



2. Allgemeine Gynäkologie und Onkologie
- 2.2. Gynäkologische Onkologie
- 2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

Organkommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)*

Evidenz-basierte Behandlung primärer Mammakarzinome.

Die Empfehlungen der AGO-Organ-Kommission „Mamma“

***Die Mitglieder und Mitarbeiter sind am Ende des Berichts aufgelistet.**

Zielsetzung

Die Mitglieder der Organ-Kommission „Mamma“, unterstützt durch Vertreter anderer Fachgesellschaften, revidieren in jährlichen Abständen die Empfehlungen zur Therapie von Mammakarzinomen. Neue Erkenntnisse werden aus der Literatur extrahiert, der Evidenzlevel festgelegt und in Beziehung zu bisher Bekanntem gestellt. Hieraus entsteht eine Vielzahl von Empfehlungen, welche in spezifischen klinischen Situationen zur Geltung gelangen können. Die wissenschaftliche Bewertung nach Evidenzlevel und der sich hieraus ableitende Evidenz-Empfehlungsgrad greifen jedoch im Allgemeinen zu kurz. Deshalb hat die Organ-Kommission „Mamma“ einen AGO-Empfehlungsgrad (**Tabelle 1**) entwickelt, der als Expertenkonsens auch die klinische Relevanz, die praktische Durchführbarkeit und die Compliance einer Maßnahme berücksichtigt. Es wird versucht, dem Leser eine zusätzliche Bewertung an die Hand zu geben, die ihm bei der Auswahl der richtigen Maßnahme in der individuellen Behandlungssituation eine Hilfe sein soll. Im Folgenden sind die wichtigsten Aspekte bei der Diagnostik und Therapie primärer Mammakarzinome im Überblick dargestellt. Für Details kann der ausführliche Diassatz unter www.ago-online.de herangezogen werden.

Die Finanzierbarkeit einer Maßnahme wird hierbei bewusst unberücksichtigt gelassen, da ärztliches Handeln primär durch medizinische Abwägungen geprägt sein sollte. Die Autoren sehen es zudem als die Aufgabe der Stufe 3-Leitlinie an, der Deutschen Krebsgesellschaft die Eckpunkte abzustecken, in denen ärztliches Handeln im Rahmen des deutschen Gesundheitswesens bei Brustkrebspatientinnen möglich ist.

Vorgehensweise

Mitglieder der AGO-Organ-Kommission „Mamma“ übernehmen im Rotationsverfahren, d.h. jährlich wechselnd, das Referat zu einzelnen Themenkomplexen. Hierfür wurden zuerst die elektronische Literaturlieferanten Medline und die Abstraktbände der letzten 5 Jahre der als wesentlich eingestuften Kongresse der ASCO und ECCO sowie des San Antonio Breast Cancer Symposiums und der European Breast Cancer Conference durchsucht. Anschließend erarbeiteten die Referenten Vorschläge zu Änderungen bereits existierenden Leitlinien-Dias oder zur Erstellung neuer Dias. Anlässlich eines mehrtägigen

Arbeitstreffen in Assmannshausen im Januar 2005 wurden in Anwesenheit aller Organkommissionsmitglieder die Änderungs- und Ergänzungsvorschläge ausführlich begründet und diskutiert. Der AGO-Empfehlungsgrad wurde in einem einfachen Mehrheitsverfahren jeweils abgestimmt und stellt somit einen Expertenkonsens dar. Redaktionelle Korrekturen der Dias wurden vom Sprecher der Organgruppe durchgeführt und nochmals abschließend von allen Mitgliedern freigegeben.

Die Mitglieder der Organkommission „Mamma“ sehen sich als Spezialisten auf dem Gebiet der Brustkrebserkrankung und –forschung und können insofern potentielle Konflikte durch Kooperationen mit der Industrie aber auch durch ihre berufliche Tätigkeit nicht ausschließen. Sie bestätigen aber, dass sie mit bestem Wissen und Gewissen versucht haben, diese persönlichen Interessen in den Hintergrund zu stellen und gehen zudem davon aus, dass durch den vorgeschriebenen Konsensusprozess die Durchsetzung von Individualinteressen sehr erschwert wäre. Zudem haben alle stimmberechtigten Mitglieder ihre potentiellen Interessenkonflikte der Organkommission offen gelegt.

Screening, Früherkennung und Diagnose

Durch eine qualitätsgesicherte Screening-Mammographie alle 2 Jahre kann in der Altersklasse der 50-69jährigen Frauen das Risiko an einer Brustkrebserkrankung zu sterben um 35% verringert werden (1a, A, ++). In der Altersklasse der 40-49 Jährigen werden Intervalle von 12-18 Monate empfohlen, eine Reduktion der Mortalität ist dadurch jedoch nicht sicher gewährleistet (1b, B, +/-). Bei Frauen im Alter über 70 Jahre konnte in einer einzigen Studie kein Überlebensvorteil durch eine in größeren Abständen durchgeführte Screening-Mammographie nachgewiesen werden (5, D, +/-).^{1,2}

Die Mammasonographie als alleinige Screening-Methode muss aufgrund fehlender Qualitätssicherung und niedriger Spezifität (3-5mal häufiger Biopsien aufgrund falsch positiver Befunde im Vergleich zur Mammographie) abgelehnt werden (X, X, --).³ Die Sonographie hat jedoch einen eindeutigen Stellenwert bei der weiteren Abklärung mammographisch auffälliger Läsionen (1b, A, ++), während bei einer mammographisch dichten Brust ihre Bedeutung fraglich ist (5, D, +/-).^{4,5}

Die Selbstuntersuchung der Brust als alleinige Screening-Methode kann die Brustkrebsmortalität nicht senken, sie führt jedoch zu mehr Biopsien aufgrund benignen Befunde (1b, A, -). Sie kann jedoch das Bewusstsein für Brustkrebs erhöhen und zu einer erhöhten Bereitschaft zur Teilnahme an Screening Programmen führen.⁶ Die klinische Untersuchung durch eine geschulte Person ist als Screening Methode bisher nur unzureichend untersucht (3b, C, -), bei auffälligen Befunden in der Bildgebung ist sie unbedingt zu fordern (5, D, ++).⁷

Bei Brustbeschwerden oder suspekten Tastbefunden sind eine klinische Untersuchung beider Brüste sowie der Lymphabflussregionen (3b, B, ++), eine Mammographie (1b, A, ++), eine Sonographie (1b, A, ++), eine MRT der Brust (1b, A, -) vorzuziehen, da die MRT eine hohe Sensitivität aber eine niedrige Spezifität aufweist.⁸ Auch zur Beurteilung des Ausmaßes einer malignen Läsion werden die ersten 3 Methoden ebenso wie die Stanzbiopsie empfohlen (1c, A, ++). Bei strahlendich-

ter Brust, lobulär-invasivem Karzinom oder einem Verdacht auf eine multilokale Erkrankung kann in Einzelfällen eine MRT durchgeführt werden (2b, B, +/-) (Tabelle 2).

Diagnostik und Therapie bei genetisch determinierten Mammakarzinomen

Basierend auf empirischen Untersuchungen haben Familien mit an Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankten Mitgliedern, mit zwei oder mehr Ovarialkarzinomen, mit zwei Mammakarzinomen im Alter unter 51 Jahren, mit einem oder mehreren bilateralen Mammakarzinomen im Alter unter 41 Jahren, ein hohes Risiko für eine BRCA Mutation. Angehörige von Familien mit einem männlichen Mammakarzinom, mit drei oder mehr Mammakarzinomen über 50 Jahren, mit einem Mammakarzinom unter 31 oder zwei Mammakarzinomen, davon eines unter 51 Jahren, weisen ein moderates Risiko für eine solche Mutation auf. Für beide Gruppen wird eine genetische Testung empfohlen (1b, B, ++).⁹ Voraussetzung für die Durchführung des Gentestes ist eine Beratung durch einen Humangenetiker, einen Gynäkologen und ggf. einem Psychoonkologen, wenn Copingprobleme zu erwarten sind. Die Beratung sollte nicht-direktiv sein und dem Ratsuchenden genügend Bedenkenzeit und Beteiligung an der Entscheidung gewährleisten (2a, B, ++). Die Gentestung sollte gemäß SOPs und mit Qualitätskontrollen mit direkter semiautomatischer Sequenzierung mit oder ohne vorheriger DHPLC erfolgen (1a, A, ++). Andere Methoden (Partielle Sequenzierung, SSCP, PTT, TDGS) sind nicht zuverlässig genug (1a, B, -).

Wird eine Mutation nachgewiesen kann nach abgeschlossener Familienplanung und nach dem 35. Lebensjahr (oder 5 Jahre jünger als die früheste Krebsdiagnose in der Familie) eine prophylaktische bilaterale Salpingo-oophorektomie durchgeführt werden (1b, A, +). Bei einem Heterozygoten-Risiko > 20% oder einem verbleibenden Lebensrisiko von > 30% ohne Möglichkeit einer genetischen Untersuchung kann der Eingriff in Einzelfällen ebenfalls sinnvoll sein (+/-). Eine Beobachtung im Rahmen klinischer Studien wird empfohlen.^{10,11} Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie kann bereits ab dem 25. Lebensjahr in Betracht gezogen werden (1b, A, +). Trotz der hohen Risikoreduktion entscheiden sich derzeit in Deutschland nur wenige Frauen für diese Maßnahme.¹² (

Tabelle 3)

Für Mutationsträgerinnen und Frauen mit hohem Risiko wird eine multimodale, intensivierte Überwachung, bestehend aus einer jährlicher Mammographie (1a, A, +) und einer jährlichem Brust-MRT (1a, A, +) ab dem 30 Lebensjahr und ggf. ergänzt durch eine halbjährliche klinische Brustuntersuchung (1a, A, +/-) sowie halbjährlicher Mammasonographie (2b, B, +/-) empfohlen.^{13,14} Inwieweit dieses Überwachungsprogramm die Brustkrebsmortalität senkt, ist ungeklärt (5, D, +/-).

Tritt bei Angehörigen dieser Risikofamilien eine Brustkrebserkrankung auf, sollte die operative, medikamentöse und strahlentherapeutische Behandlung gemäß den Therapieempfehlungen für nicht-familiäre Mammakarzinome erfolgen (2a, B, ++).

Medikamentöse und operative Prävention von Mammakarzinomen

Ziele medikamentöser und operativer Prävention sind die Vermeidung der Entstehung von Brustkrebs im Einzelfall und die langfristige Senkung der Brustkrebsmortalität in der Gesamtbevölkerung. Für Tamoxifen (1a, A, +/-) und Raloxifen (1b, C, +/-) konnte bei Frauen mit moderat erhöhtem Brustkrebsrisiko ein präventiver Effekt auf die Entstehung von Mammakarzinomen nachgewiesen werden, jedoch sind die Zahl der zu behandelnden Frauen als auch die Nebenwirkungen einer medikamentösen Prävention zu hoch, um eine generelle Empfehlung zur Durchführung zu geben.¹⁵ Zur postoperativen Behandlung von Vorläufererkrankungen (Rezeptor-positives DCIS, LCIS, ADH) kann eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen über 5 Jahre, am besten im Rahmen einer klinischen Studie, erfolgen (1a, A, +). Neben Tamoxifen (1a, A, +) zeigen auch Aromatasehemmstoffe (1a, A, +) und eine Ausschaltung der Ovarialfunktion zusammen mit Tamoxifen (1b, B, +) eine Risikoreduktion für das Auftreten kontralateraler Mammakarzinome.^{16,17} Hieraus ergeben sich weitere, zukünftige medikamentöse Präventionsansätze. Bei Mutationsträgerinnen ist der Effekt dieser endokrinen Manipulationen mit Tamoxifen (2b, B, +/-) oder GnRH-Analoga (5, D, +/-) ungewiss, hier sind operative Maßnahmen in Betracht zu ziehen (s.o.).¹⁸

Diagnostik und Behandlung von Brustkrebsvorstufen (ADH / DCIS und ALH / LCIS)

Zur präoperativen Abklärung mammographisch suspekter Läsionen (BI-RADS 4) wird die stereotaktische Stanz- oder Vakuumbiopsie empfohlen (2b, B, ++). Falls dies nicht möglich ist, kann eine diagnostische Exzisionsbiopsie (ggf. nach vorheriger Drahtmarkierung) durchgeführt werden (2b, B, +). Eine Feinnadelbiopsie birgt ein hohes Risiko falsch negativer Befunde (5, D, --). Eine MRT ist nur in Einzelfällen notwendig (1b, B, +/-). Nach histologischer Diagnosestellung wird die Besprechung in einer interdisziplinären Konferenz empfohlen (2b, C, ++).

Die Behandlung eines DCIS erfolgt operativ mittels offener Biopsie nach vorheriger Drahtmarkierung und mammographischer Lagekontrolle (2b, B, ++). Während der Operation sollte eine Präparateradiographie zur Bestätigung der kompletten Resektion der kompletten, mammographisch auffälligen Region erfolgen (2b, B, ++). Dies kann unmittelbar zu Nachresektionen führen (1c, B, ++). Zur besseren Information des Operateurs über die Größenausdehnung einer Läsion können in den Randregionen begrenzende

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

Drahtmarkierungen vorgenommen werden (5, D, +). Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung wird abgelehnt (5, D, --). Ist nach brusterhaltender Operation der tumorfreie Randsaum am Paraffinschnitt < 10 mm, sollte soweit dies möglich ist eine Nachresektion erfolgen (2b, C, +/-).¹⁹ Zum Erreichen einer vollständigen Resektion (pR0) (2b, C, ++) kann hierfür eine Mastektomie notwendig werden. Eine axilläre Lymphonodektomie sollte aufgrund der insgesamt niedrigen Inzidenz (2%) axillärer Lymphknotenmetastasen aber nicht postoperativer Morbidität nicht durchgeführt werden (2b, B, --). Bei größeren DCIS (> 4 cm) kann eine Sentinel-Node-Biopsie erwogen werden (4, D, +).²⁰ (Tabelle 1)

Die Befundehebung eines DCIS am histologischen Präparat umfasst Größe, Gewicht und Lokalisation, Grading, Vorhandensein von Nekrosen, dreidimensionaler Durchmesser der Läsion, Beurteilung der Schnittländer und Bestimmung des Hormonrezeptorstatus (++) . Dies kann um die Beschreibung der nachweisbaren Mikrokalzifikationen und Bestimmung des Van Nuys Prognostic Index (VNPI) ergänzt werden (+). Im Bedarfsfall können auch der histologische Typ bestimmt und die einzelnen Präparate zur Auffindung des Mikrokalzies geröntgt werden (+). Eine Her-2/neu-Onkogen-Diagnostik ist nicht erforderlich (-).

Konnte das DCIS unter Erhalt der Brust entfernt werden, ist eine Bestrahlung indiziert (1b, B, ++), nicht jedoch nach einer Mastektomie (2b, B, --).²¹ Grundsätzlich müssen jedoch mögliche radiogene Akut- und Spätfolgen in Relation zur erreichbaren Risikoreduktion gesetzt werden, so dass sich die Bestrahlungindikation in günstigen Situationen (kleine Läsion bis 2-3 cm Durchmesser, > 10 mm Resektion im Gesunden, niedriges, mittleres Grading oder VNPI < 5) relativieren kann (2b, B, +/-).

Bei einem Rezeptor-positiven DCIS kann eine Nachbehandlung mit Tamoxifen über 5 Jahre erfolgen (2b, C, +).²² Eine Behandlung mit Anastrozol ist nur im Rahmen von Studien indiziert (5, D, -), da bisher kein Effektivitätsnachweis gegeben ist.

Wichtigste Prognosefaktoren für das Auftreten eines lokalen oder lokoregionären Rezidivs sind die inkomplette Resektion (befallene Schnittländer, verbliebener Mikrokalzies) (2b, C, ++) oder der Verzicht auf eine Bestrahlung der operierten Brust (2b, B, ++). Zusätzlich können Alter, Größe, Grading und der Nachweis von Komedonekrosen die Prognose mitbestimmen (2b, C, +).^{19,23}

Die Behandlung eines Rezidivs (in 50% invasives Karzinom) nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung besteht in einer einfachen Mastektomie (3a, C, ++),²⁴ nur in Einzelfällen kann eine erneute Tumorektomie trotz eines erneuten Rezidivrisikos von bis zu 30% in Betracht gezogen werden (5, D, +/-).²⁵

Abweichend hiervon wird für die Behandlung eines LCIS (auch in Assoziation mit einem invasiven Karzinom) zwar die histomorphologische Aufarbeitung der Schnittländer erwünscht (3a, C, +), jedoch ergibt sich aus einem Befall nicht die Notwendigkeit zu einer Nachresektion (3a, C, -). Während das DCIS eine echte Präkanzerose mit Primär- und Sekundäreignis an gleicher Lokalisation darstellt, wird das LCIS als Risikomarker mit Primär- und Sekundäreignis an verschiedenen Lokalisationen gesehen, worüber die Patientin informiert werden sollte (2a, C, +). Die Sekundäreignisse nach LCIS können bis zu 50% auch die kontralaterale Mamma betreffen.^{26,27} Nur bei der Sonderform des pleomorphen LCIS (Her2 und p53 positiven) erscheint aufgrund des höheren Rezidivrisi-

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

kos eine komplette Resektion sinnvoll (5, D, +).²⁸ Anschließend werden eine sorgfältige Überwachung (3a, C, +), Behandlung in Studien, die Gabe von Tamoxifen (2a, C, +), jedoch keine prophylaktische Mastektomie (3a, D, -) oder eine Bestrahlung (5, D, --) empfohlen.

Seit 2003 ist die WHO Klassifikation intraduktaler proliferativer Läsionen und der lobulären Neoplasien gültig. In der neueren Klassifikation wird der Begriff des „Carcinoms“ durch den der „Neoplasie (DIN; LIN) ersetzt. Letztlich soll damit eine Überbehandlung vermieden werden.²⁹

Primäre systemische Therapie

Eine primär systemische Therapie (PST) führt zu einer verbesserten Operabilität bei primär inoperablen Karzinomen (1b, A, ++), erhöht die Chance auf eine brusterhaltende Operation (1b, A, ++), und erlaubt die Selektion einer individuellen Therapie entsprechend dem frühzeitigen Therapieeffekt (3b, C, +/-). Eine primär systemische Chemotherapie ist bei inoperablen und infiltratorischen Mammakarzinomen indiziert (1c, A, ++). Sie wird aber auch zunehmend bei operablen Karzinomen eingesetzt. Hierbei sollte die Indikation für eine vergleichbare postoperative Chemotherapie vorher eindeutig gestellt werden können (1b, A, +). Grundsätzlich wird hierbei die Behandlung in Studien empfohlen. (Tabelle 5) Kontraindikationen für eine brusterhaltende Operation nach PST sind ein multizentrischer Befall der Brust (5, D, ++), extensive Mikrokalzifikationen (5, D, ++), und einer fehlenden Durchführbarkeit der Bestrahlung (5, D, ++). Eine Gleichwertigkeit zu einer postoperativen Verabreichung wurde für eine Polychemotherapie mit AC bzw. FA(E)C gezeigt (1b, A, +). Durch die sequentielle Applikation von AC und Docetaxel (1b, A, +) konnten eine höhere Ansprechrate und im Falle eines Ansprechens auf die AC-Gabe eine höhere Rate brusterhaltender Operationen (2b, B, +) ebenso wie ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (2b, B, +) erzielt werden.^{30,31}

Vor Beginn, während und nach der PST sollten präzise Dokumentationen der Tumorlokalisation erfolgen (5, D, ++). Auch bei einer klinisch kompletten Tumorremission sollte eine Operation mit dem Ziel einer histologisch bestätigten vollständigen Tumorextirpation (ypR0) erfolgen (2b, C, ++). Das Ausmaß der Resektion kann sich an der neuen Tumorausdehnung nach der PST richten (3b, C, +).³² Eine Sentinel Node Biopsie sollte außerhalb klinischer Studien nicht erfolgen (4, D, -).³³ Optimaler Zeitpunkt für die Operation ist nach dem Leukozytennadir, circa 2-4 Wochen nach der letzten Chemotherapiegabe (4, C, ++).

Falls keine Verkleinerung des Tumors durch die PST zu erzielen ist, sollte die Operation direkt im Anschluss an die Chemotherapie oder eine Radiotherapie erfolgen (5, D, ++), ein Wechsel auf nicht kreuzresistente Regime wird derzeit in Studien untersucht (2b, C, +/-).³⁴ Ist eine Größenzunahme (< 3% der Fälle) zu beobachten, muss die PST abgebrochen werden und eine Operation oder, falls diese nicht durchführbar ist, eine Bestrahlung erfolgen (5, D, ++). Auch hier ist nur in Einzelfällen der Wechsel auf ein nicht-kreuzresistentes Regime (3b, C, +/-) oder eine anschließende postoperative Chemotherapie (4, D, +/-) zu empfehlen.

Nach brusterhaltender Operation wird die Bestrahlung der verbliebenen Brust immer gefordert, nach einer Mastektomie richtet sich die Indikationsstellung nach dem Tumorstadium vor Beginn der PST (cN+, cT3/4a-d) (2b, B, ++).³⁵

Eine primäre endokrine Therapie kann bei postmenopausalen Patientinnen mit (stark) hormonempfindlich wachsendem Tumor in Betracht gezogen werden, wenn eine allgemeine oder lokale Inoperabilität besteht und die Patientin keine Chemotherapie erhalten kann oder will (5, D, +). Aromatasehemmer über > 3 Monate können eine höhere Chance auf eine brusterhaltende Operation geben als Tamoxifen (1b, B, +/-).³⁶ Es liegen jedoch bislang keine Langzeitüberlebensdaten zum Vergleich einer primären und einer postoperativen endokrinen Behandlung vor. Die gleichzeitige Gabe von Chemo- und Hormontherapie soll unterbleiben (1b, A, --).³⁷

Onko-chirurgische Behandlung von Mammakarzinomen

Die präoperative Diagnostik umfasst die klinische Tastuntersuchung (2b, B, ++), eine Mammographie (1a, A, ++), bei Vorliegen von Mikrokalzifikationen mit Vergrößerungsaufnahme (4, C, +),³⁸ eine Sonographie der Brust und Axilla (2b, B, ++) sowie eine möglichst bildgesteuerte Stanz- (Vakuum)biopsie (2a, B, ++).³⁹ Eine MRT der Brust wird nur in besonderen Situationen, wie lobulär-invasives Karzinom, hereditäres Mammakarzinom, unklare Mammographie und/oder Sonographie, empfohlen (2b, B, +).⁴⁰ Für ein PET-Scan, z.B. im Rahmen des Stagings der Axilla, wird keine Indikation gesehen (3b, C, -). Der Anteil benigner Befunde bei offenen Biopsien aufgrund nicht palpabler Läsionen sollte maximal 33% betragen.

Perioperative Untersuchungen beschränken sich im Allgemeinen auf eine Routine-Blutuntersuchung und eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (5, D, +). Nur bei einem fortgeschrittenen Lokalbefund oder bei Symptomen wird eine ausführliche Umfelddiagnostik mit Leber-sonographie, Thorax-CT und Knochenszintigramm empfohlen (5, D, +).

Die operative Standardbehandlung von Mammakarzinomen ist ein brusterhaltendes Vorgehen.⁴¹ Um eine Rezidivrate von < 15% über 10 Jahre zu gewährleisten⁴², sollte bei Multizentrität, weiterhin bei positiven Resektionsrändern trotz Nachresektion, bei kontraindizierter Restbrustbestrahlung oder inflammatorischen Karzinomen eine Mastektomie durchgeführt werden (1a-2b, A-B, ++). Ergänzt wird die Brustoperation durch eine Dissektion von ≥ 10 axillären Lymphknoten zur Komplettierung des Stagings (1a, A, ++).⁴³ Auf diesen Eingriff kann bei einem minimal invasivem Karzinom mit < 2 mm Durchmesser verzichtet werden. Anstelle der kompletten Axilladissektion kann unter bestimmten Voraussetzungen eine Sentinel Node Biopsie erfolgen (2a, B, ++). Diese ist indiziert bei einer klinisch negativen Axilla (cN0) (2b, B, ++) und einer Tumorgroße bis 2 cm (1b, B, ++). Die Durchführung ist relativ indiziert bei T2-Karzinomen (2b, C, +/-), multifokalen Läsionen (2b, B, +) oder nach PST (2b, B, +/-). Kontraindiziert ist die Sentinel Node Biopsie bei vergrößerten, suspekten axillären Lymphknoten (1b, A, --), multizentrischen Läsionen (2b, B, -), nach vorangegangener Axilla-Operation (2b, B, --) oder größeren Brusteingriffen (3b, C, --), inflammatorischen Karzinomen (3b, C, --) oder bei schwangeren und stillenden Patientinnen (5, D, --).⁴⁴ (Tabelle 6)

Plastisch-rekonstruktive Aspekte der operativen Behandlung

Individuelle und onkologische Aspekte bestimmen die Wahl der primären Operationstechnik (brusterhaltende Operation, partielle oder totale Mastektomie, hautsparende Mastektomie) ebenso wie rekonstruktive Maßnahmen (3b, B, ++). Die Entscheidung zwi-

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

schen einer sofortigen und einer Brustrekonstruktion im Intervall richtet sich nach der Notwendigkeit weiterer Behandlungen (Chemo-, Strahlentherapie), lokalen und psychologischen Aspekten (3b, B, ++).⁴⁵

Um das operative Vorgehen exakt zu planen, sind ggf. weiterführende bildgebende Untersuchungen sowie erneute Stanzbiopsien notwendig (translationale Onkoplastik (4, C, +)). Der intraoperative Schnellschnitt ist zur Entscheidung über das chirurgische Vorgehen nicht aussagekräftig genug (5, D, --).

