

E 1 Mammakarzinom

Die Langfassung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist im Buchhandel (Zuckschwerdt, ISBN 978-88603-934-0) oder im Internet auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) bzw. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (dggg.de) verfügbar. Dieser Langfassung kann auch die Literatur zu den Evidenzbewertungen entnommen werden.

E1.1 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

E1.2 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-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)

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

E1.3 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 BIRADS 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

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 BIRADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BIRADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BIRADS IV oder V.

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

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 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 ≤ 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)

E1.4 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

E1.5 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; 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)

E1.6 Pathomorphologische Untersuchung

Statement Patho-1: Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial

Das Operationsmaterial ist im Regelfall eindeutig topographisch markiert und ohne vorherige Gewebeatnahme 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 Chromogene-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 (Tumorgroße, 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)

E1.7 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 ($5 \times 1,8\text{--}2,0$ 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 ($5 \times 1,8\text{--}2,0$ 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 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 × 1,8–2,0 Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussregion sollt 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 System- 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

Antiestrogene 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)

E1.8 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 Reinitiation 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 Kombinationstherapie 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 (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 Anthracyklin-(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)

E1.9 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 Tumorlokalisation 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** (Aberkz, WJ et al. 1986)

E1.10 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 anti-hormoneller 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, Radioablation) 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 O (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 (Stadtmaier, 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; Fournery 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 Pleurodesse indiziert sein.

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

E1.11 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)

E1.12 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

E1.13 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 (Aguilar-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 Lymphödem. 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)

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DGGG und die AGO.

Autoren: Rolf Kreienberg, Ulm; Ina Kopp, Marburg; Ute-Susann Albert, Marburg; Hans Helge Bartsch, Freiburg; Matthias W. Beckmann, Erlangen; Dietrich Berg, Amberg; Ulrich Bick, Berlin; Wilfried Budach, Düsseldorf; Andreas du Bois, Wiesbaden; Jürgen Dunst, Lübeck; Jutta Engel, München; Brigitte Ernst, Bad Abbach; Max Geraedts, Düsseldorf; Ulla Henschler, Hannover; Dieter Hölzel, München; Christian Jackisch, Offenbach; Michael Koller, Marburg; Klaus König, Steinbach; Hans Kreipe, Hannover; Thorsten Kühn, Gifhorn; Anette Lebeau, Hamburg; Steffen Leinung, Leipzig; Hartmut Link, Kaiserslautern; Wilfried Lorenz, Kelheim-Kapfelberg; Hans-Joachim Lück, Wiesbaden; H. Madjar, Wiesbaden; Andrea Maiwald, Düsseldorf; Gernot Maiwald, Ingolstadt; Norbert Marschner, Freiburg; M. Marx, Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg; Irmgardt Naß-Griegoleit, Berlin; Kurt Possinger, Berlin; Anne Reiter, Düsseldorf; W. Sauerbrei, Freiburg; Werner Schlake, Gelsenkirchen; Rita Katharina Schmutzler, Köln; Ingrid Schreer, Kiel; Hilde Schulte, Neukirchen; Klaus-Dieter Schulz, Marburg †; Rainer Souchon, Hagen; Christoph Thomssen, Halle; Michael Untch, Berlin; Uwe Wagner, Marburg; Joachim Weis, Freiburg; Thomas Zemmler, Ulm

Leitlinienkoordinator: Rolf Kreienberg, Ulm

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen durch Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess, Delphi-Verfahren) abgestimmt:

- DGGG, DGS, DGP (Pathologie), DRG, Verein der Deutschen Plastischen Chirurgen, GMDS, Berufsverband der Frauenärzte, Berufsverband der Pathologen
- AGO, AIO, ARO, ASORS, CAO, PSO, KOK
- ADT, Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs, Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK), Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs