



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Mammakarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Mammakarzinom“
*(Aktualisiert und verabschiedet am
15.12.2015)*



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS
Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie-Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse. Änderungsvorschläge sind jederzeit willkommen.

Inhaltsverzeichnis:

A	BEHANDLUNG DES PRIMÄREN, LOKOREGIONÄR BEGRENZTEN MAMMAKARZINOMS	5
A I.	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG	5
A I.1	Histologische Klassifikation	5
A I.2	Die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation	6
A I.3	Prognostische Subtypen	10
A I.4	ICD-10-SGBV	12
A.I.5	Staging-Untersuchungen	13
A II.	"NEOADJUVANTE" bzw. PRIMÄRE SYSTEMISCHE THERAPIE	13
A III.	OPERATION	14
A IV.	ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE	15
A IV.1	Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltenden Operationen	15
A IV.2	Adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie	16
A IV.3	Adjuvante Strahlentherapie der regionären Lymphknoten	17
A IV.4	Primäre Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Tumoren	17
A V.	ADJUVANTE CHEMO-, HORMON- UND ANTIKÖRPER-THERAPIE	18
A V.1	Nodal negative Patientinnen	18
A V.2	Nodal positive Patientinnen	18
A V.3	Überexpression von Her 2	19
A V.4	Sondersituation: Mammakarzinom-Diagnose in der Schwangerschaft	19
A V.5	Therapieschemata:	20
	Adjuvante Hormontherapie:	20
	Adjuvante Chemotherapie	21
A VI.	KONTROLLUNTERSUCHUNGEN	23
A VI.1	während Chemotherapie	23
A VI.2	Nachsorge	23
A VI.3	Antikörper/Hormonersatztherapie	23
B.	THERAPIE DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS	24
B.I.	PROGNOSE-KRITERIEN	24
B.II.	THERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT GÜNSTIGER PROGNOSE	24
B.II.1	Hormontherapie	24
B.II.2	Chemotherapie	25
B.II.3	ANTI-KÖRPER-Therapie und Tyrosinkinase-Inhibitoren	27
B III.	RADIOTHERAPIE DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS	29
B IV.	LUNGENMETASTASENCHIRURGIE	29
B V.	BEHANDLUNG DES ISOLIERTEN LOKALREZIDIVS	30
B V.1	Lokoregionäres Rezidiv	30
B V.2	Lokalrezidiv nach brusterhaltenden Operationen	30
C.	LITERATUR	31

D.	ANHANG	40
	Anhang 1 Sonderfälle: Carcinoma lobulare in situ (LCIS) und Carcinoma ductale in situ (DCIS)	40 41
	Anhang 2 Risiko-Entscheidungsweg met. Mammaca.	43
	Anhang 3 Skalen für den Allgemeinzustand	44
	Anhang 4 Genetische Beratung und Diagnostik beim Mammakarzinom	45
	Anhang 5 Nachsorgebogen und Nachsorgeleitfaden	47
	Anhang 6 Postoperative adj. Systemic treatment recommendation	50

A BEHANDLUNG DES PRIMÄREN, LOKOREGIONÄR BEGRENZTEN MAMMAKARZINOMS

Zur Behandlung des primären Mammakarzinoms werden die Operation, die Strahlentherapie, die adjuvante Hormon- oder Chemotherapie, sowie die primär systemische Therapie angewandt.

Durch die Anwendung dieser Therapieverfahren kann zwar der Primärherd der Erkrankung lokoregionär meist saniert werden. Modifikationen der operativen Technik und der Strahlentherapie entscheiden im Wesentlichen über die lokale Tumorkontrolle, die Prognose der Patientinnen hängt dennoch überwiegend vom Ausmaß der bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegenden persistierenden Tumorzellen ab. Indikatoren für eine ungünstige Prognose sind das Ausmaß des axillären Lymphknotenbefalls, Tumorgroße, histologischer Malignitätsgrad und Hormonrezeptorstatus. Ziel der adjuvanten Hormon- und/oder Chemotherapie ist die Verbesserung der Prognose.

Das vorliegende Protokoll ist als Leitfaden zur Behandlung des Mammakarzinoms gedacht, auf den sich die Arbeitsgruppe Mammakarzinom des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart verständigt hat.

A I. HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG

A I.1 HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

(Lakhani et al. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. 2012)

I. Nicht invasive Mammakarzinome:

1. Duktales Karzinom in situ. Verschiedene Wachstumsmuster, solide, comedoartig, papillär und cribriform.
2. Pleomorphes lobuläres Karzinom in situ

II. Invasives Mammakarzinom:

A) Invasives Karzinom, nicht weiter spezifiziert (of no special type; NST)

B) Spezielle Typen

1. Invasives lobuläres Karzinom.
2. Tubuläres Karzinom.
3. Kribriiformes Karzinom.
4. Karzinom mit medullären Eigenschaften
5. Metaplastisches Karzinom
6. Karzinom mit apokriner Differenzierung
7. Karzinom vom Speicheldrüsen/Adnex-Typ
8. Adenoid-zystisches Carcinom
9. Mukoepidermoid-Karzinom
10. Polymorphes Karzinom
11. Muzinöses Karzinom und Karzinome mit Siegelringzellen

12. Karzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften
13. Invasives papilläres Karzinom
14. Invasives mikropapilläres Karzinom
15. Inflammatorisches Karzinom
16. Bilaterales und nicht-synchrones Mammakarzinom
17. Seltene Typen und Varianten
 - Sekretorisches Karzinom.
 - Lipid-reiches Karzinom..
 - Onkozytäres Karzinom.
 - Talgdrüsen-Karzinom
 - Glykogenreiches, klarzelliges Karzinom
 - Azinuszell-Karzinom

Paget Disease: Intraepidermale pagetoide Ausbreitung eines häufig auch in der Tiefe intraductal oder invasiv wachsenden Karzinoms

Die pathohistologische Beurteilung beinhaltet immer die R-Situation und die Angabe der Größe des Absetzungsrandes (Angabe der minimalen Randnähe des Tumors in mm).

A I.2 DIE STADIENEINTEILUNG NACH DER TNM-KLASSIFIKATION (WITTEKIND ET AL.2010)

Wegen der prognostischen Bedeutung der TNM-Angabe muss diese immer vollständig in den Arztbrief aufgenommen werden. Nx und Mx sind zu vermeiden. Sofern eine pathohistologische Untersuchung nicht erfolgt ist (bei M die Regel), wird die klinische Angabe gewählt: M0 oder M1. Dasselbe gilt für den Allgemeinzustand nach WHO. Wegen seiner prognostischen Bedeutung muss er in jedem Arztbrief erscheinen. Zur Erleichterung des Eintrags können „WHO-Kulis“ bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Der Stadieneinteilung kommt eine wesentliche Bedeutung für die Wahl der Therapie zu. Sie wird in folgender Weise klassifiziert.

a) praeoperativ

- | | |
|-----------|---|
| cT | Primärtumor |
| cTX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| cT0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| cTis | Carcinoma in situ: intraductales Carzinom (DCIS) =DIN= duktale intraepitheliale Neoplasie oder lobuläres Carzinom in situ (LCIS) = lobuläre Neoplasie (LN) in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor |
| cT1 | Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| cT1 mi | Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| cT1a | Tumor mehr als 0,1 cm aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung |
| cT1b | Tumor mehr als 0,5 cm aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung |
| cT1c | Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung |

- cT2 Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- cT3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- cT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut
- cT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand
- cT4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
- cT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- cT4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
-
- cN** Regionäre Lymphknoten
- cNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- cN0 Keine regionären Lymphknoten
- cN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
- cN2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder in andere Strukturen fixiert oder in klinisch (evtl. auch bildgebend) erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna *in Abwesenheit* klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen.
- cN2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert.
- cN2b Metastase(n) in klinisch (auch bildgebend) erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna *in Abwesenheit* klinisch erkennbarer axillärer Lymphknoten-metastasen
- cN3 Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
- cN3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
- cN3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
- cN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
-
- cM** Fernmetastasen
- cMX das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- cM0 Keine Fernmetastasen
- cM1 Fernmetastasen

b) postoperativ (p-TNM)

Die Kriterien der p-TNM-Klassifikation entsprechen für T und M denen der praeoperativen Klassifikation. Der Tumordurchmesser wird nun jedoch angegeben, wie er vom Pathologen gemessen wurde. Bei positiven axillären Lymphknoten sollte die Anzahl der Lymphknoten im Verhältnis zur Anzahl der gesamt entfernten Lymphknoten angegeben werden.

pN	Regionäre Lymphknoten Die Untersuchung eines oder mehrerer Schildwächterlymphknoten („sentinel lymph node“) kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Klassifikation, die allein auf der Untersuchung des Schildwächterlymphknotens ohne nachfolgende Untersuchung der axillären Lymphknoten beruht, sollte mit dem Zusatz (sn) bezeichnet werden, z. B. pN1 (sn).
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1mi	Mikrometastase (größer als 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 2 mm)
pN1	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
pN1a	Metastase(n) in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar.
pN2	Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
pN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna <i>oder</i> Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten

- pN3a Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) *oder* in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
- pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
- pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Klassifikation nach neoadjuvanter Behandlung:

ypT

ypN

Kategorien wie cTNM und pTNM

Fernmetastasen:

M0 keine Metastasen klinisch oder bildgebend zu erkennen

M1 Fernmetastasen durch klinische oder bildgebende Untersuchung zu erkennen

G: Histopathologisches Grading

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

R-Klassifikation

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden.

RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 Mikroskopisch freier Schnittrand

R1 Mikroskopischer Residualtumor

R2 Makroskopischer Residualtumor

c) Tumorsitz

Neben der Tumorgöße sollte immer auch der Sitz des Primärtumors angegeben werden (außen oben, außen unten, innen unten, innen oben, zentral), siehe AI.3.

Als Tumoren mit zentralem Sitz werden solche Tumoren bezeichnet, bei denen der überwiegende Teil innerhalb einer Linie von 1 cm periareolär gelegen ist.

Anatomisch-prognostische Stadieneinteilung

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
IIA	T1	N1mi	M0
	T0	N1	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIIA	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIB	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IV	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

A I.3 PROGNOTISCHE SUBTYPEN

Aus dem Tumorgewebe muss unbedingt die Hormonrezeptor-Bestimmung durchgeführt werden und es müssen das histologische Grading und die Her-2-neu-Bestimmung (Bast et al. 2003) erfolgen.

EGFR und Basalzell-Eigenschaften sollen analysiert werden, auch mittels Ki67- und Hormonrezeptorbestimmung.

Multi-Gen-Test (Oncotype DX) fakultativ. Evidenz-bringende Studienergebnisse stehe noch aus.

Entsprechend ASCO-Empfehlungen und St.-Gallen-Empfehlungen 2011 soll von der früheren Entscheidung, immunhistochemischer HR-Score 1+ oder 2+ = negativ, jetzt Abschied genommen werden. Ab sofort gilt jede Art von positiv als positiver Rezeptor-Status, sowohl bei Östrogen-Rezeptor als auch bei Progesteron-Rezeptor.

Bei der Einteilung der molekularen Subgruppen werden die Hormonrezeptoren als Surrogat-Marker herangezogen. Für Luminal A gilt ja nach St.-Gallen (Goldhirsch et al 2013), dass die Hormonrezeptoren **hoch**-positiv sein müssen. Es erfolgt Einigung auf hoch-positiv Score 8-12. Für Luminal B folgt Einigung auf Östrogen-Rezeptor Score 1-12 und Progesteron-Rezeptor Score 0-2.

Diese Kriterien werden für das Benchmarking herangezogen. Die Therapieempfehlung ist davon unabhängig. Patientinnen mit hoch-positivem Rezeptor müssen eine endokrine Therapie erhalten, wenn eine adjuvante systemische Therapie indiziert ist. Patientinnen mit niedrig-positivem Hormonrezeptor müssen eine Chemotherapie erhalten, wenn eine systemische adjuvante Therapie indiziert ist.

Für die Auswertung im Benchmarking bedeutet das evtl., dass Patientinnen mit Hormon-Rezeptor Score 1-6 ggf. als Sondergruppe ausgewertet werden müssen.

Definition molekulare Subgruppen

	<u>nach Goldhirsch, A. et al (2013)</u>	<u>Umsetzung Benchmarking Stuttgart:</u>
Luminal A	<p><i>all of:</i> ER and PgR high pos HER2 neg Ki-67 ‚low‘</p> <p>Recurrence risk ‚low‘ (multi-gene-expression assay) ---</p>	<p>alle folgenden Kriterien erfüllt: ER: 8-12 und PR: 8-12 HER2: 0 oder 1+ (DAKO) oder FISH – bei DAKO 2+ Ki-67 < 10%¹ Grading: G1, G2</p>
Luminal B/HER2 neg	<p>ER pos HER2 neg</p> <p>Ki-67 ‚high‘</p> <p>PgR ‚negative or low‘ Recurrence risk ‚high‘ (multi-gene-expression assay) ---</p>	<p>ER: 1-12 HER2: 0 oder 1+ (DAKO) oder FISH – bei DAKO 2+ and <i>at least one of:</i> und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt Ki-67 >25% Grading: G3 PR: 0-2</p>
Luminal B/HER2 pos	<p>ER pos HER2 over-expressed or amplified</p> <p>any Ki-67</p> <p>any PgR</p>	<p>ER: 1-12 HER2: 3+ (DAKO) oder FISH+ bei DAKO 2+ alle Ki-67 alle Gradings PR+ oder –</p>
HER2 pos (‚Non-luminal‘)	<p>HER2 over-expressed or amplified</p> <p>ER and PgR absent</p>	<p>HER2: 3+ (DAKO) oder FISH+ bei DAKO 2+ ER: 0 und PR: 0</p>
Triple-negative (‚Basal-like‘)	<p>ER and PgR absent HER2 neg</p>	<p>ER: 0 und PR: 0 HER2: 0 oder 1+ (DAKO) oder FISH – bei DAKO 2+</p>

¹ zwischen 10% und 25% ≙ „Grauzone“ Hier muss ggf. ein Multi-Gen-Expressions-Test durchgeführt werden

A I.4

ICD-10-SGBV

C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)

Inkl.: Bindegewebe der Brustdrüse

Exkl.: Haut der Brustdrüse (C43.5, C44.5)

C50.0 Brustwarze und Warzenhof

C50.1 Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse

C50.2 Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse

C50.3 Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse

C50.4 Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse

C50.5 Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse

C50.6 Recessus axillaris der Brustdrüse

C50.8 Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend

C50.9 Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

C77.- Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten

Exkl.: Bösartige Neubildung der Lymphknoten, als primär bezeichnet (C81-C88, C96.-)

C77.0 Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
Supraklavikuläre Lymphknoten

C77.1 Intrathorakale Lymphknoten

C77.2 Intraabdominale Lymphknoten

C77.3 Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität
Pektorale Lymphknoten

C77.4 Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität

C77.5 Intrapelvine Lymphknoten

C77.8 Lymphknoten mehrerer Regionen

C77.9 Lymphknoten, nicht näher bezeichnet

C78.- Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane

C78.0 Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge

C78.1 Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums

C78.2 Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura

C78.6 Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums

Aszites durch bösartige Neubildung a.n.A.

C78.7 Sekundäre bösartige Neubildung der Leber

C79.2 Sekundäre bösartige Neubildung der Haut

C79.3 Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute

C79.4 Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Nervensystems

C79.5 Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarks

C79.6 Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars

C79.8 Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen

C79.81 Sekundäre bösartige Neubildung der Brustdrüse

Exkl.: Haut der Brustdrüse (C79.2)

D05.- Carcinoma in situ der Brustdrüse (Mamma)

Exkl.: Carcinoma in situ der Brustdrüsenhaut (D04.5)
Melanoma in situ der Brustdrüsenhaut (D03.5)

D05.0 Lobuläre Neoplasie der Brustdrüse

D05.1 Carcinoma in situ der Milchgänge

D05.7 Sonstiges Carcinoma in situ der Brustdrüse

D05.9 Carcinoma in situ der Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

A I.5 STAGING-UNTERSUCHUNGEN

Bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms ist, wenn immer möglich, eine Stanzbiopsie durchzuführen. Außerdem müssen bei hinreichendem Verdacht vor der Operation, spätestens aber nach postoperativer histologischer Sicherung unmittelbar nach der Operation folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Klinische Untersuchung mit genauer Palpation der Brust und der Axillae
- Mammographie beidseits, in der Regel Mammasono.
- Bei brusterhaltenden Operationen ist vor Beginn der adjuvanten Radiotherapie eine erneute Mammographie erforderlich.
- bei zweifelhaftem Mammographie-Befund z. B. bei lobulär invasivem Ca., bei CUP, bei Rezidivverdacht, der anderweitig nicht geklärt werden kann, kann die Durchführung einer Kernspintomographie sinnvoll sein und zum Ausschluss einer Multizentrität (wird von den Krankenkassen nicht bezahlt).
- Leberultraschall
- Röntgen-Thorax
- bei unklarem Befund ggf. Leber- und/oder Thorax-CT
- Skelettszintigramm mit röntgenologischer Kontrolle verdächtiger Skelettbezirke. Postoperativ muss zur Festlegung des weiteren Vorgehens die Stadieneinteilung genau definiert werden

Ausnahme: Bei pT1pN0 Tumoren ist laut S3-Leitlinie 2012 ein Staging nicht automatisch indiziert.

A II. "NEOADJUVANTE" BZW. PRIMÄRE SYSTEMISCHE THERAPIE

Anthrazyklin-Taxan-haltiges Schema 6 Zyklen (St. Gallen 2013)

Bei PD nach 2 Zyklen, dann sofort OP (v. Minckwitz, JCO 2013).

Wann immer möglich, in Studie einbringen, wenn nicht möglich, muss ein durch große randomisierte Studien abgesichertes Protokoll verwendet werden, bei HER2/neu pos. sollte Trastuzumab möglichst früh eingesetzt werden, z.B.

Anthracyclin □ Taxan + Trastuzumab oder Taxan+Trastuzumab>Anthracyclin ohne Trastuzumab>Fortsetzung Trastuzumab allein

oder

Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab
(Coates et al. 2015)

Auch alleinige neoadjuvante endokrine Therapie ist möglich, wenn postmenopausal und hohe Rezeptorexpression, dann bis zur maximalen Remission bei 8-wöchigen Kontrollen (Allevi et al. 2013).

A III. OPERATION

A III.1 Eine brusterhaltende Operation ist Standard in der operativen Behandlung.

Ausnahmen oder Kontraindikationen sind

- Entfernung nicht im Gesunden auch nach Nachresektion (Park et al. 2000)

multizentrisches Karzinom (Abstand der Herde ≥ 4 cm). Dieses Kriterium wurde in der St.-Gallen-Konferenz 2015 für Pat. nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie aufgegeben (Ataseven et al. 2015).

Ablehnung der Strahlenbehandlung

(Ausnahme: im Rahmen von Studien oder nach individueller Risikoaufklärung der Patientin durch den Strahlentherapeuten)

In St.Gallen 2013 votierte eine Mehrheit für die relative Kontraindikation einer brusterhaltenden Operation bei:

- extensive oder diffuse Mikrokalzifikation
- multizentrisches Ca
- Tumor in Mamillennähe (knapp die Hälfte)
- BRCA1- oder 2-Mutationen
- Kontraindikation gegen Bestrahlung
- Nach Downstaging durch neoadjuvante Therapie muss nicht der gesamte primär befallene Bezirk entfernt werden (St. Gallen 2015, Coates et al.)

Eine Nachresektion ist obligatorisch, wenn der Randsaum nicht tumorzellfrei ist (sofern anatomisch möglich). „No ink on tumor“ ist das Kriterium für freien Randsaum (Houssami et al. 2014).

In Stuttgart weiterhin: Ausnahme: reines DCIS: hier gilt: 5mm als Minimum (St. Gallen 2009) 2 mm (St. Gallen 2011).Dieses Kriterium wird beibehalten, solange die BQS-Vorgabe entsprechend lautet.

Das entnommene Präparat ist in Absprache mit dem Pathologen zu markieren, z. B. mit einem langen Faden bei 12 Uhr und einem kurzen Faden bei 3 Uhr. Wenn das Präparat keinen Hautanteil enthält, wird ein dritter Faden zur räumlichen Orientierung benötigt.

Bei Mikrokalk ist eine Präparate-Radiographie obligatorisch. Diese sollte aus Gründen der Qualitätssicherung möglichst immer erfolgen.

Ein Clip an der Stelle des entnommenen Präparats ist eine Hilfe bei der nachfolgenden Strahlentherapie.

Eine Ausräumung der Axilla in der Regel von einem 2. Schnitt ausgehend ist erforderlich (s Kap.III.1), sofern ein klinischer Verdacht auf Lymphknotenbefall vorliegt. Ausnahmen: 1) CR nach neoadjuvanter Therapie: SN-Biopsie ist adäquat 2) BET mit anschließender, die untere Axilla einschließende Strahlentherapie (Donker et al. 2014)

Ein Sentinel-Lymphknotenbefall bedeutet nach St. Gallen 2013 nicht automatisch, dass eine Axilla-Ausräumung erfolgen muss (Giuliano et al. 2011; Den-

gel et al. 2014). Nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die Resektion möglich.

- A III.2** Bei Mastektomie sind die Patientinnen über die Möglichkeiten eines Brustwiederaufbaus zu informieren.
- A III.3** Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und beim inflammatorischen Mammakarzinom wird nach histologischer Diagnosesicherung zunächst eine primäre Chemotherapie durchgeführt. Je nach Ansprechen des Tumors wird dann über die lokoregionäre Bestrahlung und eine Operation entschieden. Es sollten insgesamt mindestens 6 Serien der Chemotherapie gegeben werden. Hierbei muss das Ansprechen des Tumors (nach 2 Zyklen) evaluiert werden und bei fehlender Regression das Chemotherapie-Schema gewechselt werden (vgl. All).
- A III.4** Bei initial nachgewiesener Fernmetastasierung muss für jede Patientin das Procedere unter Berücksichtigung der Lebensqualität im Zusammenhang mit dem zu erwartenden Erfolg individuell entschieden werden. Möglich ist lediglich die Entfernung des Tumors, bei sehr großen Tumoren kann wegen der Gefahr der Exulceration auch eine vollständige Ablatio mammae erforderlich sein. Alternativ kann die alleinige Strahlentherapie der Brust oder bei sehr alten Patientinnen auch eine alleinige Hormontherapie durchgeführt werden.

A IV. ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE

Die adjuvante Strahlentherapie sollte nach Möglichkeit 4 bis 6 Wochen nach der Operation begonnen werden bzw. im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie nach Erholung der Knochenmarkreserven. (St. Gallen 2003: innerhalb der ersten 6 Monate).

In der Diskussion befindet sich noch die Behandlung der älteren Frau ≥ 70 Jahre: Entscheidend ist nicht das numerische Alter, sondern, ob die Patientin biologisch fit ist. Daher soll auf jeden Fall immer eine Beratung in der Strahlentherapie erfolgen. Vergleichbar mit jüngeren Frauen unter Berücksichtigung der Morbidität für eine ambulante Serienbehandlung und einer erwarteten Lebenserwartung ≥ 5 Jahre kommt auch eine hypofraktionierte Therapie mit 42,5 Gy in 16 Fraktionen für manche Patientinnen in Frage (Whelan et al 2010).