Eine hautsparende Mastektomie ist eine sichere Alternative zur Mastektomie, wenn eine sofortige Brustrekonstruktion erwogen wird (2b, B, ++). Insbesondere gilt sie als geeignetes Vorgehen zur unilateralen prophylaktischen Mastektomie bei familiärer Risikokonstellation (2b, C, +).

Die Rekonstruktion mittels Implantat ist kostengünstig und erzielt nach Einlage des permanenten Implantats (ggf. mit kontralateraler Angleichung) eine gute Form und Symmetrie (3b, C, +). Ist eine Strahlentherapie notwendig, wirkt die Implantat-Einlage sowohl vor (3b, C, +/-) als auch nach (4, D, -) der Bestrahlung eher ungünstig.⁴⁶ Als Alternative stehen Rekonstruktionsverfahren mit Eigengewebe (TRAM oder Latissimus dorsi-Flap) zur Verfügung (3b, C, +).^{47, 48} Bei einer Hochrisikokonstellation ist auch ein spätere Rekonstruktion mittels TRAM nur in Einzelfällen indiziert (4, C, +/-). Die Bestrahlung der Thoraxwand ist vor einer Eigengewebsrekonstruktion möglich (4, C, +), nach der Rekonstruktion jedoch nur im Einzelfall durchführbar, wenn eine gute Blutversorgung gewährleistet ist (3b, C, +/-). Freie Lappenplastiken (free TRAM, DIEP-flap, SGAP-flap) sind aufgrund hoher technischer Anforderungen nur im individuellen Fall zu erwägen (3b, C, +/-). Eine Kombination aus Implantat und Eigengewebsrekonstruktion kann als verbesserter Implantatschutz und nach Bestrahlung sinnvoll sein (4, C, +).

Histopathologische Untersuchung von Mammakarzinomen

Die Verwendung der Bezeichnung „lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) 1, 2 und 3 anstelle der alten Terminologie ADH und CLIS wird zukünftig empfohlen (++)). Bei der Untersuchung einer LIN sollten die Anzahl und/oder das Ausmaß befallener Lobuli ebenso wie die Korrelation von radiologischem und pathologischen Befund erhoben werden (++)).

Ein DCIS jeder Größe sollte histologisch komplett aufgearbeitet werden, um nicht eine fokale Invasion zu übersehen (5, D, ++). Der Befundbericht sollte Aussagen zu den oben angegebenen Prognosefaktoren enthalten.

Die Untersuchung eines invasiven Karzinom beinhaltet Bestimmungen und Angaben zu Größe, Gewicht und Lokalisation des Präparats (++)), histologischer Typ (++)), Gradung (++)), Gefäßinvasion (+), intraduktale Komponente (++)), Tumorgöße und Gesamtausdehnung (++)), Ausmaß des tumorfreien Randes in mm (++)), sowie die immunhistochemische Testung auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren und Her2-2/neu-Onkogen (ggf. ergänzt durch eine FISH Untersuchung bei unklarer Positivität) (++)).⁴⁹ Eine Empfindlichkeit der Brustkrebskrankung auf eine Hormontherapie ist anzunehmen, wenn $\geq 10\%$ aller Tumorzellen eine positive Färbereaktion für den Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor aufweisen (1a, A, ++). Eine fragliche Empfindlichkeit ist bei 1-9% positiver Zellen anzunehmen, hier ist die Indikationsstellung zur Hormontherapie fraglich. Bei unbe-

kannten und nicht nachbestimmbaren Hormonrezeptorstatus ist die Indikationsstellung zur Hormontherapie wie bei einem positiven Befund zu stellen.⁵⁰ Besser ist die Verwendung des IRS, der neben der Anzahl gefärbter Zellen auch die Färbeintensität berücksichtigt.

Besonders bei einem brusterhaltenden Vorgehen sollte auf eine systematische und topographische Aufarbeitung des Präparates geachtet werden (5, D, ++). Die Befundung der Schnittänderung ist nur am in Paraffin eingebetteten Material (2b, B, ++), nicht am Gefrierschnitt (5, D, -) aussagekräftig.

Ein Sentinel Node sollte in Schnitten zu 500 µm aufgearbeitet werden (1b, A, ++). Die routinemäßige immunohistochemische Untersuchung mit Cytokeratinen ist nicht indiziert (5, D, -). Die Untersuchung schockgefrorener Lymphknoten ist bislang nicht etabliert (5, D, +/-).⁴⁴

Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

Ergibt die Risikobeurteilung eine Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie, gilt heute der Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Kombinationschemotherapie als Standard (1a, A, ++). Die Überlegenheit gegenüber CMF konnte in Einzelstudien für Dreierkombinationen (FAC*6, FEC*6) gezeigt werden.^{51,52} Auch aus der Metaanalyse ergibt sich im Vergleich zu einer adjuvanten CMF-Therapie nach 15 Jahren Verringerungen der Rezidivrate um absolut 6,4 % und der Mortalitätsrate um absolut 4,6 %. (Tabelle 7)

Bei der Auswahl der Regime sollte auf eine ausreichende Dosierung des Anthrazyklins (≥ 30 mg/m²/Woche für Epirubicin, ≥ 20 mg/m²/Woche für Doxorubicin) geachtet werden (1b, A, ++). Empfohlen werden eine 3er Kombination gemäß dem französischen (FE₁₀₀C, d1, q 3 Wochen x 6 Zyklen) (1b, B, ++)⁵³, dem kanadischen (FE₆₀Cp.o., d1+8, q 4 Wochen x 6 Zyklen) (1b, B, +)⁵¹ oder dem amerikanischen (FA₆₀C, d1, q 3 Wochen x 6 Zyklen) (1b, B, +) Schema oder dem englischen sequenziellen Regime (E₁₀₀x4 – CMF x 4) (1b, B, +). Eine Dosisescalation hat weder mit Doxorubicin (1b, A, -) noch mit Cyclophosphamid (1b, A, --) eine Effektivitätssteigerung bewirkt.

Bei nodal-positiven Karzinomen sollten Taxan-haltige Chemotherapien zum Einsatz kommen (1b, B, +).

Die Auswahl der Regime sollte sich an den publizierten Studien orientieren, so dass eine Dreierkombination von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC),⁵⁴ eine Sequenz aus AC und Paclitaxel⁵⁵ sowie die Sequenz von FEC und Docetaxel in Frage kommen. Nur letzteres Schema hat eine Überlegenheit gegenüber einem adäquat dosierten, Anthrazyklin-haltigen Kombinationsschema gezeigt.⁵⁶

Nur noch in Fällen, in denen kein Anthrazyklin oder Taxan eingesetzt werden kann, kommt eine CMF Chemotherapie in Betracht (1a, A, ++). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei intravenöser Cyclophosphamid-Gabe nur 86% der Dosis eines oralen CMF Schemas verabreicht wird.

Dosisdichte Regime haben in 2 Studien eine hohe Effektivität gezeigt, sind jedoch mit einer höheren Toxizität behaftet. Ihr Einsatz sollte jedoch vor allem im Rahmen klinischer

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

Studien erfolgen (2b, B, +/-), bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall (N4+) kann auch außerhalb von Studien ein dosisdichtes A(E)C-T oder A(E)-T-C Schema zum Einsatz kommen (2b, B, +).⁵⁷

Eine Hochdosistherapie mit Stammzellsupport wird derzeit nur in klinischen Studien empfohlen (1a, A, -).⁵⁸

Adjuvante endokrine Therapie in der Prämenopause

Zur Bestimmung des Menopausenstatus ist die Menstruations-Anamnese nur bei Frauen unter 45 Jahren ausreichend aussagekräftig (+). Exakter, und vor allem in der Perimenopause durchzuführen, ist die Bestimmung von FSH und E2-Spiegeln (++) . Eine Hormonsubstitution ist mindestens 6 Wochen vorher abzusetzen.

