1**

Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Einer Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.

**GCP**

**Statement Met-2**

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

**GCP**

**Statement Met-3**

Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollten vor dem Einsatz einer palliativen Therapie erhoben werden:

- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie,
- der HER-2-Status für eine Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib
- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten
- die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien
- der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996)

**Statement Met-4**

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998; Stockler, M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

**Statement Met-5**

Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:

- der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs
- negativem Hormonrezeptorstatus
- Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie)

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Fossati, R et al. 1998; Stockler, M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

**Statement Met-6**

Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Sledge, GW, Jr. et al. 2000)

**Statement Met-7**

Erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung ist bei postmenopausalen Patientinnen nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen oder keiner Hormontherapie der Einsatz eines Aromatasehemmers.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Ellis, MJ et al. 2000; Fossati, R et al. 1998; Hayes, DF et al. 1995; Mouridsen, H et al. 2001; Mouridsen, H et al. 2001)

**Statement Met-8**

Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach antihormoneller Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, hoch dosierten Gestagenen oder der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa dar.

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Fossati, R et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003)

**Statement Met-9**

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

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Klijn, JG et al. 2001)

**Statement Met-10**

In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.

**LOE 2c, Empfehlungsgrad 0** (Taylor, CW et al. 1998; von Minckwitz, G et al. 1991)

**Statement Met-11**

Vor Durchführung einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.

**GCP**

**Statement Met-12**

Während der Therapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptierter Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progress (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.

**GCP**

**Statement Met-13**

Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.

**GCP**

**Statement Met-14**

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.

**LOE 1a Empfehlungsgrad 0** (Fossati, R et al. 1998)

Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998)

**Statement Met-15**

Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Fossati, R et al. 1998)

**Statement Met-16**

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

**LOE 2b, Empfehlungsgrad B** (Feher, O et al. 2002; Vogel, C et al. 1999)

**Statement Met-17**

Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens.

**LOE 1b** (Stadtmauer, EA et al. 2000)

**Statement Met-18**

Die Bestimmung des HER-2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER-2-Inhibitoren indiziert. Die Bestimmung kann am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie durchgeführt werden.

**LOE 1c, Empfehlungsgrad A** (Schaller, G et al. 2001)

**Statement Met-19**

Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Burstein, HJ et al. 2001; Seidman, AD et al. 2001; Slamon, DJ et al. 2001)

**Statement Met-20**

Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.

**GCP**

**Statement Met-21**

Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden.

**GCP**

**Statement Met-22**

Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:

- lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)
- pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht resezierende Verfahren angewendet wurden

**LOE 1a, Empfehlungsgrad B** (Hoskin, PJ et al. 2001; Roos, DE et al. 2000; Steenland, E et al. 1999)

**Statement Met–23**

Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung, zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität sowie der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.

**LOE 1c, Empfehlungsgrad B** (Ali, SM et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

**Statement Met–24**

Indikationen zur operativen Therapie sind:

- pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums)
- instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)
- drohende Frakturen der unteren Extremitäten

**LOE 1c, Empfehlungsgrad B** (Ali, SM et al. 2003; Brown et al. 2003; Clohisy, DR 2003; Fourny et al. 2003; Kelly, CM et al. 2003; Koizumi, M et al. 2003; Walker, MP et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

**Statement Met–25**

Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortherapieinduzierte manifeste Osteoporose.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Conte, PF et al. 1996; Hortobagyi, GN et al. 1998; O'Rourke, N et al. 1995; Rosen, LS et al. 2001; Theriault, RL et al. 1999)

**Statement Met–26**

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad 0** (Alderson, PO et al. 1983; Antoniades, J et al. 1993; Kondziolka, D et al. 1999)

**Statement Met-27**

Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50–70 %, bei Paresen in 30–40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40–50 % erreicht.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Kondziolka, D et al. 1999)

**Statement Met-28**

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

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen; bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung

**LOE 3b, Empfehlungsgrad 0** (Bathe, OF et al. 1999; Vogl, TJ et al. 1999)

**Statement Met-29**

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

**LOE 2b, Empfehlungsgrad 0** (Cardillo, G et al. 2002)

**D 2 Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie****Statement Psych-1**

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Edwards, AG et al. 2004; Sheard, T et al. 1999)

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.

**GCP** (Luker, KA et al. 1996; Street, RL, Jr. et al. 1995)

**Statement Psych-2**

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten im Bedarfsfall frühestmöglich angeboten werden. Zur Bedarfsfeststellung können neben dem klinischen Urteilsbild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen oder das Distress Thermometer hilfreich sein.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad B** (Edwards, AG et al. 2004; Weis, J et al. 2006)

**Statement Psych-3**

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

**GCP**

**Statement Psych-4**

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

**LOE 2, Empfehlungsgrad B** (Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004)

**D 4      Rehabilitation****Statement Reha-1**

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie einer Patientin mit Brustkrebs können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahme im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.

**GCP**

## D 5 Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung

### Statement Nach-1

Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokalen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung.

#### **LOE 1c, Empfehlungsgrad A**

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.

**Empfehlungsgrad A** (Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997; Hurria, A et al. 2003; Khatcheressian, JL et al. 2006; Palli, D et al. 1999; Pestalozzi, BC et al. 2005; Rojas, MP et al. 2005; Rosselli, DT et al. 1994)

### Statement Nach-2

Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenschwestern u. a. m. mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad B** (Selby, P et al. 1996)

### Statement Nach-3

Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.

**GCP** (Grunfeld, E et al. 2002; Khatcheressian, JL et al. 2006; Loprinzi, CL 2004)

### Statement Nach-4

Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Geller, BM et al. 2003; Johnson, RC et al. 2000; Jubelirer, SJ 1998; Kollias, J et al. 2000)

**Statement Nach-5**

Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen einzusetzen.

**LOE 1a, Empfehlungsgrad A** (Aguiar-Bujanda, D et al. 2004; Bornhak, S et al. 2007; GIVIO Investigators 1994; Hayes, DF 2007; Rojas, MP et al. 2005)

Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Die Betroffene mit Symptomen sollte bei Persistenz dieser gezielt abgeklärt werden.

**GCP**

**Statement Nach-6**

Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie müssen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines Lymphödems postoperativ aufgeklärt werden.

**LOE 2b, Empfehlungsgrad A** (Armer, J et al. 2004; Bani, HA et al. 2007; Hamner, JB et al. 2007; Harris, SR et al. 2001; Hayes, S et al. 2005)

**Statement Nach-7**

Die Sentinellymphknoten-Biopsie ohne weitergehende axilläre Lymphadenektomie ist für Brustkrebspatientinnen eine primäre Prophylaxe des Lympharmödems. Diese Patientinnen sind über den normalen Gebrauch des Armes postoperativ zu informieren und sollten beim Eintreten von Funktionsstörungen oder Anzeichen eines Lymphödems den betreuenden Facharzt/Fachärztin aufsuchen.

**LOE 1b, Empfehlungsgrad A** (Francis, WP et al. 2006; Golshan, M et al. 2003; Sanjuan, A et al. 2005; Torrenga, H et al. 2004)

**Statement Nach-8**

Die Nachsorgeuntersuchungen sollen in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.

**LOE 2a, Empfehlungsgrad A** (Khatcheressian, JL et al. 2006)

## **Leitlinien-Methodenreport**

**Aktualisierung der S3-Leitlinie  
„Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
des Mammakarzinoms“ 2007**

**Version 1.1 vom 21.12.2007**

**Autoren:**

*PD Dr. Ina B. Kopp*

*PD. Dr. U.-S. Albert*

*Prof. Dr. Rolf Kreienberg*

**Korrespondenz:**

*Prof. Dr. Rolf Kreienberg,*

Ärztlicher Direktor der Universitätsfrauenklinik

Prittwitzstraße 43

D-89075 Ulm

Telefon: 0731 500-58500

Telefax: 0731 500-58502

E-Mail: [rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de](mailto:rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de)

Das Werk untersteht dem Urheberrecht. Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren unzulässig. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, weitere Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	260
1 Hintergrund und Ausgangslage zur Aktualisierung der S3-Leitlinie .....	261
2 Rationale, Ziele und Verbesserungspotenziale der S3-Leitlinie 2007 .....	265
3 Adressaten und Anwendungsbereich .....	267
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	269
4.1 Herausgeber, Koordinatoren, Leitliniensteuergruppe und ihre Aufgaben ...	269
4.2 Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und ihre Aufgaben ..	270
4.3 Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen, Autoren und Stimmrechte ..	270
5 Methodik der Aktualisierung .....	271
5.1 Methodische Exaktheit: Evidenzgrundlage .....	273
5.1.1 Systematische Recherche und Auswahl der Literatur .....	273
5.1.2 Systematische Leitlinienrecherche .....	273
5.2 Erster Konsensusprozess: Methodisches Konzept, Priorisierung .....	275
5.3 Neuerungen, Gliederung und Fragestellungen der S3-Leitlinie 2007 .....	276
5.4 Formulierung und Bewertung von Kernaussagen und Empfehlungen .....	278
5.5 Zweiter Konsensusprozess: Abstimmung und Graduierung der Empfehlungen	279
5.6 Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Leitlinienaktualisierung .....	280
6 Aktualisierung, Priorisierung und Konsentierung von Qualitätsindikatoren ..	282
7 Externe Begutachtung, Verbreitung und Implementierung .....	283
8 Evaluierung .....	284
9 Gültigkeitsdauer und Aktualisierung .....	285
10 Finanzierung/Redaktionelle Unabhängigkeit .....	286
Literatur .....	287
Anhang	
I Konzept zur Überarbeitung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ ...	288
II Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	289
III Projektskizze: Ablauf des Aktualisierungsverfahrens, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten .....	291
IV Algorithmus Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung von Quellen ...	293
V Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzstärke .....	294
VI Von der Evidenz zur Empfehlung: Klassifizierung der Empfehlungsstärke ..	295
VII Formular zur Erklärung möglicher Interessenskonflikte .....	296
VIII Link zu elektronischem Anhang: Statementspezifische Literaturrecherche ..	297
IX Link zu elektronischem Anhang: Methodenreport der S3-Leitlinie 2004 ...	298

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GIN	Guidelines International Network
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie

# 1 Hintergrund und Ausgangslage zur Aktualisierung der S3-Leitlinie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen: in der Bundesrepublik Deutschland erkranken schätzungsweise 60 000 Frauen jährlich neu an dieser Krebsart. Brustkrebs hat damit einen Anteil von 27 % bei den Krebsneuerkrankungen der Frauen. Nach Angaben des statistischen Bundesamts starben im Jahr 2005 17 455 Frauen an Brustkrebs [1, 2]. Im Mittelpunkt der derzeitigen gesundheitspolitischen und wissenschaftlichen Diskussion zu Brustkrebs stehen die Verringerung der Brustkrebsmortalität sowie die Verbesserung und Qualitätssicherung der gesamten Versorgungskette von der Früherkennung über Diagnostik und Therapie bis hin zur Nachsorge bei gleichzeitiger Erhöhung der Lebensqualität der betroffenen Frauen. So wurden z. B. im Rahmen des Projekts „gesundheitsziele.de“ Gesundheitsziele zum Brustkrebs „Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen“ ausgearbeitet [3].

Die Entwicklung und Implementierung von nationalen, hochwertigen, evidenz- und konsensbasierten Leitlinien (S3) ist eine wesentliche Grundlage des Gesamtkonzepts für eine bessere Versorgung, verbunden mit der Zulassung von Disease-Management-Programmen (DMP), der Zertifizierung von Brustzentren, der Erfassung brustkrebsbezogener epidemiologischer und klinischer Daten durch Krebsregister sowie der externen, vergleichenden Qualitätssicherung anhand von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren.