A IV.1 ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE NACH BRUSTERHALTENDEN OPERATIONEN

Nach allen brusterhaltenden Operationen ist die adjuvante Strahlenbehandlung der erhaltenen Brust erforderlich. Sie erfolgt über CT-geplante tangentielle Gegenfelder mit $5 \times 1,8/2,0$ Gy/Woche bis 50,0 bzw. 50,4 Gy ZVD.

Beim DCIS=DIN wird die Rate an invasiven und nicht-invasiven Lokalrezidiven gesenkt; beim invasiven Mammakarzinom zeigt sich darüber hinaus auch ein Überlebensvorteil.

In hohem Lebensalter und bei günstigen Tumoreigenschaften relativiert sich der Effekt der postoperativen Radiatio, eine Diskussion erfolgt im Interdisziplinären Tumorboard (anschließende Beratung durch den Strahlentherapeuten).

Die Indikation zur Bestrahlung wird unabhängig vom Effekt einer neoadjuvan-

ten Chemotherapie gestellt, also auch nach histopathologischer Vollremission (ypT0) (Huang et al. 2006).

Beim invasiven Mammakarzinom wird eine lokale Dosiserhöhung im Tumorbett als simultan integrierter boost 5x2,2Gy pro Woche bis 61,6Gy ZVD bei Patienten ≤ 60 Jahre oder mit zusätzlichen Risikofaktoren, für low risk Tumoren ist die Dosierung 5x2,1Gy pro Woche bis 58,8Gy ZVD empfohlen. Ein sequentieller boost wird mit 5x2,0 Gy pro Woche bis 10-16 Gy durchgeführt, Zusätzliche Risikofaktoren sind Her2neu positive Tumoren, Ki67 $> 15\%$, tripl negativ Tumoren, knappe Resektion (≤ 2 mm) oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren (Tumorgröße > 2 cm, L1, G3, ER/PR negativ, multifokal) – sollte ebenfalls eine Boost-Bestrahlung durchgeführt werden.

Die Indikation zur Boost-Bestrahlung nach neoadjuvanter Chemotherapie muss individuell entschieden werden (Remissionsgrad, Tumolvolumen, Brust/Tumor-Relation).

Das PTV des Boostes umfasst das Tumorbett mit einem Sicherheitssaum (EORTC 1,5cm unter Ausschluss von Haut, Muskeln und Rippen). Zur Lokalisation dient die Zusammenschau von präoperativer Mammografie, Lokalisation der Narbe, postoperativem Ultraschall und Bestrahlungsplan-CT, evtl. intraoperative Titan-Clips, nach onkoplastischen Operationen ist ein großzügiges PTV zu wählen.

A IV.2 ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE NACH MASTEKTOMIE

Die postoperative Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt die lokoregionäre Rezidivrate signifikant und verbessert nicht nur das krankheitsfreie, sondern auch das Gesamtüberleben. Sie erfolgt über CT-geplante tangentielle Gegenfelder mit 5 x 1,8/2,0 Gy/Woche bis 50 Gy ZVD. Bei folgenden Faktoren ist die **postoperative Strahlentherapie der Brustwand indiziert:**

- pT3- / pT4-Tumoren, Inflammatorisches Mammakarzinom
- R1-/ R2- Resektion
- pN+ (> 3 befallene LK); wenn bei befallenen Sentinel-LK eine Axilla-Dissektion unterblieben ist, muss eine Strahlentherapie erfolgen.
- Patientinnen mit 1-3 befallenen LK können von einer Strahlentherapie profitieren, **wenn** eine oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:
 - Alter < 40 Jahre,
 - ausgedehnte Lymphangiosis oder Hämangiosis
 - Infiltration der Pectoralisfascie,
 - multizentrische Tumoren,
 - Malignitätsgrad G3,
 - negative Hormonrezeptoren,
 - $< 0,5$ cm Sicherheitssaum

Hier ist der Nutzen der Strahlentherapie erwiesen (insbesondere bei Vorliegen mehrerer Faktoren), auch wenn weniger als 4 Lymphknoten befallen sind. (Goldhirsch et al. 2011). Für diese Patientinnen soll eine Beratung in der Strahlenambulanz empfohlen werden. Für das Benchmarking sollen sie eine Sondergruppe bilden.

Die Indikation zur Bestrahlung wird unabhängig vom Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie gestellt, also auch nach histopathologischer Voll-

remission (ypT0), entsprechend dem Stadium vor der Chemotherapie (St. Gallen 2015, Coates et al.).

Die optimale Sequenz von Strahlentherapie und Brustrekonstruktion hinsichtlich onkologischer Sicherheit und kosmetischem Ergebnis ist nicht für alle Rekonstruktionsverfahren (alloplastisch / autolog) einheitlich. Es gibt Hinweise, dass eine Rekonstruktion nach Bestrahlung günstiger ist, in Bezug auf kosmetisches Ergebnis und Komplikationsrate.

Nach Mastektomie kann in Abhängigkeit des lokalen Rückfallrisikos eine lokale Dosiserhöhung im Tumorbett mit 5x2,0 Gy pro Woche bis 10-16 Gy ZVD erfolgen.

A IV.3 ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN

a. axilläre Lymphknoten

Empfohlen wird die adjuvante Bestrahlung der Axilla zusammen mit den infra- und supraclaviculären Lymphknoten bis zu einer Dosis von 50 Gy, wenn Resttumor in der Axilla besteht. Bei 1-2 befallenen Sentinel-Lymphknoten soll im interdisziplinären Tumorboard entschieden werden, ob zusätzlich zur Brustbestrahlung eine Strahlentherapie der Axilla notwendig ist. (St. Gallen 2015: Bestrahlen, wenn keine Axilla-Ausräumung erfolgt ist.)

b. infra- und supraclaviculäre Lymphknoten

Die Strahlentherapie der supra-/ infraclaviculären Lymphabflusswege bis zu einer Dosis von 50 Gy wird empfohlen, wenn

- Befall der axillären LK (obligat bei >3 befallenen LK)
- Befall des Level 3 der Axilla
- Indikation zur Bestrahlung der Axilla oder parasternalen LK.

Besteht eine Indikation zur Bestrahlung der supra-/infraclaviculären Lymphabflusswege, dann ist auch die Indikation zur Radiotherapie der Mammaria-interna-Lymphregion zu prüfen.

c. parasternale Lymphknoten

Die Bestrahlung der **kompletten Lymphabflußwege** verbessert die Prognose bei befallenen axillären LK, Vorteil und Risiken müssen individuell in der Tumorkonferenz und mit der Patientin besprochen werden (MA20 trial Abstract ASCO 2012, EORTC 22922 Abstract ECCO 2013). Bei Patientinnen mit positivem Sentinel-LK ohne axilläre Lymphonodektomie wird bei invasivem MC pT1-2 cN0 und BET ein differenziertes Vorgehen bzgl. der Bestrahlungsvolumina empfohlen, eine enge interdisziplinäre Absprache soll in der Tumorkonferenz erfolgen.

A IV.4 PRIMÄRE STRAHLENTHERAPIE BEI FORTGESCHRITTENEN TUMOREN

Bei primär inoperablen Tumoren (Stadium IIIB) wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen. Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie, evtl. in Kombination mit simultaner Chemotherapie indiziert. Die präoperative Radiotherapie kann die Rate brusterhaltender Therapien erhö-

hen und scheint das kosmetische Ergebnis nicht negativ zu beeinflussen, ist aber kein Ersatz für eine nachfolgende notwendige Operation.

A V. ADJUVANTE CHEMO- HORMON- UND ANTIKÖRPER-THERAPIE (siehe auch Anhang 6)

A V.1 Die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit bei **nodal negativen Patientinnen** durch eine adjuvante Hormon- oder Chemotherapie gilt als gesichert. Die adjuvante Chemotherapie soll so früh wie möglich begonnen werden. Bei begründeter Verzögerung ist ein späterer Beginn aber nicht ausgeschlossen. (Au-Lohrisch et al. 2006; Shannon et al. 2003; Cold et al. 2005). Insbesondere bei R1-Resektion kann die vorherige Strahlentherapie sinnvoll sein.

Auf der Basis der St. Gallener Empfehlungen (Goldhirsch et al. 2011, 2013, Coates et al. 2015) gilt folgendes:

- **Prae- und postmenopausale** Patientinnen mit **Hormonrezeptor-negativen Tumoren** erhalten eine adjuvante Chemotherapie (s. u.).
- **Prae- und postmenopausale** Patientinnen mit **Hormonrezeptor-positiven** Tumoren erhalten vor der adjuvanten Hormontherapie eine Chemotherapie, wenn eines der folgenden prognostisch ungünstigen Kriterien vorliegt.
 - jeder G3-Tumor
 - hohes Ki 67
 - Alter < 35 J.
 - Her2 neu + (Ausnahme: T<1cm, HR+)
 - niedrige Hormon-Rezeptor-Dichte
 - extensive Lymphgefäßinvasion im Tumor (Ausnahme Luminal A)
 - ≥ 4 LK befallen
- Patientinnen mit **Tumoren unter 1 cm Durchmesser, G1-Tumor-, Hormon-Rezeptor-Positivität und Her2-neu-Negativität** erhalten in der Regel **keine** systemische adjuvante Therapie, sofern sie älter als 35 Jahre sind.
- Für Patientinnen, die die genannten Kriterien nicht erfüllen, kann evtl. eine alleinige Hormontherapie in Frage kommen. Hierzu wäre ggfs. Oncotype DX hilfreich. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, sollten Luminal B-like/Her2-positive und Triple-negative Patientinnen Anthracyclin und Taxan erhalten (Goldhirsch et al St. Gallen 2013).
Ausnahme: Her2 +, T < 1 cm, N -. Hier reichen Taxan und Trastuzumab (Coates 2015).

A V.2 Patientinnen mit **metastatisch befallenen axillären Lymphknoten** erhalten unabhängig von Tumorgröße, Grading und Alter eine systemische adjuvante Therapie. Diese sollte nach der Tumorbiologie antihormonell oder chemotherapeutisch erfolgen.

- nach Möglichkeit Einbringen in eine randomisierte Therapie-Optimierungs-Studie

– wenn nicht möglich:

in Stuttgart Einigung auf

Rez +: Antihormonell + Chemotherapie

Rez -: Anthrazyklin + Taxan

Wegen der hohen Toxizität der adjuvanten Taxan-Behandlung ist die OSP-Qualitätssicherung hier besonders wichtig (Neurotox-Studie: Nachbeobachtungsbogen bitte nicht vergessen!; Benchmarking-Projekt).

Bei ER+ ist der Gewinn durch Taxan sehr begrenzt (Hayes et al 2007).

Im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie folgt bei Hormon-Rezeptor-positiven Patientinnen eine adjuvante endokrine Therapie¹ (s. u.) (EBCTCG 1998).

- Bei 4 oder mehr befallenen Lymphknoten kann im Einzelfall intensiviert werden (z.B. ETC, dosisdichte Therapie).
- Bei hochpositiven Hormonrezeptoren und Fehlen von ungünstigen Kriterien (wie unter AV.1 beschrieben) kann eine adjuvante Hormontherapie ausreichen (Luminal A)

A V.3

Bei allen Patientinnen mit **Überexpression von Her2 neu** (DAKO 3+ oder 2+/FISH+) und Tumor > 5 mm wird Trastuzumab empfohlen.

In Stuttgart Einigung auf sequenzielle Gabe von Trastuzumab spätestens nach Abschluss der Chemotherapie. In der Regel wird die Trastuzumab-Behandlung nach der anthracyclin-haltigen Phase begonnen und parallel zur Taxantherapie für insgesamt 1 Jahr lang durchgeführt (HERA-Studie; Goldhirsch et al 2013).

Der Strahlentherapeut entscheidet zu Beginn der Strahlentherapie, ob die Trastuzumab-Therapie unterbrochen wird.