Bei hormonempfindlichen Karzinomen sollte eine Hormontherapie immer Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes sein. Am besten durch die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group abgesichert ist eine endokrine Therapie mit Tamoxifen im Anschluss an eine Chemotherapie (1a, A, ++).⁵⁹ Zunehmend sind auch Daten zur Behandlung mit GnRH-Analoga (1b, B, +/-) verfügbar. Um einen optimalen Therapieeffekt zu erhalten, sollte diese mit Tamoxifen kombiniert werden (1b, B, +).⁶⁰ Es ist jedoch zu beachten, dass die meisten Studien zu einer alleinigen endokrinen Therapie mit GnRH-Analoga mit oder ohne Tamoxifen im Vergleich mit CMF durchgeführt wurden. Eine Behandlung mit GnRH-Analoga wird der Ovariectomie bzw. der Bestrahlung der Ovarien gleichgesetzt. Die Behandlung mit GnRH Analoga +/- Tamoxifen nach einer Chemotherapie kann für Subkollektive (<40 Jahre, prämenopausale E2 Spiegel nach CT) erwogen werden (2b, B, +/-). Eine Kombination von GnRH und Aromatase-Inhibitoren ist bei fehlender Datenlage derzeit nicht indiziert (5, B, -). Die alleinige Tamoxifen-Gabe ist in Einzelfällen zu erwägen, wenn das Rezidivrisiko niedrig ist und die Belastbarkeit oder Compliance der Patientin keine zusätzliche Chemotherapie oder GnRH-Therapie erlaubt (1a, B, +/-). Die Behandlungsdauer für Tamoxifen liegt bei 5 Jahren (1a, A, ++) für GnRH-Analoga bei 2-5 Jahren (1b, A, ++). (Tabelle 8)

Es wird vermutet, dass ein Schutz der Ovarialfunktion vor den zytotoxischen Effekten einer Chemotherapie durch eine simultane GnRH-Gabe möglich ist.⁶¹ Ein Einsatz sollte jedoch vor allem im Rahmen von Studien und nur bei rezeptor-negativer Erkrankung erfolgen (3b, C, +/-). Grundsätzlich sind jedoch negative Auswirkungen an der Chemotherapie-Effekt, vor allen bei Rezeptor-positiven Karzinomen (3b, C, -) nicht auszuschließen. Das Verfahren der Kryokonservierung ist bislang nicht ausreichend untersucht (5, D, --).

Adjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause

Bei Hormonrezeptor positiven Karzinomen ist immer, unabhängig vom Nodalstatus, eine Hormontherapie indiziert (1a, A, ++). Diese sollte erst nach Abschluss der Chemotherapie beginnen (2b, C, ++).⁶²

Die bisherige Standardbehandlung war eine Gabe von 20 mg/die Tamoxifen über 5 Jahre (1a, A, ++). Eine Fortsetzung der Tamoxifenbehandlung länger als 5 Jahre ist nach derzeitiger Datenlage nicht indiziert (1b, B, --). Sollte die Tamoxifenbehandlung unterbro-

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

chen worden sein, kann sie erneut begonnen werden und für insgesamt 5 Jahre fortgesetzt werden (2b, B, +).^{59,63}

Studien haben die Überlegenheit von Aromatasehemmern der 3. Generation hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen nachgewiesen (1b, A, +).⁶⁴ Eine Aromatasehemmer-Behandlung mit Anastrozol oder Letrozol kann gleich im Anschluss an Operation und ggf. Chemotherapie (upfront) erfolgen (1b/2b, B, +), als Sequenz mit Exemestan oder Anastrozol über 2-3 Jahre nach vorheriger 2-3jähriger Tamoxifenbehandlung (1b, B, +)¹⁶ oder als verlängerte (extended) endokrine Behandlung über 5 Jahre mit Letrozol nach 5jähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen (1b, B, +).⁶⁵ Entscheidungskriterien zur Auswahl der einzelnen Vorgehensweise sind bislang nicht etabliert. (

Abgelaufen © DGBC 2013

Tabelle 9)

Eine Kombination von Tamoxifen und Aromatasehemmer ist nicht indiziert (1b, B, --).

Adjuvante Strahlentherapie

Nach einer brusterhaltenden Operation ist eine Bestrahlung der betroffenen Brust generell indiziert (1a, A, ++). Bislang konnte keine Subgruppe definiert werden, die keine postoperative Bestrahlungsbehandlung benötigt. Je günstiger die Prognose der Erkrankung ist (z.B. > 50 Jahre, pT1/2, R0, pN0, Rezeptor positiv, Tamoxifen-Behandlung) oder je kürzer die verbleibende Lebenserwartung (z.B. > 70 Jahre), desto geringer ist der relative Effekt der Bestrahlungsbehandlung anzusetzen (1b, B, +).⁶⁶ Eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbettes (Boost) ist besonders bei Frauen im Alter unter 50 Jahren (1b, A, ++), weniger bei nodal-negativer Erkrankung, positivem Hormonrezeptorstatus oder Resektion im Gesunden (3a, C, +/-) in Betracht zu ziehen.⁶⁷

Eine Teilbrustbestrahlung in Form einer Hochdosis-Brachytherapie, einer perkutanen oder einer intraoperativen Bestrahlung wird als experimentelle Behandlung nur im Rahmen von Studien zu empfehlen (3a, C, +/-).^{68,69}

Eine Postmastektomie-Bestrahlung ist bei Konstellationen mit hohem Rezidivrisiko indiziert: > 3 befallene Lymphknoten (2, A, ++), T4-Tumor (2, A, ++), T3-Tumor (2, B, +), R1 oder R2-Resektion (3, B, +) oder Alter < 35 Jahre (3, C, +). In Einzelfällen kann auch eine Bestrahlung bei 1-3 befallenen Lymphknoten indiziert sein, wenn mehrere weitere ungünstige Prognosefaktoren vorhanden sind (3, C, +/-).⁷⁰

Die Einbeziehung der Axilla in das Bestrahlungsfeld wird im Stadium pN2 (nach TNM-Klassifikation der UICC von 2002) empfohlen, wenn nur das Level I ausgeräumt wurde (3, D, +). Dies kann auch in Betracht gezogen werden, wenn weniger als 7, histologisch unauffällige Lymphknoten entfernt wurden (3, D, +/-). Die Bestrahlung ist abzulehnen, wenn die Level I und II vollständig ausgeräumt wurde (3b, D, -) oder ein unauffälliger Sentinel Node-Befund vorliegt (4, D, -). Die Bestrahlung der Axilla kann jedoch als Alternative zur Axilladisektion eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen oder Ablehnung gegenüber der Operation vorliegen (2b, C, +).⁷¹

Grundsätzlich sollte die Bestrahlung so früh wie möglich (< 4 Wochen) nach Operation und ggf. Chemotherapie beginnen (3a, B, ++). Die Behandlung in Sequenz zur Chemotherapie ist indiziert, um die Dosisintensität beider Modalitäten nicht zu gefährden.⁷² Eine Tamoxifen-Behandlung kann simultan (1a, A, ++), aber auch sequentiell zur Bestrahlung beginnen.⁷³

Adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab

Die Indikation zu einer adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab kann nur nach vorherigem Nachweis einer Überexpression / Amplifikation von Her2 gestellt werden (1b, A, ++). Hierfür sollten validierte, quantitative Testmethoden, z.B. Dako Hercept-Test oder ein entsprechendes Äquivalent, verwendet werden (++) . Eine unklare Färbereaktion (2fach positiv) sollte mittels FISH-Test weiter abgeklärt werden (++) . Der Nachweis des Shed-Antigens im Serum oder auch andere Detektionsmethoden (PCR, ELISA, CISH) sind experimentell und sollten nur in Studien eingesetzt werden (+/-).

Eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung kann bei Her2-positiver Brustkrebserkrankung frühzeitig eine Reduktion der Rezidivrate um bis zu 50% erzielen (2b, B, +). Die kurze Beobachtungszeit der Studien und die damit ungewissen Langzeit(neben)effekte sind mit der Patientin zu diskutieren. Die Durchführung der Trastuzumab Behandlung sollte nur entsprechend den publizierten Phase III Studien erfolgen, d.h. simultan zu einer Taxan-Behandlung (+), sequentiell nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie (+), simultan zu einer Bestrahlung und einer Hormontherapie (+). Der neoadjuvante Einsatz sollte im Rahmen klinischer Studien erfolgen (+/-).^{74,75} Die Indikation kann bei nodal-positiver und bei nodal-negativer Erkrankung mit weiteren Risikofaktoren (z.B. Tumorgröße > 1cm) gestellt werden (2b, B, +). (Tabelle 10)

Die Therapie sollte innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Chemo- oder Bestrahlungsbehandlung beginnen (2b, B, ++) und derzeit über 1 Jahr durchgeführt werden (2b, B, ++). Die Behandlung kann mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) jede Woche oder 6 mg / kg KG alle 3 Wochen erfolgen. Die erste Dosis wird mit einer zusätzlichen Loading dose von 2 mg /kg KG verabreicht (2b, B, ++).

Vor Beginn der Therapie sollte eine klinische Untersuchung und ein USKG eine Linksherzinsuffizienz ausschließen (5, D, ++). Während der adjuvanten Behandlung sollte wöchentlich auf klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz (Pulsrate, Gewicht) geachtet werden und alle 3 Monate eine Kontrolle der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgen (5, D, ++).⁷⁶

Brustkrebs in besonderen Lebenssituationen

Die *Behandlung älterer Patientinnen* (> 65 Jahre) sollte gemäß dem Vorgehen bei jüngeren Frauen erfolgen, wenn eine Lebenserwartung > 5 Jahre anzunehmen und ein guter Gesundheitszustand gegeben ist (5, D, ++). Somit sind am häufigsten die Brusterhaltende Operation (2b, B, +), eine Hormontherapie bei hormonempfindlicher Erkrankung (1a, A, ++) und eine Chemotherapie ggf. in Studien (1a, A, +) durchzuführen. Ist die Lebenserwartung kürzer oder liegen schwerwiegende Begleiterkrankungen (Charlson-Score > 2) vor, ist das Ausmaß der Therapie entsprechend zu reduzieren (5, D, ++). So kann auf die Axilladissektion insbesondere bei Frauen über 60 Jahren, cN0 und Rezeptor positivem Tumor (2b, B, +) oder auf eine postoperative Bestrahlung der Brust bei Frauen > 70 Jahren, pT1, pN0, Rezeptor positiv (2b, B, +) verzichtet werden oder eine hypofraktionierte Bestrahlung zum Einsatz kommen (2b, B, +).^{77,78}

Brustkrebs bei sehr jungen Frauen (< 35 Jahre) ist mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden. Die Operation erfolgt nach den gleichen Kriterien wie bei älteren Frauen (2b, B, +). Da die Effekte von Chemo- und Hormontherapie überdurchschnittlich groß sind, sollte die Indikation hierzu entsprechend großzügig gestellt werden (1b, A, ++).

Die Diagnostik und Operation von *schwangeren Frauen mit Brustkrebs* sollte möglichst wie bei nicht-schwangeren Frauen erfolgen (5, D, ++). Eine (neo-) adjuvante Chemotherapie mit AC oder FEC kann ab dem 2. Trimenon durchgeführt werden (3b, C, ++). Eine Bestrahlung ist jedoch während der Schwangerschaft kontraindiziert (5, D, --) und auf die Zeit nach der Entbindung zu verschieben. Die Hormontherapie sollte ebenfalls nicht während der Schwangerschaft beginnen (4, D, --). Die Entbindung sollte erst mit ausreichender Reife des Fötus eingeleitet werden (5, D, ++).⁷⁹ Da ein Schwangerschaftsabbruch die

mütterliche Prognose nicht verbessert, ist die Indikation hierzu im ersten Trimenon eng und im weitem Schwangerschaft nicht zu stellen.⁸⁰ Eine Schwangerschaft oder Stillen nach Brustkrebskrankung, ebenso wie die Diagnose während Schwangerschaft oder Stillzeit implizieren keine schlechtere Prognose (3b).⁸¹ Die Erfassung dieser Erkrankungsfälle in der Registerstudie wird empfohlen.

Langzeittoxizität

Akute Toxizitäten der im Rahmen der Primärbehandlung von Brustkrebspatientinnen zum Einsatz kommenden Modalitäten sind im allgemeinen gut bekannt, können häufig behandelt werden und ihre Auswirkungen auf die Risiko-Nutzen-Analyse bei Indikationsstellung sind einschätzbar.⁸² Die Einschätzung von Langzeit- und Spättoxizitäten ist jedoch deutlich schwieriger, da es sich um seltene, aber schwerwiegende Spätfolgen handeln kann, deren Therapierbarkeit häufig limitiert ist und über deren Auftreten nur selten berichtet wird.

Wichtige Langzeit-/Spättoxizitäten sind kardiale Schädigungen, wie sie von nicht verkapselten Anthrazyklinen oder Trastuzumab hervorgerufen werden können. Sie erfordern ein entsprechendes Monitoring, besonders wenn sich die Belastung kumuliert (simultane Behandlung mit beiden Substanzen oder Verabreichung simultan zu einer linksseitigen Bestrahlung).^{83,84,85} Schwerwiegend ist auch das Auftreten einer sekundären malignen Erkrankung, wie z.B. Leukämien durch Alkylantien oder Anthrazykline (verstärkt durch gleichzeitige Radiotherapie),⁸⁶ sowie Angiosarkome, Bronchialkarzinome oder Ösophaguskarzinome nach früher erfolgter Radiotherapie mit einer seinerzeit möglichen, heute als obsolet angesehenen Bestrahlungstechnik.⁸⁷ Ebenso können Endometriumkarzinome gehäuft nach Tamoxifen-Behandlung beobachtet werden. Die Kenntnis dieser Risiken kann zu einer schnelleren Diagnose und dadurch zu einer günstigeren Prognose dieser Zweiterkrankungen führen.

Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Entdeckung potentiell kurabler Rezidive in der Brust nach brusterhaltender Operation (1a, B, ++), lokal oder lokoregional nach Mastektomie (1a, B, ++), einer Tumormanifestation in der kontralateralen Brust (1a, B, +) oder anderer Sekundärneoplasien, insbesondere Zweitkarzinome des Kolons oder Endometriums (2a, C, +). Zudem hat die Nachsorge eine unterstützende und beratende psychosoziale Funktion zu erfüllen (2c, B, ++).⁸⁸ Die frühe Entdeckung inkurabler Rückfälle kann die Morbidität reduzieren (3b, C, +), führt jedoch nicht zu einer Lebensverlängerung (3b, C, +/-).⁸⁹ Nur durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen ist ein Qualitätskontroll der Primärbehandlung möglich (3b, B, +), wie sie vor allem auch im Rahmen klinischer Studien gewährleistet wird (2c, B, ++).

Prognostische und prädiktive Faktoren

Nodalstatus (1a, A, ++), Tumorgöße (1a, A, ++), Grading (2a, B, ++), Rezeptorstatus (2a, B, ++), Lymphgefäßinvasion (2b, B, +), histologischer Tumortyp (4, C, +) und perinoduläre Infiltration (4, C, +/-) sind - neben dem Alter (2a, B, ++)- durch die histologische Aufarbeitung einfach zu bestimmen und routinemäßig vom Pathologen anzufordern. Für Therapieentscheidungen werden nach den aktuellen Empfehlungen (Risikoklassifika-

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

tion nach St. Gallen 2005) nur Alter, Nodalstatus, Tumorgröße, Grading und Hormonrezeptorstatus benötigt.⁹⁰ Weiterführende tumorbiologische Prognosefaktoren werden derzeit nicht für Therapieentscheidungen benötigt und müssen folglich auch nicht routinemäßig bestimmt werden. Obwohl gute Daten für die prognostische Bedeutung von uPA und PAI-1 insbesondere beim nodal-negativen Mammakarzinom vorliegen, ist deren Untersuchung (Kühlkette, Bestimmungsmethode) vielerorts schwierig und stößt besonders bei kleinen Tumoren an technische Grenzen.⁹¹ Die Bestimmung kann unter bestimmten Bedingungen an der Tumorstanze erfolgen (mind. 2 Proben messen) (1a, A, +). Der HER2-Status ist für die Indikationsstellung zur adjuvanten Trastuzumab-Behandlung notwendig (2b, B, ++), für die Art der endokrinen Therapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) oder Chemotherapie (Anthrazyklin oder/und Taxan) jedoch ohne Bedeutung.⁹²

Tabelle 1: Definition des Empfehlungsgrades der AGO-Organcommission "Mamma"

- ++ Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden.
- + Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden.
- +/- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.
- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden..
- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden.