Im Juni 2004 wurde die erste Version der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ publiziert. Die Leitlinienentwicklung erfolgte nach den Vorgaben des Leitlinien-Manuals von AWMF und ÄZQ [4]:

- systematische Berücksichtigung hochwertiger internationaler Leitlinien zum Thema Brustkrebs (Recherche, Auswahl nach methodischer Qualität, Synopse der Empfehlungen sowie der zitierten Literatur, s. Anhang IX)
- systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur für prioritäre Fragestellungen
- Klassifizierung von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin
- strukturierte, interdisziplinäre Konsensusfindung mit Beteiligung von Vertretern aller Adressaten
- Outcome-Analyse: Darstellung von erwarteten Ergebnissen, Früh- und Spätfolgen verschiedener Therapieoptionen
- Klinische Algorithmen: Darstellung der wesentlichen Therapieschritte in einfachen Flussdiagrammen
- Benennung von Ressourcen und Schnittstellen der Versorgung
- Qualitätssicherung: Darstellung des (Mindest-)Umfangs der Dokumentation
- Formulierung von Qualitätszielen und -indikatoren mit Ziel- bzw. Referenzbereichen für die Prozess- und Ergebnisqualität

Ziele der S3-Leitlinie waren die

- Unterstützung von Ärzten und betroffenen Frauen bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Erst-erkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

In Ergänzung zu und durch Vernetzung mit den aktuellen Prinzipien der Früherkennung (Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland [5]) und den weiteren, oben genannten Projekten und Maßnahmen zu einem Gesamtkonzept der Qualitätsverbesserung sollen durch die Umsetzung dieser Ziele mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Publikation der S3-Leitlinie erfolgte in elektronischer und gedruckter Form. Über die Internet-Portale der AWMF ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), AWMF-Register Nummer 032/045), der Deutschen Krebsgesellschaft ([www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), Rubrik Evidenzbasierte Leitlinien) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie ([www.senologie.org](http://www.senologie.org)) wurde die Leitlinie mit folgenden Elementen frei zugänglich gemacht:

- Langfassung:  
Volltext, Empfehlungen und Algorithmen mit ausführlichen Hintergrundinformationen und kurzgefasstem Methodenreport zur Begründung der einzelnen Empfehlungen und umfassendem Literaturverzeichnis
- Kurzfassung im Anhang der Langfassung:  
Zusammenfassung der Versorgungsempfehlungen mit Angabe der Evidenzstärken und Empfehlungsgrade
- Leitlinien-Methodenreport:  
ausführliche Darlegung der Methodik des Entwicklungsprozesses.

Die Langversion der S3-Leitlinie wurde auch als Buch herausgegeben [6] und über das Internet-Portal des „Guidelines International Network“ ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) in englischer Sprache frei zugänglich gemacht.

Die Gültigkeitsdauer der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau“ wurde auf drei Jahre festgelegt. Dementsprechend wurde im Frühjahr 2006 das Aktualisierungsverfahren eingeleitet. Das methodische Konzept des Aktualisierungsverfahrens wurde in Analogie zur erstmaligen Konzeptionierung der Aktualisierung von S3-Leitlinien, dargestellt im Leitlinien-Methodenreport der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007 ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) erstellt und ist als Übersicht im Anhang I dargestellt. Der Ausarbeitung wurden die Anforderungen des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI [8]) zugrunde gelegt.

Leitlinien haben die Aufgabe, das aktuelle Wissen, bestehend aus wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung, zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter metho-

dischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit geprüft und aktualisiert wird [8]. Erst die Anwendung einer Leitlinie in der Klinik oder der Praxis entscheidet über ihren Nutzen für Patienten, für behandelnde Ärzte und für das Gesundheitssystem insgesamt [9]. Die Aktualisierung von Leitlinien sollte deshalb auch die Auswirkungen der Leitlinie auf die Versorgung, d. h. das Ausmaß und die Ergebnisse der ihrer Verbreitung und Implementierung, berücksichtigen. Hieraus können sich Verbesserungspotenziale hinsichtlich der Gestaltung, der inhaltlichen Ausarbeitung und der Implementierungsstrategie für die Leitlinie ergeben. Die Aktualisierung und Überarbeitung von S-3-Leitlinien ist damit in einen Qualitätsmanagementzyklus für Leitlinien eingebunden.

Ausgangspunkt des Konzepts für die Aktualisierung (s. Anhang I) waren daher:

1. eine Bestandsanalyse zur Nachfrage und Implementierung der S3-Leitlinie
2. eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum von der Erstellung bis zur Aktualisierung der Leitlinie (s. Kap. 5.1)
3. die Feststellung des Aktualisierungsbedarfs im Konsens der Leitliniengruppe (s. Kap. 5.2)

In der Statistik der Seitenabrufe aus dem AWMF-Register ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) nimmt die Langfassung der S3-Leitlinie seit ihrem Erscheinen kontinuierlich einen Platz unter den 5 gefragtesten Leitlinien ein. Im Jahr 2005 wurde sie über 30 000-mal, im Jahr 2006 über 40 000-mal und im ersten Halbjahr 2007 über 50 000-mal von individuellen Nutzern heruntergeladen.

Seit 2003 werden nach dem Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) Brustzentren überprüft und als solche anerkannt. Die fachübergreifende Kooperation durch Qualitätsvereinbarungen und die Erfassung von Prozess- und Ergebnisindikatoren der S3-Leitlinien sind integrale Bestandteile des Qualitätsmanagements und unterliegen jährlichen internen und externen Überprüfungen (Audit). Mit diesem System wurde eine strukturelle Voraussetzung für die Umsetzung einer qualitätsgesicherten Versorgung geschaffen. Im Sommer 2007 waren über 140 Brustzentren zertifiziert [<http://www.onkozeit.de>; Zugriff am 25.09.2007].

Die Qualitätsziele und Indikatoren der S3-Leitlinien zum Mammakarzinom werden flächendeckend eingesetzt ([5], detaillierte Übersicht im Leitlinien-Methodenreport zur Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2007 unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)). Als indirektes Maß für Versorgungsqualität unterstützen die Qualitätsindikatoren die Implementierung und Überprüfung der Leitlinien in der Praxis, sind wie diese interdisziplinär ausgerichtet und mit einem angemessenen Dokumentationsaufwand verbunden. Für folgende, im Rahmen der externen, vergleichenden Qualitätssicherung von der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) erfassten Kriterien und entsprechende Qualitätsindikatoren liegen kontinuierliche Auswertungen aus den Jahren 2004 bis 2006 und damit Vergleichsdaten für den Zeitraum von der Erstpublikation bis zur Aktualisierung der Leitlinie vor [<http://www.bqs.de>, Zugriff am 25.09.2007]:

- postoperatives Präparat-Röntgen
- Hormonrezeptoranalyse
- Angabe Sicherheitsabstand

- Axilladisektion bei DCIS oder papillärem In-situ-Karzinom
- Indikation zur brusterhaltenden Therapie (abschließend bewertet bis 2005)
- Meldung an Krebsregister (abschließend bewertet bis 2005)
- zeitlicher Abstand zwischen Diagnose- und Operationsdatum

Die Ergebnisse für die Hormonrezeptoranalyse waren kontinuierlich sehr gut. Der Zeitraum von Diagnosestellung bis zur Operation nimmt zu und sollte weiter beobachtet werden. Für die übrigen Kriterien zeigten sich Verbesserungen, jedoch wurden die Qualitätsziele (Referenzbereiche) noch nicht erreicht. Für die Qualitätsindikatoren zum postoperativen Präparatröntgen, zur Hormonrezeptoranalyse und zur Angabe des Sicherheitsabstands ist seit dem Erfassungsjahr 2006 eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Qualitätsbericht der Krankenhäuser verpflichtend. Die Empfehlung dieser Indikatoren ist auf der Grundlage einer methodischen Prüfung mit dem QUALIFY-Instrument [7] erfolgt [<http://www.bqs.de>, Zugriff am 25.09.2007].

In den Dokumentationsanforderungen für DMP (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21.06.2005) werden analog zur Leitlinie gefordert: Erfassung der Diagnose Brustkrebs, der diagnostischen Interventionen (Sonographie, offene Biopsie und Stanzbiopsie), der operativen Verfahren (BET, Mastektomie, Sentinellymphknoten-Biopsie und axilläre Lymphonodektomie), der pathologischen Befundung (pTNM, Grading, Resektions- und Rezeptorstatus, Lymphknoten), und adjuvanten Therapie (Strahlen-, Chemo- und endokrine Therapie) [<http://www.g-b-a.de>, Zugriff am 25.09.2007].

## 2 Rationale, Ziele und Verbesserungspotenziale der S3-Leitlinie 2007

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die unverändert hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. Dabei wird eine tendenziell leicht steigende Inzidenz und leicht rückläufige Mortalität beobachtet [1, 2]. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte (Mammographie-Screening, DMP, zertifizierte Brustzentren) in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf zur Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Verfügbarkeit neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und aus den Ergebnissen der Übersicht zur bisherigen Leitlinienanwendung (s. auch Kap. 5.3: Neuerungen, Gliederung und Fragestellungen der S3-Leitlinie 2007). Schließlich macht die Weiterentwicklung der Leitlinienmethodik eine redaktionelle und inhaltliche Prüfung und Überarbeitung der Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie erforderlich [8].

Die Ziele der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ wurden beibehalten und für 2007 ergänzt bzw. konkretisiert:

- Berücksichtigung aktueller Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin und anerkannter Behandlungskonzepte in der Aktualisierung und Umsetzung der Leitlinie
- Berücksichtigung der Erkenntnisse aus Leitliniendissemminierung und der flächendeckenden Erfassung der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in der Aktualisierung und Umsetzung der Leitlinie
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf
- Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation
- Unterstützung der Dokumentation von Epidemiologie und Verläufen von Brustkrebskrankungen durch klinische Krebsregister
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteten Qualitätsindikatoren in Disease-Management-Programmen, Zertifizierungsverfahren von Brustzentren, Krebsregistern, der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und Vereinheitlichung der Dokumentationsanforderungen.

Die Verbesserung des Wissens über die Erkrankung bei den Nichtbetroffenen und Patientinnen ist ein wichtiges Ziel, für das ein deutliches Verbesserungspotenzial besteht. Es ist eine Voraussetzung für die Befähigung von Frauen, an Therapieentscheidungen teilzunehmen. Zwar werden derzeit Laieninformationen in zunehmendem Umfang als Druckmaterialien und

im Internet bereitgestellt, jedoch vielfach mit sehr variierender, teilweise inakzeptabler Qualität [10]. Gerade im Bereich Brustkrebs ist eine Flut an Informations- und Aufklärungsmaterialien erhältlich, deren Qualität überwiegend als mangelhaft bewertet wird [10]. Aus diesem Grund werden, begleitend zu den beiden S3-Leitlinien zum Versorgungsaspekt Mammakarzinom und mit Beteiligung der Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen, aktualisierte, verständliche, einheitliche, neutrale und umfassende Informationen für potenzielle Betroffene bzw. gesunde Frauen und tatsächliche Betroffene gemäß den verschiedenen Stadien der Erkrankung sowie auch für deren Angehörige auf der Basis der S3-Leitlinien unter Federführung von DKG und DGS, unterstützt durch die AWMF, gemeinsam mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) erstellt.