Vorsicht: Bei großen Lungenvolumina oder Herz im Strahlenfeld: CT Thorax obligatorisch.

A V.4

SONDER-SITUATION: MAMMAKARZINOM-DIAGNOSE IN DER SCHWANGERSCHAFT (Coates et al. 2015)

Standard-Chemotherapie im 2. oder 3. Trimenon. Keine endokrine Therapie, keine Anti-Her-2-Therapie. Radionuklid-Markierung des Sentinel-Lymphknotens gilt als sicher. Falls Mastektomie notwendig, kann sofortiger Brustaufbau erwogen werden.

WANN SCHWANGERSCHAFT NACH MAMMAKARZINOM?

Nach 1 ½ bis 2 ½ Jahren kann bei Kinderwunsch die endokrine Therapie unterbrochen werden, aber nur, wenn keine Hochrisikokriterien vorliegen (Pagani et al. 2015).

FERTILITÄTSPROTEKTION:

2015 wurde die hormonelle Ovarien-Suppression (GnRH-Analagon) während der Chemotherapie bei jungen Frauen mit rezeptor-negativen Tumoren zur Fertilitätserhaltung dringend empfohlen (Moore et al. 2015, Pagani et al. 2015). Siehe hierzu auch die OSP-Leitlinie „Fertilitätsprotektion bei onkologischen Patientinnen“.

¹ Die endokrine Therapie wird häufig als Hormontherapie bezeichnet, obwohl es eine Anti-Hormon-Therapie ist. Daher wird auch hier dieser Begriff beibehalten.

A V.5 THERAPIESCHEMATA:

ADJUVANTE HORMONTHERAPIE:

Praemenopause:

Tamoxifen 20 mg /die nach Möglichkeit 10 Jahre lang (St. Gallen 2013; ATLAS-Studie Davies et al 2013).

Beginn so früh wie möglich, aber nicht gleichzeitig zur Chemotherapie.

Zusätzlich GnRH-Analoga bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

- Alter < 35 J.
- praemenopausal nach adjuvanter Chemotherapie
- G3
- 4 oder mehr befallene axilläre Lymphknoten
- ungünstiges Ergebnis im Multi-Gen-Test (St. Gallen 2015)

Bei Unverträglichkeit von Tamoxifen oder bei besonders hohem Risiko GnRH-Analoga oder Ovariectomie plus Exemestan möglich (Pagani et al. 2014, Francis et al. 2015).

Postmenopause:

Aromatase-Hemmer z.B. Anastrozol 1mg tgl. oder Letrozol 2,5mg tgl. für 5 Jahre (ATAC 2002) (bei lobulärem Ca. und bei Hochrisiko bevorzugt Aromatasehemmer, St. Gallen 2013, Goldhirsch et al., und 2015, Coates et al.) oder Tamoxifen 20mg tgl. Nach St. Gallen 2011 können Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall nur Tamoxifen erhalten oder nach 3 Jahren auf Aromatasehemmer wechseln. Entscheidend ist die Verträglichkeit. Hochrisikopatientinnen, die mit Aromataseinhibitoren beginnen, können nach 2 Jahren auf Tamoxifen wechseln. N+-Patientinnen können Aromataseinhibitoren auch länger als 5 Jahre bekommen (St. Gallen 2013).

Für Aromatase-Hemmer-Behandlung muss die Patientin sicher postmenopausal sein. Dazu muss bei perimenopausalen Frauen FSH mehrfach bestimmt werden.

Gesamtdauer der adjuvanten endokrinen Therapie: mindestens 5 Jahre. Bei axillärem Lymphknotenbefall, G3 oder hohem Ki 67 nach Möglichkeit 10 Jahre, davon insgesamt maximal 5 Jahre Aromataseinhibitor. Dasselbe gilt für praemenopausale Patientinnen, die unter Tamoxifen postmenopausal wurden.

Falls Aromatase-Hemmer gegeben werden, werden zur Vermeidung der Osteoporose Calcium und Vitamin D, bei Osteoporose Bisphosphonate empfohlen. (Scheidt-Nave, et al. 2003).

ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE:

Standard:

AC-Taxol: 4 x AC, gefolgt von 12 x Taxol 80 mg/m² wöchentlich²
oder 4 x Docetaxel alle 3 Wochen 100mg/m²

A Adriamycin	60 mg/m ²	i. v.	d ₁
C Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i. v.	d ₁

oder

EC-Schema: 6 Zyklen, alle 3 Wochen

E Epirubicin	90 mg/ m ²	i. v.	d ₁
C Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i. v.	d ₁

Alternativen:

- FEC „french“:

Epirubicin	100 mg/m ²	i. v.	d ₁
<u>bzw. FAC</u>			
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i. v.	d ₁
Fluorouracil	500 mg/m ²	i. v.	d ₁
Wiederholung	d ₂₁	6 – 8 x	

bzw.

Doxorubicin	63 mg/m ²	i. v.	d ₁
<u>anstelle</u> von Epirubicin	100 mg/m ²		

(63mg/m² Doxorubicin und 100mg/m² Epirubicin sind wirkungsäquivalent)

- PACS-1:

Fluorouracil	500mg/m ²	iv	d ₁
--------------	----------------------	----	----------------

FE100C-Doc:

Epirubicin	100 mg/m ²	i. v.	d ₁
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i. v.	d ₁
Wiederholung	d ₂₁	3x	

danach

Docetaxel	100 mg/m ²	i. v.	d ₁
Wiederholung	d ₂₁	3x	

bzw. FA66C-Doc

jeweils Doxorubicin 66mg/m² anstelle von Epirubicin 100mg/m²

- TAC:

Docetaxel	75 mg/m ²	i. v..	d ₁
Doxorubicin	50 mg/m ²	i. v.	d ₁
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i. v.	d ₁

(Prämedikation Dexamethason 2 x 8 mg/d, 3 Tage)

Wiederholung	d ₂₁	6 x	
--------------	-----------------	-----	--

-ETC:

Epirubicin	150 mg/m ²	i. v.	d ₁
Paclitaxel	225 mg/m ²	i. v.	d ₁
Cyclophosphamid	2500 mg/m ²	i. v.	d ₁

² wöchentliche Paclitaxelgabe ist wirksamer als 3-wöchentliche

3 x alle 2 Wochen, jeweils mit G-CSF Tag 3 – 10
oder

Pegfilgrastim 6mg 24h nach Chemotherapie
(Praemedikation Paclitaxel wie üblich)

z.B. wenn mehr als 4 axilläre Lymphknoten befallen sind

Bei BRCA-Mutation kann evtl. eine Platin-haltige Chemotherapie von Vorteil sein (Tutt et al. 2015, Sikov et al. 2015, von Minckwitz et al. 2014, St. Gallen2015: Coates et al)

Bei Her- 2- positivem CA im Stadium I (T1b und T1c) genügt Paclitaxel plus Trastuzumab (Tolaney et al. 2015)

Nab-Paclitaxel verbessert die pCR-Rate im Vergleich zu Paclitaxel (Loibl et al. 2015)

Nach NSABP B-15 Studie ähnlich wirksam wie 4 x AC:

– 6 Serien CMF (Bonadonna et al. 1995; Goldhirsch et al. 1998) (= CMF klassisch)

C Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 - 14
M Methotrexat	40 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 8
F 5-Fluorouracil	600 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 8

Wiederholung ab Tag 29

Ist möglich, wenn bei Luminal-A-like- Tumoren eine Chemotherapie notwendig wird (Risiken s.o) (Coates et al. 2015)

Alternative zur oralen Cyclophosphamidgabe: (z. B. bei Unverträglichkeit der Cyc-Tabletten)

C Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i.v.	Tag 1 + 8
--------------------------	-----------------------	------	-----------

Die Behandlung sollte sofort nach Abschluss der Wundheilung, spätestens jedoch innerhalb von 4 (ausnahmsweise 6) Wochen nach der definitiven Operation begonnen werden.

Zur Berechnung der Körperoberfläche wird das Istgewicht zugrunde gelegt, maximal jedoch 2 m²

Der Einsatz von Wachstumsfaktoren ist in der Regel nicht erforderlich. Er soll erwogen werden, wenn Leukozyten < 1000/ul. Individuelle Unverträglichkeiten (Dihydropyrimidindesoxyhydrogenase-Mangel) sind zu berücksichtigen.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN):

In der Regel 6 mg/kg 90' Infusion alle 3 Wo.
(1. Dosis 8mg/kg)

Bei schlechter Verträglichkeit 2 mg/kg 30-60' Infusion wöchentlich.
(1. Dosis 4mg/kg)

Alternative: 600 mg Herceptin° s.c. alle 3 Wo.

Vor Beginn der Therapie klinische Untersuchung und Echokardiogramm.
Während der Behandlung sollte wöchentlich auf klinische Zeichen der Herz-

insuffizienz (Pulsrate, Gewicht) geachtet werden und alle 3 Monate eine Bestimmung der Auswurffraktion erfolgen. Auswurffraktion < 54 stellt eine Kontraindikation dar (Rastogi 2007).

A VI. KONTROLLUNTERSUCHUNGEN

A VI.1 Während der Durchführung der adjuvanten Chemotherapie muss das Blutbild (Leukozyten, Hb, Thrombozyten) vor jedem Therapiestoß und dazwischen möglichst wöchentlich kontrolliert werden, eine Kontrolle von Enzymstatus und Nierenfunktion sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen.

A VI.2 Nachsorge

Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine frühzeitige Behandlung occulter asymptomatischer Tumorrezidive an inneren Organen und im Skelett die Prognose verbessern kann (Roselli/Givio/Heidemann et al.; OSP Stuttgart/Meisner 2004; Bornhak et al DMW 2012). Die Nachsorge erfolgt deshalb symptomorientiert.

Seit 01.03.2007 sollen alle Frauen, soweit möglich, im Rahmen des Programms NSL plus DMP behandelt werden.

Sollte das nicht möglich sein (z. B. Privatversicherte) oder abgelehnt werden, erfolgt die Nachsorge symptomorientiert nach der OSP-Leitlinie, die im Wesentlichen auch der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft entspricht (Meisner 2004 (vgl. auch Bornhak et al 2007)):

Anamnese-Erhebung und sorgfältige klinische Untersuchung werden alle 3 Monate, nach 3-jähriger Rezidivfreiheit alle 6 Monate und nach 5-jähriger Rezidivfreiheit alle 12 Monate durchgeführt. Die apparative Diagnostik wird nur zur weiteren Abklärung von Beschwerden oder pathologischen Befunden eingesetzt. Ausnahme: Die Mammographie der erhaltenen Brust erfolgt in den ersten 3 Jahren halbjährlich, die Mammographie der kontralateralen Brust jährlich. Bei unklaren Befunden ist das Intervall zu verkürzen bzw. sind ergänzende Methoden in Erwägung zu ziehen.

Nachsorgeleitfaden: siehe Anhang

A VI.3 Antikonzeption oder Hormonersatztherapie bei ausgeprägten klimakterischen Beschwerden sind möglich nach Aufklärung der Patientin über die Risiken (strenge Indikationsstellung und besonders sorgfältige Diskussion).

Bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen sollte eine Kontrazeption durchgeführt werden. Hierbei sind Ovulationshemmer wegen der Unsicherheit der proliferativen Wirkung auf den Tumor kontraindiziert. Die Kontrazeption sollte mittels der Spirale oder bei abgeschlossener Familienplanung auch durch Sterilisation erfolgen.

B. THERAPIE DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS

Bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms ist die Palliation und die Erhaltung der Lebensqualität gegenüber der Toxizität abzuwägen.

Die Intensität der Behandlung richtet sich nach den individuell bestimmten Prognose-Kriterien (s. Anhang). Wenn immer möglich (ER+ oder PR+ oder bei fehlendem Rezeptorbefund, langes krankheitsfreies Intervall) sollte mit einer endokrinen Therapie begonnen werden (s. u.)