Tabelle 2: Abklärung bei Brustbeschwerden oder Brustbefunden

	Oxford LOE	GR	AGO
Klinische Untersuchung	3b	B	++
Mammographie	1b	A	++
Sonographie	2a	B	++
MRT	2a	B	+/-
Minimal invasive Biopsie*	1c	A	+

* wenn klinische Untersuchung, Mammographie und Sonographie keine definitive Diagnose erlauben.

Tabelle 3: Prophylaktische Chirurgie bei genetisch determinierter, familiärer Risikosituation

Verfahren	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Prophylaktische bilaterale Salpingo-oophorectomie Voraussetzungen: ➤ Abgeschlossene Familienplanung und Über 35 Jahre oder 5 Jahre jünger als das Alter des Familienmitglieds mit der frühesten Diagnose. ➤ Interdisziplinäre Beratung und ➤ Mutation von BRCA1- or BRCA2-Gen oder ➤ Heterozygotie Risiko >20% oder Lebensrisiko >30%	1b	A	+*
Prophylaktische bilaterale Mastektomie Voraussetzung: ➤ Alter als 25 oder 5 Jahre jünger als das Alter des Familienmitglieds mit der frühesten Diagnose. ➤ Interdisziplinäre Beratung und ➤ Mutation von BRCA1- or BRCA2-Gen oder ➤ Heterozygotie Risiko >20% oder Lebensrisiko >30%	1b	A	+*

*Studienteilnahme empfohlen

Tabelle 4: Chirurgische Behandlung bei histologisch bestätigtem DCIS

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Exzisionsbiopsie (mit Drahtmarkierung)	2b	B	++
- DCIS	2b	B	++
- andere Läsionen (z.B. ADH, LCIS, Papillom etc.)	2b	B	++
Präparatradiographie	2b	B	++
Multiple (bracketing) Drahtmarkierung	5	D	+
Intraoperative Re-exzision bei knappen Schnittträgern (Präparatradiographie)	1c	B	++
Intra-operativer Schnellschitt	5	D	--
Zweizeitige Re-exzision bei knappen Schnittträgern < 10 mm (Parafinschnitt)	2b	C	+/-
Bei größerem DCIS (≥5cm): Axilläre Lymphonodektomie	2b	B	--
Sentinel Node Biopsie	3b	C	

Tabelle 5: Indikationsstellung zur primär systemischen Therapie

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
➤ primär inoperables invasives Mammakarzinom	1c	A	++
➤ inflammatorisches Mammakarzinom	1b	B	++
➤ klare Indikation für gleiche postoperative Chemotherapie gegeben	1b	A	+*

*Studienteilnahme empfohlen

Tabelle 6: Indikationen und Kontraindikationen zur Sentinel Node Biopsie

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Klinisch negative Axilla (cN 0)	2b	B	++
➤ T1	1b	B	++
➤ T2	2b	C	+/-
Multifokale Läsionen	2b	B	+
Nach primärer Chemotherapie	2b	B	+/-
Multizentrische Läsionen	2b	B	-
Nach Axilla-Dissektion	2b	B	--
Bei V. a. axillären Lymphknotenmetastasen	1b	A	--
Vorausgegangene große Brustoperationen	3b	C	--
Inflammatorisches Mammakarzinom	3b	C	--
Schwangerschaft und Stillzeit	5	D	--

Tabelle 7: Adjuvante Chemotherapie nach primärer Mammakarzinom-Operation

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Anthrazykline (vs. CMF)	Ia	A	++
➤ FAC/FEC	Ib	A	++
Taxane (nur bei N+)	Ib	B	+
➤ DAC (vs. FAC)			
➤ AC→P (vs. AC)			
➤ FEC →D (vs. FEC)			
CMF (vs. keine Therapie)	Ia	A	++

D=Docetaxel; P = Paclitaxel

Tabelle 8: Adjuvante endokrine Therapieoptionen der prämenopausalen Frau

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Chemo → TAM	1a	A	++
TAM alleine	1a	B	+/-
GnRH alleine	1b	B	+/-
GnRH + TAM	1b	B	+
Chemo → GnRH +TAM	1b	B	+/-
➤ <40J, prämenopausale E2 Level	2b	B	+/- *
GnRH + Aromatase Inhibitoren	5		-*

*Studienteilnahme empfohlen

Tabelle 9: Adjuvante endokrine Therapieoptionen der postmenopausalen Frau

	Oxford LOE	GR	AGO
Tam 5 Jahre > 2 J. > 1 J.	1a	A	++
Tam > 5 Jahre	1b	B	--
Wiederaufnahme Tam* (wenn Therapiedauer < 5 J)	2b	B	+
Anastrozol 5 Jahre	1b	B	+
Letrozol 5 Jahre	2b	B	+
Exemestan nach 2-3 J Tam*	1b	B	+
Anastrozol nach 2-3 J Tam*	2b	B	+
Letrozol 5 J nach 5 J Tam	1b	B	+

* bis zu insgesamt 5 J endokrine Therapiedauer

Tabelle 10: (Neo-) Adjuvante Behandlung mit Trastuzumab bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom

	Oxford LOE	GR	AGO
➤ Adjuvante Behandlung mit Trastuzumab	2b	B	+
➤ Nodal-positive Erkrankung			+
➤ Nodal-negative Erkrankung mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. T \geq 1cm)			+
➤ Simultan mit Taxanen			+
➤ Sequentiell zu Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie			+
➤ Simultan zur Radiotherapie			+
➤ Simultan zur endokrinen Therapie			+
➤ Neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab	2b	B	+/-*

*Studienteilnahme empfohlen

Abgelehnt © DGGG 2013

Mitglieder der AGO-Organisationskommission „Mamma“ 2005:

W. Audretsch, Düsseldorf, J. Bischoff, Magdeburg, M. Böhme, Magdeburg, K. Brunnert, Osnabrück, S. D. Costa, Magdeburg, P. Dall, Lüneburg, I. J. Diel, Mannheim, N. Fersis, Heidelberg, M. Friedrich, Lübeck, K. Friedrichs, Hamburg, B. Gerber, Rostock, U. -J. Göhring, Bonn, V. Hanf, Fürth, N. Harbeck, München, G. Heinrich, Bad Sarrow, C. Jackisch, Offenbach, W. Janni, München, H. Junkermann, Bremen, M. Kaufmann, Frankfurt, B. Lisboa, Hamburg, N. Maas, Kiel, V. Möbus, Frankfurt, U. Nitz, Düsseldorf, C. Oberhoff, Essen, M. Rezai, Düsseldorf, A. Scharl, Amberg, G. Schaller, Berlin, R. Schmutzler, Köln, A. Schneeweiß, Heidelberg, E. F. Solomayer, Tübingen, C. Thomssen, Halle, M. Witz, Berlin, G. von Minckwitz, Frankfurt.