### 3 Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs befasst sind (Gynäkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Pflegekräfte etc.) und alle an Brustkrebs erkrankten Frauen sowie deren Angehörige. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

Weitere Adressaten sind

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (BQS, KoQK, ADT, GEKID, „gesundheitsziele.de“)
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- die Vertragsverantwortlichen von Disease-Management-Programmen (DMP) und Integrierten Versorgungsverträgen
- Kostenträger
- sowie die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise

Der Themenkomplex Früherkennung wird in der „Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ ausführlich behandelt. Diese Leitlinie wurde 2003 erstmals publiziert und liegt 2008 in aktualisierter Form vor [5]. Zu Fragen bzw. der Definition von Strukturqualität, Schnittstellen der Versorgung und Mindestanforderungen an die Kommunikation der Beteiligten wird außerdem auf die Anforderungen an Brustzentren nach dem Zertifizierungssystem von DKG und DGS sowie jeweils aktuelle Disease-Management-Programme (DMP) verwiesen. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms des Mannes werden nicht gesondert in dieser Leitlinie angesprochen; die Empfehlungen sind prinzipiell auch beim Mammakarzinom des Mannes anwendbar. Abweichungen in einzelnen Punkten müssen von den Experten im Einzelfall vorgenommen werden.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht.

Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung adäquat Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler

Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der bei der individuellen Patientin vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [11].

Eine Übersicht zur Zusammensetzung der Leitliniengruppe ist in Anhang II dargestellt.

## 4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 4.1 Herausgeber, Koordinatoren, Leitlinien-Steuergruppe und ihre Aufgaben

Herausgeber der Leitlinie ist das Koordinationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG). Die DKG ist die federführende Fachgesellschaft. Mitherausgeber sind die an der Leitlinienentwicklung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

Der Koordinator wurde von der federführenden Fachgesellschaft (DKG) beauftragt. Von ihm wurden Zusammensetzung und Aufgabenbereiche der Leitlinien-Steuergruppe wie folgt festgelegt:

Leitlinienkoordination:	<i>Prof. Dr. Rolf Kreienberg</i> , Ulm <i>Dipl. math. oec. Thomas Zemmler</i> , Ulm
Projektmanagement:	<i>Dipl.-Ing. Anita Prescher</i> , ISTO/DKG, Frankfurt
Methodische Begleitung:	<i>PD. Dr. Ina Kopp</i> , AWMF, Marburg <i>PD Dr. Ute-Susann Albert</i> , Marburg <i>Prof. Dr. Klaus-Dieter Schulz</i> , Marburg †

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkopplung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben für Leitlinien der Stufe 3 anhand eines Projektplans, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten in Arbeitsgruppen vorbereiteten Textentwürfe, Erstellung des Leitlinien-Methodenreports. Zur Unterstützung der Steuergruppe in inhaltlichen Fragen, zur Ergänzung der Fachkompetenz in der Leitliniengruppe und zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit in themenspezifischen Arbeitsgruppen wurden von der Steuergruppe weitere Experten eingeladen:

Experten:	<i>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann</i> , Erlangen <i>Prof. Dr. Max Geraedts</i> , Düsseldorf <i>Prof. Dr. Christian Jackisch</i> , Offenbach <i>Prof. Dr. M. Koller</i> , Regensburg <i>Prof. Dr. Thorsten Kühn</i> , Esslingen <i>PD Dr. Annette Lebeau</i> , Hamburg <i>Prof. Dr. Uwe Wagner</i> , Marburg
-----------	---

## 4.2 Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und ihre Aufgaben

Die Leitliniengruppe wurde vom Koordinator in Rücksprache mit der Steuergruppe einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der ersten Version der S3-Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen angesprochen. Diese wurden gebeten, Experten als Mandatsträger zu ihrer Vertretung in den Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) sowie für die inhaltliche Arbeit in themenspezifischen Gruppen zu benennen. Alle Experten wurden nach dem Prinzip der Fach- und Sachkompetenz ausgewählt und eingeladen. Die Vertretung der mitherausgebenden Fachgesellschaften, Organisationen und Arbeitsgemeinschaften in der Leitliniengruppe wurde schriftlich von den jeweiligen Vorständen bestätigt (Mandat). Ziel war die Gewährleistung einer dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Vertreterinnen der Selbsthilfeorganisationen wurden von Beginn an aktiv in den Leitlinien-Aktualisierungsprozess integriert mit dem Ziel, die Probleme der Erkrankung und Versorgung aus der Perspektive der Betroffenen stärker zu kontrastieren.

Für die inhaltliche Arbeit wurden im Rahmen des ersten Konsensusprozesses 18 themenspezifische Arbeitsgruppen gebildet (zur Besetzung s. Tab. III, Kap. 5.3). Jede Arbeitsgruppe benannte einen Sprecher. Die Arbeitsgruppensprecher waren primäre Ansprechpartner der Steuergruppe und hauptverantwortlich für die Ausarbeitung des Arbeitsgruppenthemas, die Einhaltung der methodischen Vorgaben und Projektphasen, die Erstellung und Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse, Kernaussagen und Empfehlungen im Rahmen der Konsensuskonferenzen sowie für die Ausarbeitung des Hintergrundtextes in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe. Die themenspezifischen Arbeitsgruppen hatten die Aufgabe, den medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand für ihr Themengebiet und die für das Versorgungskonzept relevanten themenübergreifenden Aspekte einschließlich Lösungsvorschlägen für Nahtstellen darzulegen. Um die Einhaltung der methodischen Vorgaben nach DELBI bei Literaturbearbeitung, Formulierung und Graduierung von Empfehlungen einschließlich Angabe der Evidenzstärke sowie Ausarbeitung der Hintergrundtexte zu gewährleisten, stellte die Steuergruppe allen Arbeitsgruppenmitgliedern Arbeitsmaterialien und Anleitungen zur Verfügung (s. Kap. 5.6).

## 4.3 Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen, Autoren und Stimmrechte

Die Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe, die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten sowie die von der Steuergruppe eingeladenen Experten stellen die Mitglieder der Arbeitsgruppen und sind die Autoren der Leitlinie (Leitliniengruppe). Stimmberechtigt in den Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) waren nur die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten Experten (siehe Tab. I). Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und die eingeladenen Experten hatten lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Im Rahmen des ersten Konsensusverfahrens wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Aktualisierung der S3-Leitlinie durch die Experten geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren wurde als nicht erforderlich angesehen.

Tabelle I. Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

Fachgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft/Organisation	Stimmberechtigte Autoren
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	<i>Prof. Dr. Joachim Weis</i>
Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	<i>Prof. Dr. Hans Helge. Bartsch</i>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	<i>Prof. Dr. Hans-Joachim Lück Prof. Dr. Gunter von Minckwitz Prof. Dr. Christoph Thomssen Prof. Dr. Michael Untch</i>
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	<i>Dr. Norbert Marschner Prof. Dr. Kurt Possinger</i>
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	<i>Prof. Dr. Wilfried Budach Prof. Dr. Jürgen Dunst Prof. Dr. Rainer Souchon</i>
Arbeitsgruppe Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)	<i>Prof. Dr. Andreas du Bois Prof. Dr. Hartmut Link</i>
Berufsverband der Frauenärzte	<i>Dr. Klaus König</i>
Berufsverband Dt. Pathologen	<i>Prof. Dr. Werner Schlake</i>
Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS)	<i>Dr. Anne Reiter</i>
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs	<i>Hilde Schulte</i>
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)	<i>PD. Dr. Steffen Leinung</i>
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	<i>Dr. Gernot Maiwald Dr. Mario Marx</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	<i>Dr. Brigitte Ernst</i>
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	<i>Prof. Dr. Dietrich Berg</i>
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	<i>PD Dr. Willi Sauerbrei</i>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<i>Prof. Dr. Hans Kreipe</i>
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	<i>PD Dr. Ute-Susann Albert Prof. Dr. Ingrid Schreer Prof. Dr. K.-D. Schulz †</i>
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall i.d. Medizin (DEGUM)	<i>Prof. Dr. H. Madjar</i>
Deutsche Röntgengesellschaft	<i>Prof. Dr. Ulrich Bick</i>
Klinische Epidemiologie, Tumorregister München (TRM)	<i>PD Dr. Jutta Engel Prof. Dr. Dieter Hölzel</i>
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	<i>Andrea Maiwald</i>
Koordinatorin der Zentren für erbl. Brust- u. Eierstockkrebs	<i>Prof. Dr. Rita Schmutzler</i>
Women's Health Coalition e.V (WHC)	<i>Irmgard Naß-Griegoleit</i>
Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	<i>Ulla Henschler</i>

## 5 Methodik der Aktualisierung

Das methodische Konzept zur Aktualisierung der S3-Leitlinie ist im Anhang I dargestellt. Die Ausarbeitung des Konzepts im Ablauf des Aktualisierungsverfahrens, die methodischen Schritte und die Verantwortlichkeiten sind als Übersicht (Projektskizze) im Anhang III dargestellt. Ausgangspunkt des Verfahrens war die Erstellung einer tabellarischen Übersicht aller bisherigen Statements (Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie 2004) und der jeweils zugrunde liegenden Evidenz bzw. der zitierten Quellen (Leitlinien-Aktualisierungssynopse) durch den Koordinator und den Projektmanager. Auf dieser Basis erfolgte eine systematische Literaturrecherche zur Aktualisierung. Die Recherche umfasste alle bisherigen Statements und den Zeitraum von der ersten Erstellung bis zur Aktualisierung der Leitlinie (s. Kap. 5.1, Anhang VIII). Zusätzlich erfolgte eine systematische Leitlinienrecherche. Die bisherigen und neu gewonnenen Quellen bildeten die Grundlage für die Überprüfung und ggf. Neuformulierung der Statements. Um eine ausgewogene und zielführende Aktualisierung der Leitlinie vorzunehmen, die auch divergente Wertvorstellungen berücksichtigt, wird die inhaltliche Leitlinienüberarbeitung von einem zweistufigen formalen Konsensusverfahren flankiert (s. Kap. 5.2, 5.5). Für die Durchführung der formalen Konsensusverfahren wurden die Techniken des Nominalen Gruppenprozesses (NGP), die Delphi-Technik und formale Konsensuskonferenzen eingesetzt [12, 13]. Die Abstimmungsprozesse wurden von neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt. Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und die Bewertung der Stärke des Konsens, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsens erzielt wurde, wurden unter Darstellung der Gründe, z. B. Minderheitenmeinungen dokumentiert (Tabelle II).

*Tabelle II.* Definition der Konsensstärke.

Starker Konsens	≥ 95 % der Teilnehmer
Konsens	> 75–95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Teilnehmer
Kein Konsens	≤ 50 % der Teilnehmer

Ein Antrag auf Einsichtnahme in die vollständige Dokumentation zu den Konsensusverfahren kann schriftlich an den Koordinator gestellt werden.

Die wesentlichen Neuerungen gegenüber der Leitlinie 2004 (strukturell und inhaltlich) sind in Kapitel 5.3 zusammengefasst.