Derzeit wird empfohlen (St. Gallen 2013) bei Auftreten eines Rezidivs eine neue Histologie zu gewinnen (Hormon-Rezeptoren, Her2neu, EGFR ...)

B I. PROGNOSE - KRITERIEN

s. Anhang 2

B II. THERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT GÜNSTIGER PROGNOSE

B II.1 HORMONTHERAPIE

Praemenopausal: Tamoxifen 20mg/Tag als Standard

Bei unerwünschten Nebenwirkungen (Ovarialzysten oder Blutungen) zusätzlich GNRH Analoga.

Bei Kontraindikationen für Tamoxifen oder Unverträglichkeit, - in Analogie zur postmenopausalen Patientin – Aromatasehemmer. In diesem Fall immer Kombination mit GNRH-Analoga.

Bei Progression unter Tamoxifen in der metastasierten Situation Vorgehen analog zur postmenopausalen Patientin (s.u.), wobei immer mit GNRH zu kombinieren ist.

Postmenopausal: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) als Standard

Bei Progression erfolgt jeweils – sofern ein Ansprechen auf die endokrine Therapie vorlag oder wahrscheinlich ist – die Umstellung auf eine andere endokrine Substanz:

Sequenzen, die bei PD möglich sind:

Umstellung auf steroidalen Aromatasehemmer (Exemestane) ± Everolimus (Afinitor®)

Umstellung auf Tamoxifen (sofern die letzte Tamoxifen-Einnahme >12 Monate zurück liegt und nicht wegen Progression beendet wurde).

Umstellung auf Fulvestrant (insbesondere auch, wenn orale Einnahme nicht gesichert ist).

Kombination von Letrozol mit Palbociclib (CDK 4/6- Inhibitor) verbessert das Ergebnis (Finn et al.2015)

Umstellung auf Gestagene (MPA oder Megestrolacetat)

Umstellung auf palliative Mono-Chemotherapie I (falls endokrine Schiene ausgereizt ist, oder aber der Remissionsdruck zunimmt)

Medikamente und Dosierungen:

Letrozol	2,5 mg/die	p.o. (Dombernowsky et al. 1998)
Anastrozol	1 mg/die	p.o. (Buzdar et al. 1996)
Exemestan	25 mg/die	p.o. (Kaufmann et al. 2000)
Tamoxifen	20 mg/die	p.o. (EBCTCG 1998)
Toremifen	60 mg/die	
Fulvestrant	250 mg monatlich	i.m. (Robertson; 2003) (=Faslodex®)
MPA	300 mg/die	p.o. (Gallagher et al. 1987)
Megestrolacetat	160 mg/die	p.o. (Ross et al. 1982)
Everolimus (Afinitor®)	10 mg/die	p.o. (gemäß Fachinformation)

B II.2 CHEMOTHERAPIE

Bei Patientinnen mit günstiger Prognose (Zuordnung s. Anhang 2) wird eine Chemotherapie eingesetzt, wenn die Kriterien für eine palliative Therapie (initiale Metastasierung, tumorbedingte Beschwerden oder Progredienz der Erkrankung) erfüllt sind, sofern die Hormonrezeptoren negativ sind (primäre Chemotherapie) oder nach Versagen der Hormontherapie (sekundäre Chemotherapie).

Bei Patientinnen mit ungünstiger Prognose hat sich im randomisierten Vergleich zwischen Kombinations-Chemotherapie und Monotherapie mit Mitoxantron kein Unterschied für das Überleben gezeigt. (Seidmann (2003), Sledge (2003), Heidemann et al., ASCO 2000, 2004, Annals of Oncology 2003), Marschner et al. (2013))

Eine Sequenz von Monotherapien oder mäßig aggressiven Kombinationschemotherapien hat sich bewährt, jeweils Wechsel bei PD.

Die Ergebnisse der osteuropäischen Studie zum Vergleich von AT mit FAC (Jassem et al 2001) müssen zurückhaltend beurteilt werden. Der Unterschied könnte durch prognostische Ungleichheit der Gruppen bedingt sein (9% haben schlechteren ECOG-Status in der FAC-Gruppe, Lebermetastasen oder Zahl der betroffenen Systeme sind pro Gruppe nicht angegeben, insgesamt nur 33% Leber).

Nur in Einzelfällen, wenn besonders rasche Tumorverkleinerung benötigt wird, kann – unter Berücksichtigung der erheblich höheren Toxizität eine Kombinationschemotherapie von Anthrazyklin/Anthrachinon plus Docetaxel erwogen werden (s. u.) (Fossati et al 1998).

Bei Leberinsuffizienz hat sich wegen der besseren Steuerbarkeit AC in 50%iger Dosierung bewährt.

Geeignet sind

(sofern nicht adjuvant verabreicht oder nach längerer therapiefreier Zeit):

- 1) Vinorelbin 30 mg/m² Bolus wöchentlich
(Fumoleau et al 1993)
- 2) Capecitabine 2500 mg/m² p. o./die d₁₋₁₄
(verteilt auf 2 Tagesdosen)
Wiederholung d₂₁
(Mackean et al. 1998, Budman et al. 1998)

oder

Fluoro-Uracil	450 mg/m ² /die	c.i.	d ₁₋₅
Folinsäure	20 mg/m ² /die	K.i.	d ₁₋₅

(Loprinzi et al. 1989)

Wiederholung d₂₁

- 3) Gemcitabine 1000 mg/m² d_{1,8,14}
 30' i. v.
 Wiederholung d₂₈

4) Taxan nab-Paclitaxel

Für metastasiertes Mamma-Ca und „fehlgeschlagene“ Ersttherapie und Nichtanwendbarkeit von Anthrazyklinen wurde 2010 zugelassen:

Abraxane[®] = Paclitaxel-Albumin = nab-Paclitaxel

260mg/m² KI 30' iv q d21

Durch Nanopartikel-Technik soll eine Paclitaxel-Akkumulation im Tumor entstehen. Dadurch angeblich bessere Wirksamkeit bei geringerer Toxizität (Garadishar et al. 2005)

oder

Doc Docetaxel 100 mg/m² 1 h i.v. Tag 1 alle 3 Wo.

Begleitmedikation: 2 x tgl. 8 mg Dexamethason p.o. für 2 Tage, beginnend 12 h vor Docetaxel

(Ravdin et al. 1995; Valero et al. 1998)

oder (besser)

Docetaxel 35 mg/m² 1 h i. v. wöchentlich

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason i. v. vor der Docetaxel-Injektion (Burris 1998)

- 5) A Doxorubicin 40 mg/m² i.v. d₁ } alle 3 Wo.
 C Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. d₁ }
 (Dosis für metastasiertes Mamma-Ca., Heidemann et al.1993)

oder

E Epirubicin 40 mg/m² i.v. d₁ alle 3 Wo. }

C Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. d₁ }

(Dosis für metastasiertes Mamma-Ca., Heidemann et al. 1993)

(Bemerkung: im Gegensatz zur adjuvanten Situation ist in der palliativen Situation eine niedrig dosierte Anthrazyklintherapie nicht von Nachteil (Del Mastro et al 2001).

- 6) N Novantron 12 mg/m² i.v. d₁
 Wiederholung d₂₂
- 7) NDoc Mitoxantron 12 mg/m² i.v. d₁ } alle 3 Wo.
 Docetaxel 80 mg/m² i.v. d₁ }
- (Heidemann et al. 2004)
- 8) Bendamustin 120 mg/m² d_{1 und 2} 30' i. v.
 Wiederholung d₂₈

9)	C	Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p.o.	d ₁₋₁₄
	M	Methotrexat	40 mg/m ²	i.v.	d ₁₊₈
	F	5-Fluorouracil	600 mg/m ²	i.v.	d ₁₊₈
		Wiederholung	d ₂₉		

Bei Unverträglichkeit der oralen Cyclophosphamidgabe kann dieses Präparat wie folgt gegeben werden:

C	Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i.v.	d ₁₊₈ (weniger wirksam)
----------	-----------------	-----------------------	------	------------------------------------

(Jamitzky et al. 1996, Reichmann et al., 2012)

10) Carboplatin plus Docetaxel für Triple negative Tumoren oder CMF (Cheang, ASCO 2008 # 604) (Option)

11) Das Spektrum wurde kürzlich erweitert durch Eribulin = Halaven[®]

1,4mg/m² Bolus i. v. d_{1,8/21, 28/ usw.}

Der Mikro-Tubuli-Hemmer wurde zur Therapie nach Anthrazyclin und Taxan zugelassen, hat aber bei ausgedehnt vorbehandelten Patientinnen nur eine Verlängerung der mittleren Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate gezeigt (Cortes et al. 2011).

Nebenwirkungen u.a. Leukopenie, Alopezie, Neuropathie, Müdigkeit
Geringer Zusatznutzen, Jahrestherapiekosten 45.000 €.

12) Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor (=PARP-Inhibitor) für BRCA 1- u. 2-mutierte Tumoren bzw. für Triple-negative Tumoren (ER-, PR-, Her2-) sofern verfügbar. (O'Shaughnessy et al 2009, Tutt et al 2009)

Die Wahl der Therapie richtet sich jeweils auch nach den in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen.

Die Therapie wird über folgende Zeiträume durchgeführt:

- bei Erreichen einer Vollremission (CR):
2 Konsolidierungsserien, dann Therapiepause bis zur Progression (PD), dann Wiederaufnahme der Therapie mit bisherigem Schema, sofern eine längere Pause möglich war, bis CR oder PD, bei erneuter CR gleiches Vorgehen, bei PD³ Wechsel zu anderem Schema
- bei Erreichen einer partiellen Remission (PR) oder eines Krankheits-Stillstandes (NC):
Fortführen der Therapie bis PD (max. 12 Zyklen), dann Wechsel zu anderem Schema
- bei erneuter PD:
Wechsel zu anderem Schema

B II.3 ANTIKÖRPER-Therapie und Tyrosinkinase-Inhibitoren

1.) Trastuzumab (Herceptin[®]): Slamon et al (2001) zeigten einen Überlebensvorteil bei Kombination von Chemotherapie mit Herceptin bei Dreifach-Überexpression von Her2 neu.

³ Park Y H et al., J Clin Oncol 2013; 31:1732-1739

Aufgrund verschiedener randomisierter Studien ist die Substanz inzwischen für neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapie zugelassen, sofern die Her 2 neu-Überexpression oder eine Her2-Genamplifikation nachgewiesen ist, je nach Situation mit Chemotherapie, Aromatasehemmer, zweitem Her2-Rezeptor-Blocker oder auch als Monotherapie.

Wöchentlich: Erstinf. 4mg/kg/90 Min, Folgeinf. 2mg/kg/30Min
oder

dreiwöchentlich: Erstinf. 8mg/kg/90 Min, Folgeinf. 6mg/kg/90Min
oder

dreiwöchentlich subkutan 600mg (Festdosis) zugelassen für alle Indikationen bei Her 2 neu+
adjuvant: 1 Jahr lang
metastasiert: bis Progress

Es ist zu beachten, dass Herceptin bis 22 Wochen nach Therapieende im Serum nachzuweisen ist. Daher Vorsicht bei Anthracyclingabe nach Herceptin (Kardiotoxizität!!) (Cancer Future 1, 56 2002). Vierteljährlich Echokardiographie empfohlen.

2.) Pertuzumab

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem (v.a. viszeral metastasiertem) oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

1. Dosis: 840mg 60 Min i.v.

danach 420mg 30-60 Min i.v. alle 3 Wochen

Bei Kombination mit Docetaxel muss Perjeta zuerst infundiert werden.

3.) TDM 1

Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla®) second line nach Trastuzumab + Taxan 3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen.