¹ Caines J, Cantin J, Hugi MR et al. (1998) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 2. Investigation of lesions detected by mammography. *CMAJ* **158**: 9-14

² Peto J (2001) Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* **411**: 390–396

³ Buchberger W, De Koekoek-Doll P, Springer P et al. (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* **173**: 921-927

⁴ Potterton AJ, Peakman DH, Young IR (1994) Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin Radiol* **49**: 808–813

⁵ Buchberger W, De Koekoek-Doll P, Springer P et al. (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* **173**: 921–927

⁶ Thomas DB, Gao DL, Self SG et al. (1997) Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* **89**(5): 355-365

⁷ Bobo J, Lee N, Thames S (2000) Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995–1998. *J Natl Cancer Inst* **92**: 976

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

- ⁸ Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A et al. (1997) Contrast-enhanced MRI of the breast – accuracy, value, controversies, solutions. *Europ J Radiol* **24**: 94–108
- ⁹ McIntosh A, Shaw C, Evans G (2004) Clinical guidelines and evidence review for the classification and care of woman at risk of familial breast cancer. London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield
- ¹⁰ Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. (2002) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* **346**(21): 1609-1615
- ¹¹ Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. (2002) Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* **346**(21):1616-1622
- ¹² Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. (2001) Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* **345**: 159-164
- ¹³ Kriege M, Brekelmans C, Beetes C et al. (2004) Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. **351**(5): 427-437
- ¹⁴ Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner C et al. (2000) Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* **215**(1): 267-279
- ¹⁵ Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. (2003) Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* **361**(9354): 296-300
- ¹⁶ Coombes RC, Hall E, Gibson LJ (2003) A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* **350**(11): 1081-1092
- ¹⁷ Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* **349**(19): 1793-1802
- ¹⁸ King MC, Wieand S, Hale K et al. (2001) Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP-P1 Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* **286**(18): 2251-2556
- ¹⁹ Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al. (2001) 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* **19**(8): 2263-2271
- ²⁰ Cox CE, Nguyen K, Gray RJ et al. (2001) Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* **67**(6): 513-519
- ²¹ Boyages J, Delaney G, Taylor R (1999) Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* **85**(3): 616-628
- ²² Allred et al. (2002) Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS. Findings from the NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* **76** (Suppl 1): S36
- ²³ Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H et al. (2001) Margin width as a determinant of local control with and without radiation therapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Int J Cancer* **96** Suppl: 97-104

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

- ²⁴ Solin LJ, Fourquet A, McCormick B et al. (1994) Salvage treatment for local recurrence following breast-conserving surgery and definitive irradiation for ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**(1): 3-9
- ²⁵ Haffty BG, Reiss M, Beinfield M et al. (1996) Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* **14**(1): 52-57
- ²⁶ Page DL, Schnyler PA, Dupont WD et al. (2003) Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* **361**:125-129
- ²⁷ Fisher ER, Land PR, Fisher B et al. (2004) Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* **100**:238-244
- ²⁸ Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C et al. (2005) Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? *Cancer* **2** [Epub ahead of print]
- ²⁹ Tavassoli FA (2001) Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* **438**: 221-227
- ³⁰ Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. (1997) 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* **15**(7): 2483-2493
- ³¹ Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97**: 188-194
- ³² Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al. (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* **21**(13): 2600-2608
- ³³ Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. (2005) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* **23**: 2694-2702
- ³⁴ von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al. (2005) In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* **16**: 56-63
- ³⁵ Buchholz TA, Huang EH, Berry D, et al. (2004) Her2/neu-positive disease does not increase risk of loco-regional recurrence for patients treated with neoadjuvant doxorubicin-based chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**: 1337-1342
- ³⁶ Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. (2001) Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* **12**: 1527-1532
- ³⁷ von Minckwitz, Costa SD, Raab G, et al. (2001) German Preoperative Adriamycin-Docetaxel and German Adjuvant Breast Cancer Study Groups. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* **19**: 3506-3515
- ³⁸ Holland R, Hendriks JH (1994) Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Sem Diagn Pathol* **11**: 181-192

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

- ³⁹ Cheng MS, Fox J, Hart SA (2003) Impact of core biopsy on the management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *ANZ J Surg* **73**(6): 404-406
- ⁴⁰ Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* **213**(3): 881-888
- ⁴¹ Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. (2003) 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* **347**(16): 1233-1241
- ⁴² Perry NM (2001) Quality assurance in the diagnosis of breast disease. EUSOMA Working Party. *Eur J Cancer* **37**: 1509-1512
- ⁴³ Orr RK (1999) The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **5**(1): 109-116
- ⁴⁴ Kühn T, Bembek A, Bichel H et al. (2003) Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der Routine. *Geburtsh Frauenheilk* **63**: 835-840
- ⁴⁵ Rutgers EJ (2001) Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* **37**(4): 447-453
- ⁴⁶ Kronowitz SJ, Robb GL (2004) Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* **114**(4): 950-960
- ⁴⁷ Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG et al. (2002) Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54**(2): 520-526
- ⁴⁸ Gerber B, Krause A, Reimer T et al. (1999) Breast reconstruction with latissimus dorsi flap: improved aesthetic results after transection of its humeral insertion. *Plast Reconstr Surg* **103**(7): 1876-1881
- ⁴⁹ Pathology reporting of Breast Disease (2005) A joint document incorporating the third edition of the NSH breast screening programme's guidelines for pathology reporting in breast cancer screening and the second edition of the royal college of pathologists' minimum dataset for breast cancer histopathology.
- ⁵⁰ Allred DC, Harvey JM, Berardo M et al. (1998) Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* **11**(2): 155-68
- ⁵¹ Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI et al. (1998) Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **16**(8): 2651-2658
- ⁵² Coombes RC, Bliss JM, Wils J et al. (1996) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* **14**(1): 35-45
- ⁵³ Bonneterre JM (2004) Long-term efficacy and toxicity of the FEC100 regimen. *Oncology* **18**(14): 56-58
- ⁵⁴ Boer K, Lang I, Juhos E et al. (2003) Adjuvant therapy of breast cancer with docetaxel-containing combination (TAC). *Pathol Oncol Res* **9**(3): 166-169

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

- ⁵⁵ Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. (2003) 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* **21**(6): 976-983
- ⁵⁶ Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. (2004) Five year analysis of the PACS 001 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **68** (Suppl 1): abstract
- ⁵⁷ Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. (2003) 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* **21**(8): 1431-1439
- ⁵⁸ Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J et al. (2005) Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* **366**(9501): 1935-1944
- ⁵⁹ Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998). *Lancet* **351**(9114): 1451-1467
- ⁶⁰ Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. (2003) Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* **39**(12): 1711-1717
- ⁶¹ Recchia F, Sica G, De Filippis S et al. (2002) Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* **13**(4): 417-424
- ⁶² Pico C, Martin M, Jara C et al. (2004) Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Ann Oncol* **15**(1): 79-87
- ⁶³ Gradishar WJ, Hellmund R (2002) A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clin Breast Cancer* **2**(4): 282-286
- ⁶⁴ Howell A, Cuzick J, Baum M et al. (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* **365**(9453): 60-62
- ⁶⁵ Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. (2005) 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* **97**(17): 1262-1271
- ⁶⁶ Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. (2003) Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* **21**(17): 3357-3365
- ⁶⁷ Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC et al. (2004) The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* **72**(1): 25-33
- ⁶⁸ Keisch M, Vicini F, Kuske RR et al. (2003) Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**(2): 289-293

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

- ⁶⁹ Vicini FA, Kestin L, Chen P et al. (2003) Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **95**(16): 1205-1210
- ⁷⁰ Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M et al. (1999) Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44**(5): 989-990
- ⁷¹ Leung-Systre C, Clough K, Asselain B et al. (2004) 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* **22**(1): 97-101
- ⁷² Bellon J, Coche S, Gelman R et al. (2001) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**: 2-3: abstract
- ⁷³ Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF et al. (2003) Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* **10**(3): 375-388
- ⁷⁴ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* **353**(16): 1659-1672
- ⁷⁵ Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* **353**(16): 1673-1678
- ⁷⁶ Perez EA, Rodeheffer R (2004) Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* **22**(2): 322-329
- ⁷⁷ Cerrotta A, Lozza L, Kenda R et al. (1997) Current controversies in the therapeutic approach to early breast cancer in the elderly. *Rays* **22**(1 Suppl): 66-68
- ⁷⁸ Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. (2003) Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* **21**(7): 1383-1389
- ⁷⁹ Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. (1999) Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* **17**: 855-861
- ⁸⁰ Nulman I, Laslo D, Fried S et al. (2001) Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* **6**: 1611-1618
- ⁸¹ Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A et al. (2001) Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* **19**: 1671-1675
- ⁸² National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA, „Common Toxicity Criteria“ <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- ⁸³ Launchbury AP, Habboubi N (1993) Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* **19**(3): 197-228
- ⁸⁴ Theodoulou M, Hudis C (2004) Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? *Cancer* **100**(10): 2052-2063
- ⁸⁵ Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB (2005) Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* **23**(31): 7820-7826
- ⁸⁶ Matesich SM, Shapiro CL (2003) Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol* **30**(6): 740-748
- ⁸⁷ Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A et al. (2003) Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* **89**(5): 840-846
- ⁸⁸ Beckmann MW, von Minckwitz G, Pfisterer J et al. (2004) To follow up or not to follow up? *Frauenarzt* **45**, 4: 316-322

2.2.1.a. Handlungsempfehlung Primäres Mammakarzinom

⁸⁹ Peppercorn J, Partridge A, Burstein HJ et al. (2005) Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *Breast* **14**(6): 500-508

⁹⁰ Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* **16**(10): 1569-1583

⁹¹ Jakesz R, Prechtel A, Thomssen C et al. (2001) Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* **93**(12): 913-920

⁹² Bundred N (2001) Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* **27**(3): 137-142

Abgelaufen © DGGO 2013