## 5.1 Methodische Exaktheit: Evidenzgrundlage

### 5.1.1 Systematische Recherche und Auswahl der Literatur

Die Literaturrecherche wurde zentral im Leitlinienkoordinationsbüro mit Unterstützung durch eine Fachkraft (Medizinische Dokumentarin) durchgeführt. Die Suchstrategie für die Aktualisierung der Leitlinie wurde wie folgt festgelegt:

Datenbanken: über Ovid: Medline, BIOSIS Previews, CDSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CINAHL  
Suchbegriffe: (breast\$ or mamma\$) and (cancer or carcinom\$ or neoplasm\$) and (randomi\$ or meta\$analysis\$)  
Zeitraum: 2003–2006

10 094 Publikationen wurden so identifiziert. Auf dieser Basis erfolgten gezielte Recherchen für jedes einzelne Statement der alten Leitlinie, um die Zuordnung der Quellen in der Leitlinienaktualisierungssynopse zu erleichtern und die Selektion (Eingrenzung nach inhaltlicher Relevanz) zu unterstützen (Strategien, Suchbegriffe und Trefferzahlen siehe elektron. Anhang VIII). Nach Vorsichtung der Abstracts durch den Koordinator, Ausschluss von Doubletten, nicht in englischer oder deutscher Sprache erhältlichen und inhaltlich nicht relevanten Arbeiten wurden 243 neue Quellen ausgewählt. Diese Quellen wurden vom Leitlinienkoordinationsbüro in die bisherige Literaturdatenbank, eine pdf-Bibliothek (Volltexte aller Publikationen) und in die Leitlinienaktualisierungssynopse eingepflegt.

Für den Themenkomplex Diagnostik (Mammographie, Stellenwert der Mammasonographie, Indikationsstellung für die stereotaktische Vakuumbiopsie im Vergleich zur stereotaktischen Stanzbiopsie, Nutzen der Exzision des Stichkanals nach minimalinvasiver Biopsie zur Vermeidung von Tumorzellverschleppung, Bewertung der HER-2/neu-Bestimmungsmethoden) erfolgte eine systematische Aufbereitung der Literatur durch eine externe Arbeitsgruppe beim ÄZQ. Der Evidenzbericht wurde von Mitgliedern der Steuergruppe (Prof. Schulz und PD Albert in ihrer Funktion als Koordinatoren der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung) beauftragt und ist als Anhang zum Methodenreport der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2007 unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de) frei zugänglich.

### 5.1.2 Systematische Leitlinienrecherche (Quellen zur Adaptation von Empfehlungen)

Internationale Leitlinien stellen wichtige Quellen der Leitlinienerstellung dar. Zusätzlich zur Literaturrecherche erfolgte daher eine gezielte Leitlinien-Recherche nach folgender Strategie:

- Datenbank: Guidelines International Network (GIN), [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)
- Suchbegriff: breast cancer
- Zeitraum: 2003–2006.

87 Publikationen wurden so identifiziert. Ausgeschlossen wurden Publikationen mit im Titel enthaltenem Stichwörtern Screening/Early detection, Publikationen die im Volltext nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar waren, zurückgezogene, noch in Entwicklung

befindliche und Zweit-Publikationen sowie Publikationen, zu denen kein Methodenreport vorlag und die nicht den Mindestanforderungen der Evidenzbasierung und Konsensfindung gemäß DELBI [8] entsprachen. Dann erfolgte ein Abgleich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche und Ausschluss von Doubletten. Als mögliche Quell-Leitlinien für die Arbeitsgruppen ergaben sich hiernach:

1. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, Internet: [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de) (Reg. Nr.77/001)
  - Cancer care Ontario Program in Evidence Based Care (PEBC)  
Internet: [http://www.cancercare.on.ca/index\\_breastCancerGuidelines.htm](http://www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm)  
Publikationen der Breast Cancer Disease Site Group:
    2. 2003: Adjuvant Systemic Therapy for node negative breast cancer
    3. 2003: Surgical Management of Early-Stage Invasive Breast Cancer
    4. 2003: The Role of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer
    5. 2003: The Role of the Taxanes in the Management of Metastatic Breast Cancer
    6. Capecitabine in Stage IV Breast Cancer
    7. 2004: The Role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer
    8. 2004: Use of Bisphosphonates in Women with Breast Cancer
    9. 2005 The Role of Trastuzumab (Herceptin?) in the Treatment of Women with HER-2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer
    10. 2006: Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast
    11. 2006: The Role of HER2/neu in Systemic and Radiation Therapy for Women with Breast Cancer
  - Publikation der Supportive Care Guidelines Group:
    12. 2003: The Treatment of Lymphedema Related to Breast Cancer
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO)
    13. ASCO 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21):4042–57.  
Internet: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/21/21/4042>
    14. ASCO 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006 Nov 1;24(31):5091–7 Internet: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/24/31/5091>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
    15. SIGN publication No 84 (2005): Management of breast cancer in women. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005. Internet: <http://sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>
  - National Institute of Clinical Excellence (NICE)
    16. Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. 2004/update 2006. Internet: <http://guidance.nice.org.uk/cg41/?c=91496>
  - National Breast Cancer Centre/National Health and Medical Research Council (NBCC/NHMRC)
    17. NBCC Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. National Breast Cancer Centre Camperdown, Australia. 2003. Internet: <http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp101syn.htm>
- Ergänzend wurden folgende durch Handsuche identifizierte Leitlinien aufgrund ihrer praktischen Relevanz für die S3-Leitlinie berücksichtigt:
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer 2006 National Comprehensive Cancer Network, Internet: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  19. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO): Radiotherapie des Mammakarzinoms 2005, Internet: [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), Reg. Nr. 052/006
  20. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e. V.: Leitlinien gynäkologische Onkologie 2006, Kommission Mamma

## 5.2 Erster Konsensusprozess: Methodisches Konzept, Priorisierung

Auf der Basis der Leitlinienaktualisierungssynopse erfolgte die Ermittlung des Überarbeitungsbedarfs, indem die zu aktualisierenden Empfehlungen identifiziert und eine Priorisierung von Themen und Fragestellungen für die systematische Literaturbewertung vorgenommen wurden. Dies erfolgte in einem zweistufigen Prozess:

### 1. modifiziertes Delphi-Verfahren [12]:

- schriftliche Erhebung eines Meinungsbildes mithilfe eines strukturierten Fragebogens. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe. Zu jedem Leitlinienstatement wurden folgende Angaben erfragt:
  - Statement beibehalten
  - Prüfung der Evidenzstärke und/oder Empfehlungsstärke
  - inhaltliche Überarbeitung
  - Statement streichen

### 2. Nominaler Gruppenprozess [13]

Diskussion und Beschlussfassung im Rahmen des ersten Treffens der Leitliniengruppe.

- Teil 1: Kurzvorträge zur Einführung (Koordinator, Methodiker)
  - Einführung in die aktuellen methodischen Prinzipien der Leitlinienentwicklung (DELBI)
  - Vorstellung des Überarbeitungskonzepts und der Vorarbeiten (Leitlinien-Aktualisierungssynopse, Literaturrecherche)
  - Vorstellung der Ergebnisse des schriftlichen Umlaufverfahrens zur Erhebung des Aktualisierungsbedarfs
  - Übersicht zur Implementierung der Leitlinie seit 2004
  - methodische Hinweise für die Arbeit in themenspezifischen Arbeitsgruppen (AG)
  - Erläuterung und Einholung der Interessenskonflikterklärungen
- Teil 2: Diskussion und Beschlussfassungen im formalen Konsensusverfahren (NGP)
  - Bedarfsermittlung der Überarbeitung anhand der Leitlinien-Aktualisierungssynopse mit alten und neuen Quellen, Vorschläge für Ergänzungen und Streichungen, Festlegung der Überarbeitungsstrategie
  - Feststellung der Vollständigkeit der Leitliniengruppe
  - Zusammensetzung der themenspezifischen Arbeitsgruppen
  - Formulierung der Arbeitsaufträge an AG, Benennung der Verantwortlichen

Der Ablauf des NGP erfolgte in 6 Schritten [13]:

- Stillarbeitsphase: Notiz von Stellungnahmen
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel- Umlaufverfahren durch den Moderator
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- debattieren und diskutieren
- endgültige Abstimmung.

Für die Priorisierung und Festlegung der Bearbeitungsstrategie von Statements in den themenspezifischen Arbeitsgruppen wurden 3 mögliche Strategien vorgegeben (s. Anhang IV):

1. Bearbeitung auf der Basis der Konsensfindung in der Leitliniengruppe („Konsens“)

Diese Strategie konnte gewählt werden, wenn ein Statement aus der alten Leitlinienversion inhaltlich unverändert übernommen oder komplett gestrichen werden sollte. Ebenso, wenn keine Angabe der Evidenzstärke als notwendig erachtet wurde, d. h. Inhalte als gute klinische Praxis befunden wurden. Konkret erarbeiteten dann die AG einen Vorschlag, der im abschließenden Konsensusverfahren formal abgestimmt und mit der Graduierung GCP („good clinical practice“) versehen wurde.

2. Bearbeitung auf der Basis der Adaptation von Empfehlungen aktueller, methodisch hochwertiger Leitlinien („Leitlinienadaptation“)

Diese Strategie sollte gewählt werden, wenn entweder keine Angabe der Evidenzstärke als notwendig erachtet wurde oder die Inhalte mit Angabe der Evidenzstärke aus einer Referenzleitlinie unverändert übernommen wurden. Dafür sollten nur solche Leitlinien herangezogen werden, aus denen selbst oder aus einem begleitenden Methodenreport die Genese der Aussagen, Empfehlungen und Graduierung entsprechend der Anforderungen aus DELBI [8] klar hervorging. Die Graduierung von Empfehlungen konnte dann verändert werden, wenn eine entsprechende Begründung angegeben wurde.

3. Bearbeitung auf der Basis systematischer Auswahl und Bewertung der Literatur („De-novo-Aufbereitung der Evidenz“)

Diese Strategie wurde als notwendig vorgegeben, wenn inhaltliche Änderungen mit Angabe einer Evidenzstärke und eines Empfehlungsgrads und/oder eine Prüfung von Evidenz- und/oder Empfehlungsstärke als notwendig und eine Adaptation nicht als sinnvoll oder angemessen erachtet wurde. Dazu sollten die Arbeitsgruppen die Gründe für die Auswahl von Quellen aus der systematischen Literaturrecherche und/oder aus eigener, ergänzender Suche angeben und die Quellen mithilfe strukturierter Bewertungsformulare (Basis: SIGN 50, [15]) hinsichtlich ihrer methodischen Güte (Studienanlage, Durchführungs- und Auswertungsqualität) prüfen.

### 5.3 Neuerungen, Gliederung und Fragestellungen der S3-Leitlinie 2007

Folgende grundsätzliche Überarbeitungen wurden im Rahmen des ersten Konsensusverfahrens beschlossen:

- Neufassung eines Kapitels Präinvasive Läsionen
- komplette Überarbeitung des Kapitels Pathologie (alte Statements 14–21, Addendum)
- komplette Überarbeitung des Kapitels adjuvante Strahlentherapie (alte Statements 23–30)
- Neugliederung der Kapitel adjuvante und neoadjuvante Therapie (alte Statements 41–46)
- komplette Überarbeitung des Kapitels Nachsorge, Ergänzen der Aspekte Supportivtherapie, Rehabilitation, psychosoziale Therapie und Palliativmedizin

Für zwei der bisherigen 96 Statements (Kernaussagen und Empfehlungen) der Leitlinienversion 2004 wurde im ersten Konsensusverfahren die Überarbeitung durch systematische De-novo-Aufbereitung der Evidenz beschlossen. 58 Statements wurden für die Überarbeitung auf der Basis der Adaptation von Empfehlungen aktueller, methodisch hochwertiger Leitlinien priorisiert. Für 26 Statements wurde den Arbeitsgruppen die Entscheidung zwischen diesen beiden Strategien überlassen. Für 10 Statements wurden für die Überarbeitung durch strukturierte Konsensusfindung beschlossen. Die Ausarbeitung erfolgte in den themenspezifischen Arbeitsgruppen, von diesen wurden auch neue Statements ergänzt.