4.) Lapatinib (Tyverb®)

Lapatinib 1500 mg p.o. tgl. 1 h vor oder 1 h nach dem Essen (Dauertherapie). Auch die duale Blockade mit Lapatinib und Trastuzumab ist zugelassen, die Dosis beträgt dann 750mg tgl.

z.B.

- in Kombination mit Capecitabine nach Versagen von Trastuzumab, Taxan und Anthrazyklin
- bei Metastasierung auch ohne Chemotherapie oder in Kombination mit Aromatasehemmer

5) Bevacizumab (Avastin®):

Bei Her2-neu-negativen Tumoren hat sich eine Erhöhung der Remissionsrate durch Zusatz von Bevacizumab zu Vinorelbin, Paclitaxel oder Docetaxel gezeigt (Miller, K.M. et al 2007), je nach Konstellation auch eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit (Miles, D. et al 2008). Bei dieser das Therapiespektrum erweiternden Substanz muss die Blutungsgefahr berücksichtigt (Dosis 5 mg/kg/qwk oder 15 mg/kg/q3wk), sowie auf Blutdruck und Niereninsuffizienz geachtet werden.

Bisher gibt es nur Daten zu Behandlung in der first line.

Bei Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren wurde das progressionsfreie Intervall nicht durch Bevacizumab verlängert (Loibl et al. (2013)).

B III. RADIOTHERAPIE DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS

Indikationen für die lokale Strahlentherapie sind:

- statikgefährdende Osteolysen
- starke Schmerzen im Bereich von Knochenmetastasen, sofern durch die systemische Therapie kein ausreichender Effekt erzielt werden kann
- Hirnmetastasen oder eine Meningeosis carcinomatosa
- lokalisierte Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen
- Lokalrezidiv in Verbindung mit anderen Maßnahmen (s.u.)

In Einzelfällen kann bei therapierefraktären schmerzhaften Knochenmetastasen eine Strontiumbehandlung durchgeführt werden.

B IV. LUNGENMETASTASENCHIRURGIE

Bei Patientinnen mit isolierten Lungenmetastasen und günstigen prognostischen Faktoren werden mit der Lungenmetastasenresektion sehr gute Langzeitergebnisse mit 5-10 Jahresüberlebensraten zwischen 30 und 50% erzielt. Dies setzt jedoch die komplette Resektion voraus.

Bei einseitigem Vorgehen oder thorakoskopischer Resektion von Metastasen sollten zwei Computertomographien innerhalb 12 Wochen mit stable disease vorliegen. Ansonsten ist das beidseitige Vorgehen mit Durchtasten beider Lungen zu fordern.

Bei solitären Herden sollte die diagnostische Sicherung und Therapie mittels videoassistierter oder offener Resektion zwingend sein, da zum einen die Ergebnisse bei Solitärmetastasen sehr gut sind und es sich in ca. 15% um Zweitkarzinome oder gutartige Veränderungen handelt (Friedel et al. 1995, 1999, 2002).

Die Rolle der lokalen Behandlung einzelner Lebermetastasen kann in ausgewählten Fällen geprüft werden.

B V. BEHANDLUNG DES ISOLIERTEN LOKALREZIDIVS

B V.1 LOKOREGIONÄRES REZIDIV

Bei Operabilität ist eine totale Resektion des Lokalrezidivs anzustreben. Ggf. muss der entstehende Hautdefekt plastisch gedeckt werden.

Eine Nachbestrahlung wird durchgeführt, sofern keine radiogene Vorbelastung besteht.

Angeraten wird eine systemische Therapie bei

- ausgedehnten, nicht resezierbaren Tumoren,
- Lymphangiosis carcinomatosa
- wiederholtem Rezidiv.

Obwohl es nicht gesichert ist, hat es sich bewährt, Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Lokalrezidiv auch bei kompletter Resektion eine Hormontherapie zu empfehlen. (s.B II.1).

Patientinnen mit ausgedehnter cutaner Metastasierung erhalten eine Hormon- oder Chemotherapie. (in Analogie zum metastasierten Mamma-Ca., vgl. B II und B III).

B V.2 LOKALREZIDIV NACH BRUSTERHALTENDEN OPERATIONEN

Nach Möglichkeit sollte eine erneute Resektion im Gesunden durchgeführt werden. Wenn nicht möglich, wird eine Ablatio durchgeführt. Eine Vorstellung beim Strahlentherapeuten ist auch dann sinnvoll, wenn bereits bestrahlt, sofern noch kein Boost erhalten. Obwohl es nicht gesichert ist, hat es sich bewährt, Patientinnen mit hormonsensitivem Lokalrezidiv auch bei kompletter Resektion eine Hormontherapie zu empfehlen.

Eine systemische Therapie wird außerdem eingeleitet bei

- nicht resezierbaren Tumoren
- Lymphangiosis carcinomatosa
- wiederholtem Rezidiv.

C

LITERATUR

Allevi, G, et al (2013)

Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer.
Br J Cancer, 108: 1587-1592

ATAC Trialists Group (2005)

Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.
Lancet 365: 60 - 62

Au-Lohrisch, C. et al (2006)

Impact on survival of time for definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.
J. Clin. Oncol. 24: 4888 – 4894

Bast, R. C. et al (2001)

2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.
J. Clin. Oncol. 19: 1865 - 1878

Bernhard, J. et al (1999)

Defining clinical benefit in postmenopausal patients with breast cancer under second-line endocrine treatment: does quality of life matter?
J. Clin. Oncol. 17: 1672 - 1679

Boeret, K. et al (2003)

Adjuvant therapy of breast cancer with doxetacel-containing combination (TAC) – a hungarian experience in the BCIRG 001 trial.
Pathology Oncology Research 9: 166 – 169

Bonnadonna, G. et al (1995)

Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up.
New Engl. J. Med. 332: 901 - 906

Bornhak, S. et al (2007)

Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study
Oncologie 30: 443 – 449

Bornhak, S. et al (2012)

Symptomorientierte Nachsorge nach Mammakarzinom im Vergleich zur intensiv-apparativen Nachsorge. Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie: Update und 10-Jahres-Überlebenszeit
DMW 42: 2142

Budman, D. R. et al (1998)

Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: Capecitabine. J. Clin. Oncol. 16: 1795 - 1802

Burstein, H. (2011)

Adjuvant chemotherapy for early stage HER2-negative breast cancer
www.uptodate.com

Burris, H. (1998)

Weekly schedules of docetaxel.
Semin. Oncol. 25, Suppl. 13: 21 - 23

Buzdar, A. et al (1996)

Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview analysis of two phase III trials.
J. Clin. Oncol. 14: 2000 - 2011

Buzzoni, R. et al. (1991)

Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three axillary lymph nodes.
J. Clin. Oncol. 9: 2134 – 2140

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

- Cheang, MCU. et al (2009)
Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.
J Natl Cancer Inst; 101:736-750
- Coates, A S et al (2015)
Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015
Ann Oncol 26: 1533-1546
- Cold, S. et al. (2006)
Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperation Group.
Br. J. Cancer 94: 938 – 939
- Coombes, R. Ch. et al. (2004)
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: 1081 – 1092
- Cooper, L. S. et al (1999)
Survival of premenopausal breast carcinoma patients in relation to menstrual cycle timing of surgery and estrogen receptor/progesteron receptor status of the primary tumor.
Cancer 86: 2053 – 2058
- Cortes, J. Et al (2011)
Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.
Lancet 377: 914-923
- Davies, C. et al (2013)
Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.
Lancet 381:805-816
- De Azambuja, E, et al (2014)
Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response.
Lancet Oncol, 15: 1137-1146
- De Laurentiis, M. et al (2008)
Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials.
J. Clin. Oncol. 26: 44-53
- Del Mastro, L. et al (2001)
Accelerated-intensified cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in multicenter randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest-Mammella Inter Gruppo Group.
J. Clin. Oncol. 19: 2213 – 2221
- Dengel, LT, et al (2014)
Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy.
Ann Surg Oncol 21: 22-27
- DIMDI (Hrsg.)
ICD-10-GM Version 2004
10. Revision, Band I S 95, 104, 105, 115-116
- Dombernowsky, P. et al. (1998)
Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate.
J. Clin. Oncol. 16: 453 - 461
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (1998)
Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials.
Lancet 351: 1451 - 1467

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

EBCTCG (2005)

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials.

Lancet 365: 1687-1717

EBCTCG (2006)

Metaanalysis unpublished

Finn, RS, et al (2015)

The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer.

Lance Oncol 16: 25-35

Fisher, B. et al. (1990)

Two month of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Breast and Bowel Project B-15.

J. Clin. Oncol. 8: 1413 - 1496.

Fossati, R. et al (1998)

Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31.510 women.

J. Clin. Oncol.16: 3439

French Adjuvant Study group (2001)

Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.

J. Clin. Oncol. 19: 602 – 611

Francis, PA et al (2015)

Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer.

N. Engl J Med, 372: 436-446

Friedel, G. et al. (1995)

Ergebnisse der Resektion von Lungenmetastasen des Mammakarzinoms unter der Berücksichtigung prognostischer Kriterien.

Langenbecks Arch. Chir. Suppl. II: 305 - 308

Friedel, G. et al. (1999)

Resektion von Lungenmetastasen. Langzeitresultate prognostischer Faktoren auf der Basis von 5206 Fällen - The International Registry of Lung Metastases.

Zentralbl. Chir. 124: 96 - 103

Friedel, G. et al (2002)

Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases.

Europ. J. Cardio-thoracic Surgery 22: 335 – 344

Fumoleau, P. et al. (1993)

Phase III trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy.

J. Clin. Oncol. 11: 1245 - 1252

Gallagher, C. et al (1987)

High dose versus low dose medroxyprogesterone acetate: a randomized trial in advanced breast cancer.

Europ. J. Cancer Clin. Oncol. 23: 1895 – 1900

Giuliano, AE. et al (2011)

Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis

JAMA 2011; 305: 569 -575

GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial.

J. Am. Med. Ass. 1994; 271: 1587-1592

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

- Goldhirsch, A. et al. (1998)
Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dose and schedule may make a difference.
J. Clin. Oncol. 16: 1358 - 1362
- Goldhirsch, A. et al. (2003)
Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.
J. Clin. Oncol. 21: 3357 - 3365
- Goldhirsch, A. et al. (2007)
Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.
Annals Oncol. 18: 1133 – 1144
- Goldhirsch, A. et al (2009)
Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009.
Annals Oncol. 20(8): 1289 - 1290
- Goldhirsch, A. et al (2011)
Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011
Annals Oncol. Aug 22 (8), 36-47. Epub 2011
- Goss, E. 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: 1793 – 1802
- Goldhirsch, A. et al (2013)
Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013
Annals of Oncol. 24(9): 2206–2223
- Goldhirsch, A. et al (2013)
2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial
Lancet 382:1021-8
- Gradishar, W.J. et al (2005)
Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer
J.Clin.Oncol.23: 7794-7803
- Harvey, J. M. et al. (1999)
Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.
J. Clin. Oncol. 17, 1474 - 1481
- Hayes, D.F. et al (2007)
Her2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer.
N.Engl.J.Med.357:1496 – 1506
- Heidemann, E. et al. (1993)
Prognostic subgroups: the key factor for treatment outcome in metastatic breast cancer.
Onkologie 16: 344 - 353
- Heidemann, E. et al. (2000)
First line monochemotherapy with mitoxantrone versus combination with fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in high-risk metastatic breast cancer: a prospective randomized multicenter clinical trial.
Onkologie 23: 54 - 59
- Heidemann, E. et al. (2003)
Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial.
Annals Oncol. 13, 1717 – 1720