Die Gliederung der Leitlinie orientiert sich an den Ausführungen des Leitlinien-Clearing-Berichts zum Mammakarzinom [16]. Eine Übersicht zur Kapitelstruktur mit Zuordnung der Arbeitsgruppen ist in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III. Kapitelstruktur der S3-Leitlinie 2007.

Kapitel/Themenkomplex	Arbeitsgruppe, Sprecher
<b>Abschnitt A Allgemeines</b>	
A 1 Vorbemerkungen	<i>Kreienberg, Engel, Hölzel</i>
A 2 Patientinneninformation und -aufklärung	<i>Kreienberg, Albert, Ernst, König, Naß-Griegoleit, Schulte, Schulz</i>
A 3 Früherkennung, Screening	<i>Albert, Schulz, Leitliniengruppe Brustkrebs-Früherkennung 2007</i>
A 4 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	<i>Schmutzler, Kreipe, Schreer</i>
<b>Abschnitt B Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung</b>	
B 1 Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	<i>Kühn, Berg, duBois, Engel, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Naß-Griegoleit, Schlake, Schreer, Schulz, Souchon</i>
B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen	<i>Albert, Bick, Madjar, Schreer, Schulz, Leitliniengruppe Brustkrebs-Früherkennung 2007</i>
B 3 Präinvasive Läsionen (DCIS)	<i>Beckmann, Kühn, Lebeau, Marx, Schreer, Souchon, Possinger, Wagner</i>
B 4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	<i>Kreienberg, Berg, Jackisch, Kühn, Lebeau, G. Maiwald, Marx, Untch, Wagner</i>
B 5 Pathomorphologische Untersuchung	<i>Lebeau, Kühn, Kreipe, Possinger, Schlake, Thomssen</i>
B 6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	<i>Souchon, Budach, Dunst, Engel, Hölzel, Kreienberg, Kühn, Sauerbrei, Thomssen, Untch</i>
B 7 Systemische adjuvante Therapie (Hormon- und Chemotherapie)	<i>von Minckwitz, Jackisch, König, A. Maiwald, G. Maiwald, Marschner, Ortman, Possinger, Thomssen, Untch, Wagner</i>
B 8 Management von lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	<i>Wagner, Kreienberg</i>

Tabelle III. Fortsetzung.

Kapitel/Themenkomplex	Arbeitsgruppe, Sprecher
<b>Abschnitt C Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom</b>	
C 1 Definition und Prognose	<i>Wagner</i> , Budach, Engel, Jackisch,
C 2 Diagnostik	Link, Lück, A. Maiwald,
C 3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	G. Maiwald
C 4 Fernmetastasen	<i>Possinger</i> , Lück, Dunst, Jackisch, Leining, Lück, Marschner, v. Minckwitz, Thomssen
<b>Abschnitt D Behandlung, Betreuung, Begleitung</b>	
D 1 Generelles Konzept	<i>Kreienberg</i>
D 2 Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	<i>Beckmann</i> , Albert, Bartsch, Bick,
D 3 Supportivtherapie	Ernst, Henschler, Hölzel, König,
D 4 Rehabilitation	Leining, Link, A. Maiwald,
D 5 Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung	G. Maiwald, Naß-Griegoleit, Schulte, Souchon, Weiss
D 6 Palliativmedizin	
<b>Abschnitt E Versorgungscoordination und Qualitätsmanagement</b>	
	<i>Kreienberg</i> , Albert, Berg, du Bois, Engel, Ernst, Geraedts, Hölzel, Kopp, Lebeau, Reiter, Sauerbrei, Souchon, Thomssen, Wagner

## 5.4 Formulierung und Bewertung von Kernaussagen und Empfehlungen

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Oxford Centre for Evidence Based Medicine (s. Anhang VI, [17]). Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte unter Bezugnahme auf den aktuellen Methoden-Report des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (s. Anhang VII, [14]).

Die Stärke der Evidenz ist kennzeichnend für die methodische Validität der einer Aussage/Empfehlung zugrunde liegenden Studien. Die Vergabe der Evidenzgrade berücksichtigt neben dem Studiendesign auch die Qualität ihrer Durchführung und Auswertung. Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im Englischen auch „considered judgement“ genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit und implizit wertende Elemente und erfolgte im Rahmen des abschließenden strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, und das Deutsche Gesundheitssystem, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in den verschiedenen Versorgungsbereichen. Aufgrund dieser Konsensusaspekte konnten in begründeten Fällen Abweichungen vorgenommen werden (siehe Vorgaben in Kap. 5.2, Anhang VII). Die in der Leitlinie verwendeten Bezeichnungen und das Schema zur Überleitung von Evidenz- zu Empfehlungsgraden sind in Tabelle IV zusammenfassend und vereinfacht dargestellt.

Tabelle IV. Vereinfachtes Schema zur Überleitung von Evidenz- und Empfehlungsstärken.

Evidenzgrad CEBM	Vereinfachte Definition der Quellen		Empfehlungsgrad	Beschreibung
	Therapie	Diagnostik		
I	Randomisierte kontrollierte Studien	Validierende Kohortenstudien	A	Starke Empfehlung
II	Kontrollierte Studien ohne Randomisierung	Explorative Kohortenstudien	B	Empfehlung
III oder IV	Beobachtungs-Studien, Expertenmeinung		0	Empfehlung offen
Strukturierte Konsensfindung/Klinisches Urteil			GCP	Konsensus über „good clinical practice“

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog zur Graduierung formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; Empfehlung: „sollte“; Empfehlung offen: „kann“ (Handlungsoption) oder „unklar“. Negativ-Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“) bei gleichen Symbolen. Die Graduierung in den Formulierungen wird analog verwendet bei GCP-Empfehlungen.

## 5.5 Zweiter Konsensusprozess: Abstimmung und Graduierung der Empfehlungen

Die Auswahl von Quellen, die Formulierung der Kernaussagen und Empfehlungen, die Darstellung der zugrunde liegenden Evidenzstärke und des sich aus den Quell-Leitlinien und/oder der Primärliteratur ergebenden Empfehlungsgrads erfolgte durch die Mitglieder der Arbeitsgruppen. Im Rahmen des zweiten, formalisierten Konsensusverfahrens wurden alle so vorgeschlagenen Kernaussagen und Empfehlungen einschließlich der Graduierung diskutiert und unter Vorgabe der Kriterien (Konsensusaspekte) für die Graduierung der Empfehlungen abgestimmt. Abweichungen des Evidenzgrads vom Empfehlungsgrad wurden entsprechend begründet. In der Leitlinie werden alle Kernaussagen und Empfehlungen hinsichtlich der Evidenzstärke und die Empfehlungen zusätzlich dem Grad der Empfehlung ausgewiesen. Leitlinienempfehlungen, die sich auf eine Leitlinienadaptation als Quelle berufen, werden in gleicher Weise dargestellt. Die Konsensfindung erfolgte im Rahmen zweier, jeweils zweitägiger strukturierter Konsensuskonferenzen der gesamten Leitliniengruppe im Oktober 2006 und im März 2007.

Der Ablauf der Konsensuskonferenzen erfolgte in mehreren Schritten [12]:

Teil 1: Kurzvorträge

- Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens durch den Moderator
- Darstellung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes für jeden Themenkomplex durch die Arbeitsgruppensprecher
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen, zur Begründung der Ergebnisse im Plenum

## Teil 2: Strukturierte Konsensfindung

- kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch den Moderator
- Registrierung von Stellungnahmen aus dem Plenum durch den Moderator
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- debattieren und diskutieren
- endgültige Abstimmung

Eine letzte Überarbeitung noch nicht konsensfähiger Statements, der Hintergrundtexte zu den Empfehlungen, die Ausarbeitung der Algorithmen und der Anforderungen zur Qualitätssicherung einschließlich der Messgrößen zur Evaluierung (Qualitätsindikatoren, s. Kap.6) erfolgte nach dem zweiten Konsensusverfahren. Die endgültige Abstimmung des überarbeiteten Volltextentwurfs erfolgte im Delphi-Verfahren. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe und die ADT. Dabei wurden zu jedem Kapitel folgende Angaben erfragt:

- Zustimmung
- keine Zustimmung
- konkrete und begründete Änderungsvorschläge

Die Ergebnisse dieser ersten Befragung (erste Delphi-Runde wurden zusammengefasst, der Leitliniengruppe zurückgespiegelt und die nicht konsensfähigen Abschnitte mit Änderungsvorschlägen erneut zur Abstimmung gebracht (zweite Delphi-Runde, s. auch Kap.7). Zur Konsentierung der Qualitätsindikatoren siehe Kapitel 6.

## 5.6 Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Leitlinienaktualisierung

Zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit in den themenspezifischen AG und zur Qualitätssicherung des Prozesses wurden von der Steuergruppe folgende Maßnahmen eingesetzt:

1. Bereitstellung von Arbeitsmaterialien einschließlich Anleitungen (DVD)
  - Leitlinienaktualisierungssynopse (Kernaussagen und Empfehlungen der bisherigen Leitlinie mit Zuordnung der bisherigen und neuen Quellen)
  - pdf-Bibliothek mit allen Volltexten aus syst. Literaturrecherche (Referenzleitlinien, systematische Übersichtsarbeiten, Primärliteratur)
  - Algorithmus zur Literaturbearbeitung in den Arbeitsgruppen
  - Vorgabe der Strategie zur Bearbeitung und zur Formulierung neuer Empfehlungen (strukturierte Konsensfindung oder Leitlinienadaptation oder syst. Auswahl und Bewertung der Evidenz)
  - Literaturbewertungsformulare und Musterevidenztafel
  - Schema zur Graduierung von Evidenzstärke und Empfehlungen
2. Formalisierte, gelenkte Korrespondenz (Rückbestätigung, Erinnerungssystem)

3. Protokollierung aller Arbeitssitzungen und Abstimmungen (schriftlich)
4. Vorab festgelegte Verfahrensabläufe
  - Methoden-, Zeit- und Finanzierungsplan
  - Auswahl und Bewertung von Quellen zur Überarbeitung der Leitlinieninhalte
  - Konsensusverfahren und Abstimmungen
5. Transparenz über Entwicklungsprozess und Verantwortlichkeiten (Methodenreport)
6. Konsultationsverfahren vor Publikation
  - Delphi-Verfahren innerhalb der Leitliniengruppe und externe Begutachtung von Langversion, Kurzversion, Qualitätsindikatoren und Methodenreport
7. Schriftliches Einverständnis der beteiligten Organisationen und Autoren zur Publikation
8. Archivierung der Dokumente für 10 Jahre (2017).

Ein Antrag auf Einsichtnahme in die Gesamtdokumentation des Leitlinien-Entwicklungs- bzw. Aktualisierungsverfahrens und in die ausführliche Dokumentation der Konsensusverfahren kann schriftlich an den Koordinator gestellt werden.

Für alle Statements (Kernaussagen und Empfehlungen) werden im finalen Volltext der Leitlinie und in der Kurzversion die Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsstärke sowie die von den Arbeitsgruppen als primäre Grundlage angegebenen Quellen und die festgestellten Konsensusstärken ausgewiesen.

## 6 Aktualisierung, Priorisierung und Konsentierung von Qualitätsindikatoren

Die Überarbeitung der Qualitätsindikatoren umfasste:

1. Die einfache Ableitung von Qualitätsindikatoren aus den im zweiten Konsensusverfahren verabschiedeten Leitlinienstatements (bereits vorhandene Qualitätsindikatoren wurden einbezogen) als Vorschlagsliste durch die Arbeitsgruppe Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement (48 Indikatoren).
2. Die Priorisierung von Qualitätsindikatoren unter den Aspekten Validität, Machbarkeit und Konsentierung im durch die Leitliniengruppe im Delphi-Verfahren.

In der ersten Delphi-Runde wurde eine Priorisierung nach der sog. Quality-Assessment-(QA) Tool RAND/UCLA-Methode [18]. Die Beurteilung der Qualitätsindikatoren erfolgte bezüglich der Kriterien „Validität“ und „Machbarkeit“, jeweils mit 1 bis 9 Punkten, wobei die höchste Punktzahl (9) „höchst valide bzw. machbar“ und die niedrigste Punktzahl (1), „ganz und gar nicht valide bzw. machbar“ bedeutete. Die beiden Kriterien wurden durch folgende Charakteristika definiert:

Validität (nach RAND-UCLA):

- der QI wird von einer ausreichenden wissenschaftlichen Evidenz oder ausreichendem professionellen Konsens unterstützt
- Patienten, die so wie vom QI spezifiziert behandelt werden, erfahren erkennbaren gesundheitlichen Nutzen
- auf der Basis der professionellen Erfahrungen der Bewerter kann konstatiert werden, dass solche Leistungserbringer als hoch-qualitativ angesehen werden, die signifikant öfter die QI befolgen
- der Großteil der Faktoren, die die Ausprägung des QI determinieren, ist unter der Kontrolle der Leistungserbringer (oder unter deren Einfluss)

Machbarkeit (nach RAND-UCLA):

- die Informationen, die notwendig sind, um die Ausprägung eines QI zu messen, sind hochwahrscheinlich in einer typischen Krankenakte aufzufinden
- Schätzungen der Ausprägung eines QI auf der Basis von Krankenaktendaten sind hochwahrscheinlich reliabel und unverzerrt
- das Fehlen der Dokumentation relevanter Daten zum QI ist selber ein Zeichen für schlechte Qualität

Die Ergebnisse der ersten Delphi-Runde wurden quantitativ ausgewertet und die in der zweiten Delphi-Runde der Leitliniengruppe zur Konsentierung zurückgespiegelt. Die so priorisierten und konsentierten Qualitätsindikatoren gingen als zur Anwendung empfohlen in die Kurz- und Langversion der Leitlinie ein.

## 7 Externe Begutachtung, Verbreitung und Implementierung

Der Entwurf der aktualisierten Leitlinie wurde als Konsultationsfassung im Oktober 2007 innerhalb der Leitliniengruppe abgestimmt und (erste Delphi-Runde der finalen Abstimmung). Im Dezember 2007 wurde der überarbeitete Entwurf zur externen Begutachtung an die ADT gegeben und von der Leitliniengruppe verabschiedet (zweite Delphi-Runde der finalen Abstimmung). Abschließend wurde die Leitlinie den beteiligten Fachgesellschaften zur formalen Verabschiedung vorgelegt.

Die aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ wird in folgenden Formaten publiziert:

1. Kurzversion in deutscher und englischer Sprache, Kurzversion der Patientinneninformation (Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren)
2. Langversion: Buchpublikation
3. Vollversion (Kurz-, Lang-, Patientinnenversion und Methodenreport) im Internet ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de); [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), [www.senologie.org](http://www.senologie.org))
4. Vollversion in englischer Sprache im Internet (Guidelines International Network, GIN: [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Sonderformate sind Bestandteile der Implementierungsstrategie. Es wird explizit angeregt, unter Bezugnahme auf die unter 1–4 ausgewiesenen Publikationen die Leitlinie in die Anwendung zu überführen. Hierzu zählen z. B.:

- Umsetzung von Algorithmen in Klinik und Praxis (klinische lokale Behandlungspfade, Schulungen und entsprechende lokale Entwicklung von Hilfsmitteln: z. B. Kitteltaschenformate und Einbindung in unterstützende Medien: elektronische Einbindungen in Klinik- und Praxis-Informationssysteme im Rahmen von Qualitätsmanagement.
- Umsetzung der Fraueninformation in der Öffentlichkeitsarbeit: z. B.: Postkartenformate, Internetdarstellungen, Broschüren.

Die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie wird aktiv von der Steuergruppe unterstützt durch:

- Öffentlichkeitswirksame Darstellung durch die Träger der Leitlinienerstellung
- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft idw ([idw-online.de](http://idw-online.de))
- Pressekonferenzen
- Veranstaltungsreihe im ersten Halbjahr 2008 (Dresden, Köln, München, Berlin): Kurzreferate zu den Inhalten, ergänzt durch Fallbeispiele, interaktive Diskussion
- direkte Ansprache der Adressaten der Leitlinie
- Beiträge in Fachzeitschriften; Buchbeiträge, (Kongress-)Vorträge, Seminare
- Unterstützung der Erstellung von Materialien für die Fort- und Weiterbildung (CME-Akkreditierung entsprechend den Landesärztekammern)

## 8 Evaluierung

Die Evaluierung ist an den Zielen der Leitlinie auszurichten. Darüber hinaus sind die in der Leitlinie zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität dargelegten Qualitätsindikatoren geeignete Messgrößen für die Evaluation. Forschungsbedarf und Forschungsfragen, die sich im Rahmen der Erstellung und Überarbeitung der Leitlinie ergaben, sind in der aktualisierten Langfassung der Leitlinie ausgewiesen. Die Auswirkungen der Implementierung, insbesondere die Fragen zur Effektivität und Effizienz der Versorgung sind weiter zu untersuchen. Hier besteht Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Versorgungsforschung.

Adressaten für die Evaluierung sind:

- klinische Krebsregister
- Brustzentren
- die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung ([www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de))
- Projekte im Rahmen von Gesundheitszielen für Deutschland ([www.gesundheitsziele.de](http://www.gesundheitsziele.de))

Die begleitende Evaluierung im Rahmen der Versorgungsforschung ist ein wichtiges Anliegen. Förderungen sind z. B. im Rahmen von Projekt-Ausschreibungen anzuregen.

## 9 Gültigkeitsdauer und Aktualisierung

Die aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ wurde im Dezember 2007 fertiggestellt und im Januar 2008 formal von den herausgebenden und beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen verabschiedet und publiziert. Die Leitlinie ist bis spätestens Dezember 2010 gültig. Eine komplette Revision und Neuauflage wird zu diesem Zeitpunkt angestrebt. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Leitliniengruppe beobachtet. Entsprechende Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator gerichtet werden. Es wird angestrebt, dadurch kontinuierlich bedarfsgerechte Aktualisierungen vorzunehmen.

Das Datum der Veröffentlichung, das Datum der nächsten geplanten Überarbeitung sowie die Anmeldung der geplanten und/oder zwischenzeitlichen Aktualisierungen werden im öffentlich zugänglichen Verzeichnis der AWMF (<http://www-awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen. Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register.

## **10 Finanzierung/Redaktionelle Unabhängigkeit**

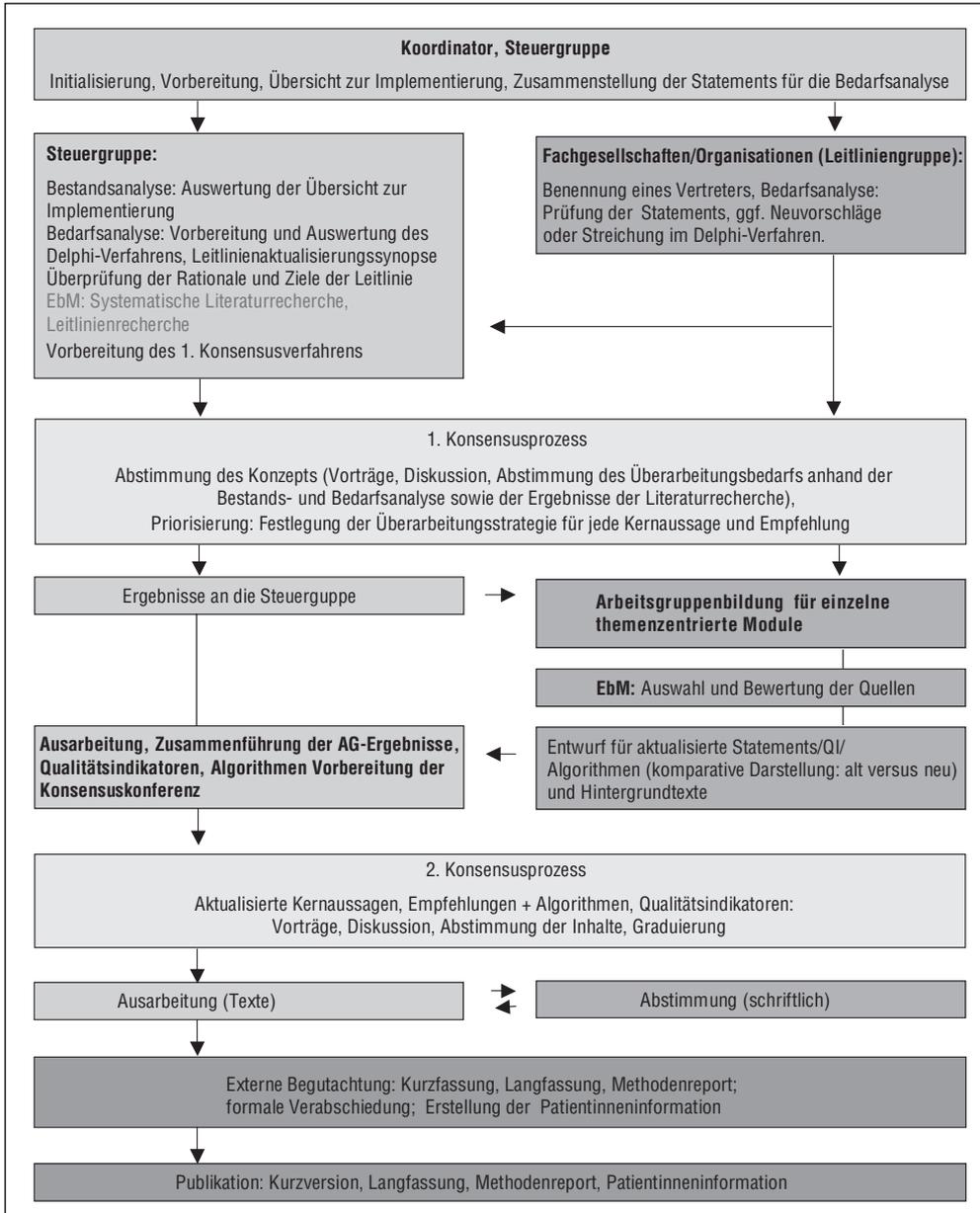
Die Aktualisierung der S3-Leitlinie wurde durch die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. mit 80 000 Euro gefördert. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten (Werkvertrag für Literaturrecherche), im Rahmen der Planungstreffen und Konsensusverfahren angefallene Kosten (Reisekosten für alle Teilnehmer, Saalmieten, Technik und Catering), Kosten für Büromaterial und Aufwandsentschädigungen für den Einsatz externer Experten zur methodischen Unterstützung. Die Erstellung, bzw. Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Den Autoren und Teilnehmern der Konsensusverfahren ist zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor (Formular s. Anhang VII).

## Literatur

- 1 Klaus Giersiepen K., C. Heitmann, K. Janhsen, C. Lange: Brustkrebs. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25, 2005. [http://www.rki.de/cln\\_048/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf](http://www.rki.de/cln_048/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf) – Zugriff am 25.09.2007
- 2 Statistisches Bundesamt Deutschland. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/search/results.psmml> Zugriff am 25.09.2007
- 3 Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (Hrsg) (2003) [gesundheitsziele.de](http://gesundheitsziele.de). Forum zur Entwicklung und Umsetzung von Gesundheitszielen in Deutschland, Bericht. [http://gesundheitsziele.de/xpage/objects/brustkrebs/docs/1/files/030214\\_bericht\\_final1\\_ag5.pdf](http://gesundheitsziele.de/xpage/objects/brustkrebs/docs/1/files/030214_bericht_final1_ag5.pdf) -Zugriff am 25.09.2007
- 4 Lorenz, W., G. Ollenschläger, M. Geraedts, F. Gerlach, A. Gangjour, A. Helou, H. Kirchner, M. Koller, W. Lauterbach, H. Reinauer, H. Sitter, and C. Thomeczek. 2001. Das Leitlinien Manual:Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *ZaeFQ* 95:1-84.
- 5 Schulz, K.-D., U. Albert und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Auflage 2003, 225 Seiten. Zuckschwerdt Verlag, München. Aktuelle Version einschließlich Leitlinien-Methodenreport (2007) siehe unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), AWMF Register Nr. 077/001
- 6 Kreenberg, R., I. Kopp und die Mitglieder der Leitliniengruppe. Interdisziplinäre S 3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. 1. Auflage 2004, 284 Seiten. Zuckschwerdt Verlag, München. Aktuelle Version (2007) siehe unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), AWMF Register Nr. 032/045
- 7 Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (Hrsg.), Barlag H, Döbler K, Fischer B, Geraedts M, Jäckel WH, Kötting J, Reiter A (Autoren). QUALIFY: ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. <http://www.bqs-online.com/download/qualify/qualify-down.pdf> - Zugriff am 25.09.2007.
- 8 Encke, A., I. Kopp, HK. Selbmann, J. Hoppe, A. Köhler, G. Ollenschläger, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), and (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. *Dt. Ärztebl.* 102:A1912-A1913. [www.delbi.de](http://www.delbi.de) - Zugriff am 25.09.2007
- 9 Selbmann, HK., Kopp I. (2005). Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. *Die Psychiatrie*, 1(2), 33-8.
- 10 Albert, U., K. Schulz, D. Alt, V. Beck, J. Doherty, K. Holsteg, E. Kalbheim, J. Müller, I. Naß-Griegolet, J. Nill, G. Nioduschewski, H. Schulte, A. von Wietersheim, and I. Kopp. 2003. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 125:484-493.
- 11 Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96 Suppl III:1-60.
- 12 Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, Marteau T. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 1999;4(4):236-48.
- 13 Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group techniques for program planning. Glenview, IL: Scott, Foresman and Company, 1975
- 14 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Methoden-Report Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. 3. Auflage ed. Berlin: 2007. [www.methodik.n-v-1.de](http://www.methodik.n-v-1.de) - Zugriff am 25.09.2007
- 15 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A Guideline developers handbook. SIGN publication No. 50, 2001. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. - Zugriff 01.09.2007
- 16 Bartsch H-H, Baumeister R, Goerke K, Giersiepen K, Hindenburg H-J, Ming K, Schulz-Wendlandt R, Störkel S, Kober T, Weingart O: Leitlinien-Clearingbericht Mammakarzinom. *ÄZQ Schriftenreihe Band 16*, videel, Niebüll 2003
- 17 Philipps B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Levels of evidence and grades of recommendations. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) – Zugriff am 25.09.07
- 18 Kerr EA, Asch SM, Hamilton EG, McGlynn EA (Hrsg.). Quality of Care for Cardiopulmonary Conditions: A Review of the literature and quality indicators. MR-1282-AHRQ ed. Santa Monica, Calif: 2000.

# Anhang I: Konzept zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“



## Anhang II: Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordination:	<i>Prof. Dr. Rolf Kreienberg</i> , Ulm <i>Dipl. math. oec. Thomas Zemmler</i> , Ulm
Projektmanagement:	<i>Dipl.-Ing. Anita Prescher</i> , ISTO/DKG, Frankfurt
Methodische Begleitung:	<i>PD. Dr. Ina Kopp</i> , AWMF, Marburg <i>PD Dr. Ute-Susann Albert</i> , Marburg <i>Prof. Dr. Klaus-Dieter Schulz</i> , Marburg †
Experten:	<i>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann</i> , Erlangen <i>Prof. Dr. Max Geraedts</i> , Düsseldorf <i>Prof. Dr. Christian Jackisch</i> , Offenbach <i>Prof. Dr. Michael Koller</i> , Regensburg <i>Prof. Dr. Thorsten Kühn</i> , Esslingen <i>PD Dr. Annette Lebeau</i> , Hamburg <i>Prof. Dr. Uwe Wagner</i> , Marburg

### Beteiligte am Konsensusverfahren

Fachgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft/Organisation	Stimmberechtigte Autoren
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	<i>Prof. Dr. Joachim Weis</i>
Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	<i>Prof. Dr. Hans Helge Bartsch</i>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	<i>Prof. Dr. Hans-Joachim Lück</i> <i>Prof. Dr. Gunter von Minckwitz</i> <i>Prof. Dr. Christoph Thomssen</i> <i>Prof. Dr. Michael Untch</i>
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	<i>Dr. Norbert Marschner</i> <i>Prof. Dr. Kurt Possinger</i>
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	<i>Prof. Dr. Wilfried Budach</i> <i>Prof. Dr. Jürgen Dunst</i> <i>Prof. Dr. Rainer Souchon</i>
Arbeitsgruppe Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)	<i>Prof. Dr. Andreas du Bois</i> <i>Prof. Dr. Hartmut Link</i>
Berufsverband der Frauenärzte	<i>Dr. Klaus König</i>
Berufsverband Dt. Pathologen	<i>Prof. Dr. Werner Schlake</i>
Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS)	<i>Dr. Anne Reiter</i>
Bundesverband Frauensebsthilfe nach Krebs	<i>Hilde Schulte</i>
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)	<i>PD. Dr. Steffen Leinung</i>

Fortsetzung.

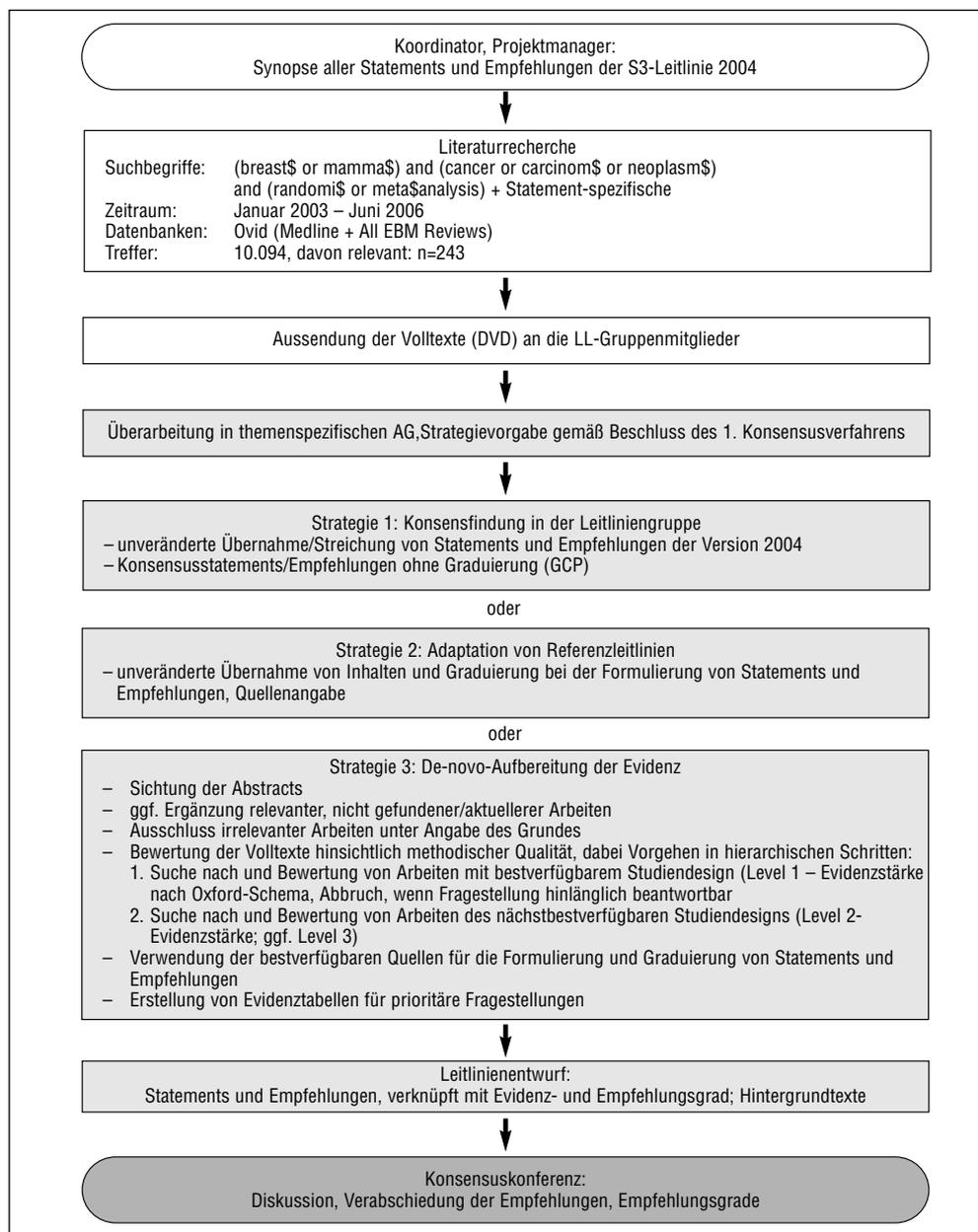
Fachgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft/Organisation	Stimmberechtigte Autoren
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	<i>Dr. Gernot Maiwald Dr. Mario Marx</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	<i>Dr. Brigitte Ernst</i>
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	<i>Prof. Dr. Dietrich Berg</i>
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	<i>PD Dr. W. Sauerbrei</i>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<i>Prof. Dr. Hans Kreipe</i>
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	<i>PD Dr. Ute-Susann Albert</i>
	<i>Prof. Dr. Ingrid Schreer</i>
	<i>Prof. Dr. Klaus-Dieter Schulz †</i>
	<i>Prof. Dr. Helmut Madjar</i>
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall i.d. Medizin (DEGUM)	
Deutsche Röntgengesellschaft	<i>Prof. Dr. Ulrich Bick</i>
Klinische Epidemiologie, Tumorregister München (TRM)	<i>PD Dr. Jutta Engel</i>
	<i>Prof. Dr. Dieter Hölzel</i>
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	<i>Andrea Maiwald</i>
Kordinatorin der Zentren für erbl. Brust- u. Eierstockkrebs	<i>Prof. Dr. Rita Schmutzler</i>
Women's Health Coalition e.V (WHC)	<i>Irmgard Naß-Griegoleit</i>
Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	<i>Ulla Henscher</i>

## Anhang III: Projektskizze Ablauf des Aktualisierungsverfahrens, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten

Arbeitsschritte	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
Initialisierung	Koordinator, Steuergruppe	Erstellung eines Projektablaufplans, Fördermittelbeantragung Formierung der Leitliniensteuergruppe	Frühjahr 2006
Vorbereitung		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Einladung der hinzuzuziehenden Fachgesellschaften/ Organisationen, Benennung der Vertreter, Einladung des Expertenkreises</li> <li>– Erstellung einer Synopse aller bisherigen Statements und Empfehlungen der Leitlinie, Zuordnung der jeweils zitierten Quellen (Leitlinienaktualisierungssynopse)</li> <li>– Erstellung einer Referenzdatenbank und einer pdf-Bibliothek</li> <li>– Review der Implementierung der Leitlinie seit 2004</li> </ul>	
Bedarfsanalyse	Leitliniengruppe	Delphi-Verfahren zur Priorisierung der Überarbeitung (Vorbereitung 1. Konsensus)	
Literaturrecherche	Koordinatoren und methodische Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchstrategie: alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie 2004 umfassend; Ableitung von Suchbegriffen aus der Synopse</li> <li>– Ziel: Leitlinien, Quellen aufbereiteter Evidenz und Primärliteratur für den Zeitraum: 01.01.2003-30.06.2006, s. Anhang IV)</li> <li>– Vorselektion: Einschränkung auf themenrelevante Quellen, Vollpublikation in englischer oder deutscher Sprache,</li> <li>– Ergänzung der Leitlinienaktualisierungssynopse: Zuordnung der gefundenen Quellen, gekennzeichnet als neue Literatur</li> </ul>	
1. Konsensusverfahren:  Methodisches Konzept, Bedarfsanalyse, Priorisierung, Formierung der themenspezifischen AG	Leitliniengruppe	<p>Teil 1: Kurzvorträge zur Einführung (Koordinatoren, Methodiker)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorstellung von DELBI, Konsenstechnik, Überarbeitungskonzept und Vorarbeiten</li> <li>– Übersicht zur Implementierung der Leitlinie seit 2004</li> <li>– methodische Hinweise für die Arbeit in den AG</li> <li>– Erläuterung und Einholung der Interessenskonflikterklärungen</li> </ul> <p>Teil 2: Diskussion und Beschlussfassungen im Konsens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Feststellung der Vollständigkeit der Leitliniengruppe</li> <li>– Bedarfsermittlung der Überarbeitung anhand der Leitlinienaktualisierungssynopse mit alten und neuen Quellen, Vorschläge für Ergänzungen und Streichungen, Priorisierung: Festlegung der Überarbeitungsstrategie im NGP</li> <li>– Zusammensetzung themenspezifischer Arbeitsgruppen (18 AG)</li> <li>– Formulierung der Arbeitsaufträge an AG, Benennung der Verantwortlichen</li> </ul>	29.06.2006
Vorbereitung für themenspezifische AG	Steuergruppe	Versendung des Sitzungsprotokolls einschließlich der Beschlüsse und einer DVD mit Arbeitsmaterialien, Anleitungen zur Vorgehensweise, Leitlinienaktualisierungssynopse und pdf-Bibliothek aller Volltexte aus systematischer Literaturrecherche an alle Autoren	07/2006

Arbeitsschritte	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
Arbeit in themen-Spezifischen AG		Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfung der Literatur, Zusendung relevanter, nicht gefundener Arbeiten aus dem eigenen Repertoire/Handsuche, Überarbeitung der Kernaussagen/Empfehlungen gemäss konsentierter Strategie (methodische Vorgaben s. Anhang IV)	7–10/2006
Vorbereitung für Konsensus	Steuergruppe	Bestellung der Originalarbeiten, Einpflege in die Datenbanken, AG-Kommunikation, Zusammenführung der Texte, Überarbeitung der Synopse	
2. Konsensusverfahren, erste Sitzung		Teil 1: Kurzvorträge – Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens – Darstellung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes (Arbeitsgruppensprecher) für jeden Themenkomplex Teil 2: Konsensusverfahren, strukturierte Abstimmung für jeden Themenkomplex: Pathomorphologie, DCIS, adjuvante Strahlentherapie, adj. system. Therapie, Management fortgeschrittener Tumoren, Nachsorge, Rezidivsituation, Fernmetastasen, operative Therapie, Rehabilitation – Beschlüsse zu weiterem Überarbeitungsbedarf und zum weiterem Vorgehen	06.–07.10.2006
Nachbearbeitung	Arbeitsgruppen	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Anhang IV	10/06–03/07
Vorbereitung für Konsensus	Koordinator	Formale Anmeldung des Leitlinienprojekts bei der AWMF	02.02.2007
	Steuergruppe	AG-Kommunikation, Prüfung und Rückmeldung zu methodischer und klinischer Bewertung der Evidenz und vorgeschlagenen Empfehlungen	10/06–03/07
2. Konsensusverfahren, zweite Sitzung	Leitliniengruppe	Teil 1: Kurzvorträge – Bericht über den Bearbeitungsstand (Koordinator) – Darstellung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes (Arbeitsgruppensprecher) für die nochmals überarbeiteten Themenkomplexe Teil 2: Konsensusverfahren, strukturierte Abstimmung der Themenkomplexe: Frauen mit erhöhtem Risiko, Präinvasive Läsionen, Adjuvante Strahlentherapie, Management lokal fortgeschr. Tumoren, Therapie des Lokalrezidivs, Fernmetastasen, Behandlung – Betreuung – Begleitung, Qualitätsindikatoren	23.–24.03.2007
Nachbearbeitung	Arbeitsgruppen	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Anhang VI, externe Literaturrecherche und -bewertung zur Diagnostik (siehe Evidenzreport in Stufe-3-Leitlinie Früherkennung)	03–10/2007
Konsultations-Phase und Verabschiedung	Steuergruppe	Zusammenfügen der Texte, Endredaktion, Ausarbeitung von Langversion, Kurzversion, Algorithmen, Qualitätsindikatoren und Methodenreport, Veranlassung der externen Begutachtung	10/2007
	Leitliniengruppe	Konsentierung und Verabschiedung durch die Autoren im zweistufigen Delphi-Verfahren, formale Verabschiedung durch FG/Organisationen	10–12/2007
Publikation	Koordinatoren	Langversion, Kurzversion, Algorithmen, Methodenreport	Januar 2008
Publikation	Koordinatoren	Patientinnenversion	Sommer 2008

## Anhang IV: Algorithmus Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung von Quellen



## Anhang V: Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzstärke

Level of Evidence/LOE nach Oxford Centre for Evidence Based Medicine 2001

(Philipps, B; Sackett, D.; Badenoch, D.; Strauss, S.; Haynes, B.; Dawes, M. Centre of Evidence Based Medicine Oxford 2001, <http://cebm.jr2ox.ac.uk/docs/levels.html>)

Level	Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie
1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
2b	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien
3a	Systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien
3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

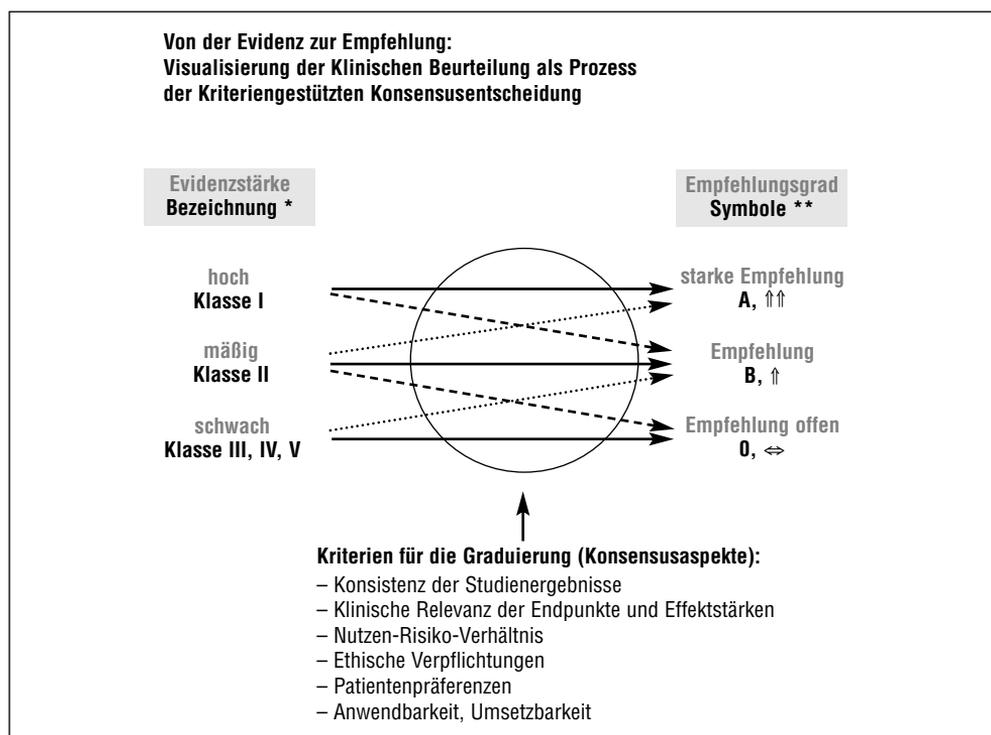
Level	Studien zu Diagnose
1a	Systematische Übersicht über Level 1 diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b- Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a	Systematische Übersicht über Level 2 diagnostische Studien
2b	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a	Systematische Übersicht über Level 3 diagnostische Studien
3b	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fall-Kontroll-Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

## Anhang VI: Von der Evidenz zur Empfehlung: Klassifizierung der Empfehlungsstärke

Graduierung von Empfehlungen nach: Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien – Methodenreport. Berlin, ÄZQ, www.methodik.n-v-l.de. Abbildung: Kopp, I; Lelgemann, M; Ollenschläger, G: EBM und Leitlinien. In: Kunz R et al. (Hrsg.): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Auflage 2007, Deutscher Ärzteverlag, Köln

\* Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine

\*\* Symbole der Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien



Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; Empfehlung: „sollte“; Empfehlung offen: „kann“ (Handlungsoption).

Negativ-Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“) bei gleichen Symbolen.

## Anhang VII

### Überarbeitung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

#### *Erklärung über mögliche Interessenskonflikte*

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Die Erklärungen werden gegenüber dem Koordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
  2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
  3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
  4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie (Angaben sind nur bei Beträgen > 50 000 Euro pro Einzeltitel erforderlich)
  5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren
- Existieren finanzielle oder sonstige Interessenskonflikte mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten? Ja Nein

Falls ja, bitte Spezifikation

Ort, Datum, Unterschrift

## **Anhang VIII**

**Elektronischer Anhang:  
„Statementspezifische Literaturrecherche“**

**Strategien, Suchbegriffe und Treffer für jedes Statement  
der S3-Leitlinie 2004 (Zeitraum 2003-2006)**

Verfügbar unter [www-awmf-leitlinien.de](http://www-awmf-leitlinien.de), Register Nr. 32/045

## **Anhang IX**

### **Elektronischer Anhang: „Leitlinien-Methodenreport 2004“**

Verfügbar unter [www-awmf-leitlinien.de](http://www-awmf-leitlinien.de), Register Nr. 32/045