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

- Heidemann, E. et al (2004)
Mitoxantrone plus docetaxel vs single agent mitoxantrone in metastatic breast cancer: Results of a multicenter randomized trial.
Proc. Amer. Soc. Clin. Onc. 23: 637
- Höfken, K. et al. (1990)
Aromatase inhibition with 4-hydroxyandrostenedione in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer: a phase II study.
J. Clin. Oncol. 8: 875 – 880
- Huang et al. (2006)
Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66 (2):352-357
- Hughes, K. S. et al (1999)
Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma.
Cancer 86 Suppl., 2502 - 2516
- Jakesz, R. et al. (2005)
Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial.
Lancet 366: 455 – 462
- Jamitzky, R. et al. (1996)
Thirdline chemotherapy with bendamustin for metastatic breast cancer – A prospective pilot study.
Eur. J. Cancer 32A (Suppl.2, 47)
- Jassem J. et al. (2001)
Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial.
J. Clin. Oncol. 19: 1707 - 1715
- Kaufmann, M. et al. (2000)
Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial.
J. Clin. Oncol. 18: 1399 - 1411
- Kreienberg, R. et al. (2006)
Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft: Primäre Mammakarzinome.
In: Garbe, C. et al. (Hrsg.): Zuckschwerdt München
- Kreienberg, R. et al. (2008)
S3-Leitlinie
www.krebsgesellschaft.de
- Loibl, S. et al. (2013) Annals of Oncol.; 1851
- Loprinzi C. L. et al. (1989)
5-Fluorouracil with leucovorin in breast cancer.
Cancer 63: 1045 - 1047
- Mackean, M. J. et al. (1998)
A phase I and pharmacologic study of intermittent twice daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer.
J. Clin. Oncol. 16: 2977 - 2985
- Marschner et al. (2013) Onkologie
- Meisner (2004)
Deutscher Krebskongress 2004
- Miles D. et al (2008)
Proc.Amer.Soc.Clin.Oncol. Abstr. 1011
- Miller, K.M. et al (2007)
Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer
N.Engl J Med 357: 2666 – 2676

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

- v. Minckwitz, G, et al. (2013)
Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer
J Clin Oncol. 31: 3623 – 3630
- v. Minckwitz, G, et al (2014)
Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer.
Lancet Oncol, 15: 747-756
- Moore, HCF, et al (2015)
Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy.
N Engl J Med, 372: 923-932
- Nielsen H. M. et al. (2006)
Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the danish breast cancer cooperative group DBCG 82 b and c randomized studies.
J Clin Oncol. 24: 2268 - 2275
- O Shaughnessy, J. et al (2009)
Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase -1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial.
J.Clin.Oncol 27 suppl., Abstr.3
und außerdem: Fong, P.et al (2009)N:Engl.f.Med. 361, 123-134
- Overgaard, M. et al (1997)
Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.
N. Engl. J. Med. 337, 949 - 955.
- Pagani, O. et al (2014)
Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer.
N Engl J Med, 371: 107-446
- Pagani, O. et al (2015)
Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies?
Breast, 24: 201-207
- Park, C. C. et al. (2000)
Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrence.
J. Clin. Oncol. 18: 1668 - 1675
- Prat, A. et al (2013)
Prognostic significance of progesterone receptor–positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer
J. Clin. Oncol. 31: 203-209
- Rastogi, P. et al. (2007)
ASCO Abstr. # LBA 513
- Ravdin, P. M. et al. (1995)
Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer.
J. Clin. Oncol. 13: 2879 – 2885
- Reichmann, U. et al. (2002)
Bendamustin is a safe and effective treatment option for pretreated patients with metastatic breast cancer: Results of a phase II study.
J Cancer Res Clin Oncol 2002;128 Suppl 1,263
- Remmele, W. et al. (1987)
Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe.
Pathologe 8: 138 - 140
- Robertson, JFR (2003)
Cancer 98: 229-238

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

- Ross, M. B. et al. (1982)
Treatment of advanced breast cancer with megestrol acetate after therapy with tamoxifen.
Cancer 49: 413 - 417.
- Roselli Del Turco, M. et al. (1994)
Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial.
J. Am. Med. An. 271:1593 – 1597
- Sauer, R. et al. (2001)
Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse
Strahlenther. Onkol. 1: 1 – 9
- Scheidt-Nave, C. et al (2003)
DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. In: Pfeilschifter, J. (Hrsg.)
Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose.
Hans Huber Verlag Bern: 12 – 40
- Schrag, D. et al. (1997)
Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among
women with BRCA1 or BRCA2 mutations.
N. Engl. J. Med. 336: 1465 - 1471
- Seidman, A. D. (2003)
a) Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. Sem. Oncol. 30: 6 – 10
b) Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: Therapeutic nihilism or realism?
J. Clin. Oncol. 21: 577 – 579
- Shannon, C. et al. (2003)
Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival?
J. Clin. Oncol. 21: 3792 – 3797
- Sikov, WM, et al (2015)
Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel fol-
lowed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in
stage II to III triple-negative breast cancer.
J Clin Oncol, 33: 13-21
- Silverstein, M. J. (2003)
The University of Southern California van Nuys prognostic index for the ductal carcinoma in situ of the
breast.
Am J. Surg. 186: 337- 343
- Slamon, D. J. et al. (2001)
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer.
N. Engl. J. Med. 344: 783 - 792
- Sledge, G. W. et al (2003)
Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line
chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup Trial (E 1193). J. Clin. Oncol. 21: 588 – 592
- SUPREMO – Trial BIG 2–04: an MRC phase III randomised trial to assess the role of adjuvant chest
wall irradiation in 'intermediate risk' operable breast cancer following mastectomy
i.kunkler@ed.ac.uk
- Tutt, A. et al (2009)
Phase II, trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BCRA – deficient advanced breast cancer.
J. Clin.Oncol. 27 suppl., CRA 501
- Tolaney, SM, et al (2015)
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med, 372:134-141
- Tutt, A, et al (2014)
A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic
or recurrent locally advanced triple negative or BRCA 1/2 breast cancer CRUK/07/012.
Cancer Res Suppl 75: S3-01
- Valero, V. et al. (1998)
A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer.
J. Clin. Oncol. 16: 3362 - 3368

Leitlinie „Mammakarzinom“ 2015

Whelan, T. J. et al (2010)

Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.
N. Engl. J. Med. 362:513-520

Wils, J. A. et al. (1999)

Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive postmenopausal patients with breast cancer: a randomized trial of the international collaborative cancer group.
J. Clin. Oncol. 17: 1988 - 1998

Wittekind, Ch. et al. (Hrsg.) (2010)

TNM Klassifikation maligner Tumoren
7. Auflage, Springer Berlin, 169 - 180

AUTOREN DER AKTUALISIERUNG 2013/14

Beldermann
Bornhak
Bucher
Buss-Steidle
Gerteis
Hehr
Heidemann
Hoffmann
Kuhn
Marini
Messmer
Mayer-Eichberger
Ott
Oustrata
Perl
Schupp
Sauer
Wagner
Weiler
Welker

Frühere Koautoren:

Bosse
Denzlinger
Friedel
Fritz, Markus
Fritz, Peter
Gaedke
Greulich
Hering
Höring
Karck
Kühn
Metzger
Mück
Schmidt
Schmitt
Schumacher
Schwinger
Simon
Springer
Stehle

D ANHANG

ANHANG 1

Sonderfall Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

(heute: Lobuläre Neoplasie = LIN)

Wird eine klassische Lobuläre Neoplasie im Rahmen des Mammographie-Screenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Meist handelt es sich bei der LN um einen Zufallsbefund, der mit einer anderen mammographisch auffälligen Läsion zusammentrifft. Es ist interdisziplinär zu diskutieren, ob die mammographisch auffällige Läsion in der Stanz- oder Vakuumbiopsie enthalten ist. Wenn dies nicht der Fall ist, ist eine weitere histologische Abklärung, u. a. durch diagnostische Exzision, notwendig (Amendoeira, I 2006c). Ansonsten kann nach derzeitigem Kenntnisstand auf eine Operation verzichtet werden, wenn nicht wegen des Vorliegens anderer Veränderungen eine OP-Indikation besteht.

Axillarevision: ist nicht indiziert

Strahlentherapie: nicht indiziert

Carcinoma ductale in situ (DCIS)

(heute: neoplastische intraductale Läsion oder ductale intraepitheliale Neoplasie =DIN)

Auch hier werden kontroverse Diskussionen geführt. Wegen des hohen Lokalrezidivrisikos (15 - 20% in 10 Jahren, davon die Hälfte invasiv) wird die Mastektomie als die sicherste Option empfohlen, wenn eine lokalextensive Läsion diagnostiziert wird. Wenn es sich um eine kleine Läsion mit adäquater Resektion handelt, kann auch brusterhaltend vorgegangen werden. Über die adäquaten Ränder gibt es keine etablierte Definition. Wichtig ist auf jeden Fall, dass der Tumor den Schnittrand nicht erreicht. Tumorfremie Drüsenstrukturen sollten zwischen dem Tumor und dem Schnittrand erkennbar sein. Ein Sicherheitsabstand in Zentimetern wird nicht gefordert.

Axillarevision: nicht notwendig

Wenn der Patientin die Erhaltung der Brust wichtiger ist als die Reduktion des Rezidivrisikos, kann - nach entsprechender Aufklärung - auch bei extensiveren Läsionen eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Die Patientin muss dann aber wissen, dass die hierdurch bedingte Mortalität 3 - 5% beträgt.

Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation: wird empfohlen.

Vorgehen bei DCIS: Konsensus Stuttgarter Operateure und Pathologen 2007
Diese Einteilung ist nicht mehr aktuell, kann aber in einzelnen Fällen noch hilfreich sein

Senologie 2007 DEGRO 2007 bei brusterhaltender Therapie immer adjuvante Radiotherapie der Mamma empfehlen

Mindestforderungen sind

- Angabe des Resektionsrandes in Millimeter
- Eindeutige Markierung des Tumorpräparates zur räumlichen Orientierung durch Fäden, Aufspannen auf Folie etc.

University of Southern California/Van-Nuys prognostischer Index (USC/VNPI)
 (Silverstein MJ 2003)

Scorewert	1	2	3
Größe	≤ 15 mm	16 – 40 mm	≥ 41 mm
Abstand vom Resektionsrand	≥ 10 mm	1 – 9 mm	< 1 mm
Path. Klassifikation	non high grade ohne Nekrosen	non high grade mit Nekrosen	high grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40 - 60	< 40

VNPI= Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation + Alter)

VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung
4 – 6	niedrig	Exzision
7 – 9	intermediär	Exzision und Bestrahlung
10 – 12	hoch	subkutane Mastektomie

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

Van-Nuys-Klassifikation des DCIS (Silverstein, MJ et al. 1995)

Gruppe	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	non high grade	-
Van-Nuys-Gruppe II	non high grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	high grade	-/+

Bei Vorliegen verschiedener Grade innerhalb eines DCIS bestimmt die höchste Kategorie über die abschließende Einstufung in dem jeweils angewandten Grading-schema.

Summe 3-4: Alleinige BET. Radiotherapie ohne Effekt für die lokale Tumorkontrolle.

Summe 5-7: BET mit Radiotherapie.

Summe 8-9: Mastektomie

Voraussetzungen für dieses Vorgehen sind:

1. Operation entsprechend der Anatomie
2. Aufarbeitung mit Markierungen des Präparates und Serienschnitten

Von diesem Standardvorgehen mit brusterhaltender Therapie ausgenommen sind:
junge Patientinnen (≤ 35 J) mit extensiver intraduktaler Komponente

oder

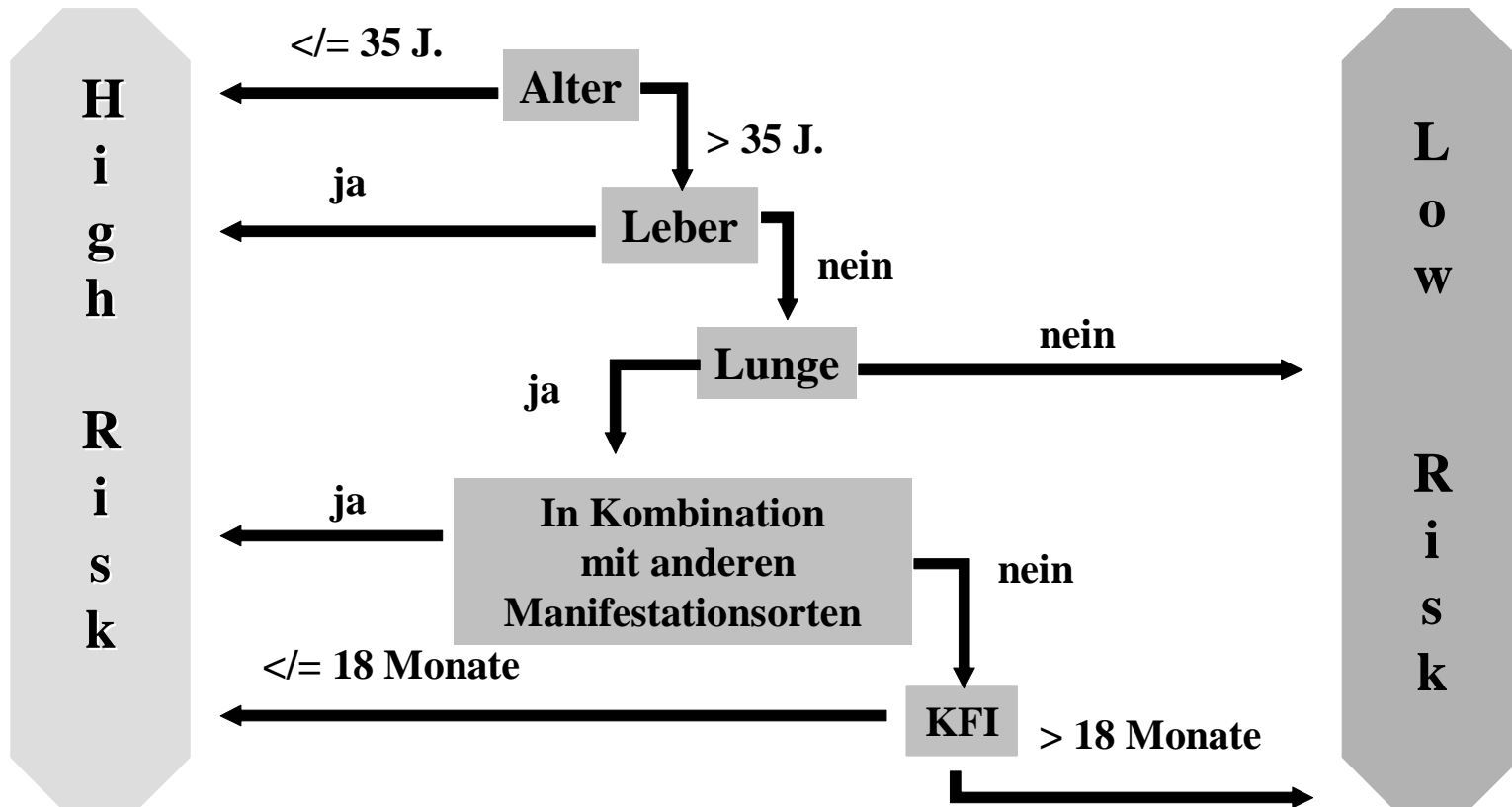
Comedokarzinom

oder

G3

Mit ihnen ist eine individuelle Absprache notwendig unter dem Aspekt, dass 50% der Rezidive invasiv sind (AGO-Leitlinie).

Risiko-Entscheidungsweg des metastasierten Mammakarzinoms ABC Risk Flow Sheet



*) Advanced Breast Cancer, Heidemann/Schrüffer, 1992 (Heidemann et al. 1993)

Anhang 3

Skalen für den Allgemeinzustand

	Karnofsky Index		ECOG Zubrod/WHO AJCC
100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	Volle Aktivität, normales Leben möglich
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	1	Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschweflerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40%	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege	3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt; mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/Sessel); Pflege/Hilfe notwendig
30%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig		
20%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie erforderlich	4	Bettlägerig und völlig pflegebedürftig
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort		
0%	Patient ist tot		

Genetische Beratung und Diagnostik beim Mammakarzinom

Wann ist eine genetische Beratung anzuraten?

1. Eine genetische Beratung sollte angeboten werden, wenn die Indikation für die genetische Untersuchung der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 gegeben ist.

Indikation zur BRCA1 und BRCA2 – Untersuchung:

Alter <35 Jahre

oder

Alter <40 Jahre und Triple-negatives Karzinom

oder

Indikationen zur genetischen Untersuchung der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 aufgrund der Familienkonstellation

Anzahl Mammakarzinome	Anzahl Ovarialkarzinome	Erkrankungsalter
1	-	< 35 Jahre
2	-	eine < 50 Jahre
3	-	altersunabhängig
1	1	altersunabhängig
-	2	altersunabhängig

Cave: Die Kriterien beinhalten die Anzahl der Tumorerkrankungen und nicht die Anzahl der Tumorbetroffenen: bilaterale Brustkrebserkrankungen entsprechen zwei Brustkrebserkrankungen! Die betroffenen Familienmitglieder müssen einem gemeinsamen Familienzweig angehören.

Anzahl Mammakarzinome Mann	Anzahl Mamma- oder Ovarialkarzinome Frau	Erkrankungsalter
1	1	altersunabhängig

Erläuterung:


Die Indikation für die genetische Untersuchung der Brustkrebsgene ist über eine zu erwartende „Mutationsfinderate“ von >10% definiert. Diese ist in o.g. Familienkonstellationen gegeben. Die genetische Untersuchung sollte in der Familie – wenn möglich - zunächst an einer Tumorerkrankten erfolgen, um zu prüfen, ob die Brustkrebserkrankungen auf eine Mutation in den Brustkrebsgenen zurückgeführt werden können. Ist dies der Fall, kann sicher unterschieden werden, welche Familienmitglieder Anlageträger und Nichtanlageträger der Tumorveranlagung sind. Ein unauffälliges Ergebnis bei einer Nichterkrankten bedeutet nur dann ein geringes Erkrankungsrisiko, wenn zuvor gezeigt werden konnte, dass die familiären Tumorerkrankungen auf eine Mutation in den Brustkrebsgenen zurückgeführt werden konnte. Aus diesem Grund kann die genetische Untersuchung von Patienten, für die selbst kein präventiver Nutzen ableitbar ist, für weitere Familienmitglieder wichtig sein.

2. Eine genetische Beratung kann bei jeder Patientin angeboten werden, um das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs (Erkrankungsrisiko bis zum 80.Lj) und die sich daraus ergebenden Früherkennungsempfehlungen zu ermitteln.


Früherkennungsempfehlungen in Abhängigkeit vom absoluten Lebenszeitrisiko:

Absolutes Erkrankungsrisiko bis zum 80. LJ	Risiko-Bezeichnung	Früherkennungsempfehlung
< 15%	Geringe Risikoerhöhung	Regelvorsorge 50. – 69. LJ zweijährlich: -Mammographie
15 – 30 %	Moderate Risikoerhöhung	Ab 40. LJ bzw. 5 Jahre vor der jüngsten Erkrankung in der Familie jährlich: -Mammographie -Mammasonographie
> 30%	Hochrisiko	Ab 25. LJ jährlich: -Kernspin (bis 55. LJ) -Mammasonographie Ab 30. LJ jährlich: -Mammographie

Nachsorgebogen A

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Krankenkasse</p> <p>Name, Vorname der Versicherten: _____</p> <p style="text-align: right;">geb. am: _____</p> <p>Kassen-Nr.: _____ Versicherungs-Nr.: _____ Status: _____</p> <p>Vertragsart-Nr.: _____ VK gültig bis: _____ Datum: _____</p> </div>	<p>Nachsorgeleitstelle Rosenbergstr. 38 70176 Stuttgart Tel.: 0711/991-3514 Fax: 0711/991-4299</p>	 <p>OSP Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart</p>
<h2 style="margin: 0;">Nachsorgebogen A</h2>		
<p>Anamnese</p> <p>AZ/WHO-Grad <input type="checkbox"/> (0) Normale körperliche Aktivität <input type="checkbox"/> (3) pflegebedürftig, > 50 % bettlägerig <input type="checkbox"/> (1) ambulant mit Beschwerden, nicht bettlägerig <input type="checkbox"/> (4) voll pflegebedürftig, bettlägerig <input type="checkbox"/> (2) versorgt sich selbst, < 50 % bettlägerig <input type="checkbox"/> (x) nicht bekannt</p> <p>Schmerzen <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Husten <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Atemnot <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Übelkeit <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Sehstörungen <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Schwäche/Müdigkeit <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>neurolog. Auffälligkeiten <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Zufriedenheit mit dem kosmetischen OP-Ergebnis: <input type="checkbox"/> sehr zufrieden <input type="checkbox"/> zufrieden <input type="checkbox"/> mäßig zufrieden <input type="checkbox"/> unzufrieden</p> <p>Sonstiges: _____</p>		
<p>Klinische Untersuchung</p> <p>Gesamtaspekt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Mamma rechts <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Mamma links <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Thoraxwand <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Lymphknotenregionen <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Axillae <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Arm der op. Seite <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Abdomen <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Lunge <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Skelett <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund/seit: _____</p> <p>Sonstiges: _____</p>		
<p>Apparative Untersuchungen</p> <p>Mammografie <i>(betroffene Brust in den ersten 3 Jahren halbjährlich, dann jährlich, kontralaterale Brust jährlich)</i></p> <p>Betroffene Mamma <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Kontralaterale Mamma <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Mammasonografie</p> <p>Betroffene Mamma <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Kontralaterale Mamma <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Zusätzliche durchgeführte Untersuchungen <i>(nur bei Symptomen)</i></p> <p>Leber/Abd.sonografie <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Röntgen-Thorax <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Knochenszintigramm <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Labor <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Andere _____ <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Befund _____</p> <p>Begründung für Zusatzuntersuchungen: _____</p> <p>Die Untersuchung fand statt am: _____</p>		
<p>gültig ab 01/2007</p>		<p>Datum/Stampel/Unterschrift</p>

Nachsorgebogen B

<p>Krankenkasse</p> <p>Name, Vorname der Versicherten _____ geb. am _____</p> <p>Kassen-Nr.: _____ Versicherten-Nr.: _____ Status _____</p> <p>Vertragszeit-Nr.: _____ VK gültig bis _____ Datum _____</p>	<p>Nachsorgeleitstelle Rosenbergstr. 38 70176 Stuttgart Tel.: 0711/991-3514 Fax: 0711/991-4299</p>	 <p>OSP Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart</p>																				
<h2>Nachsorgebogen B</h2>																						
<p>Tumorthherapie seit der letzten uns bekannten Untersuchung am: _____</p> <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 30%;">Hormontherapie</td><td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> nein</td><td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> ja</td><td style="width: 50%;"></td></tr><tr><td>Bestrahlung</td><td><input type="checkbox"/> nein</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td>Datum: _____, Ort: _____</td></tr><tr><td>Chemotherapie</td><td><input type="checkbox"/> nein</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td>Datum: _____, Ort: _____</td></tr><tr><td>Operation</td><td><input type="checkbox"/> nein</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td>Datum: _____, Ort: _____</td></tr><tr><td>andere Therapie</td><td><input type="checkbox"/> nein</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td>Datum: _____, Ort: _____</td></tr></table>			Hormontherapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		Bestrahlung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____	Chemotherapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____	Operation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____	andere Therapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____
Hormontherapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja																				
Bestrahlung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____																			
Chemotherapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____																			
Operation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____																			
andere Therapie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Datum: _____, Ort: _____																			
<p>Tumorgeschehen</p> <p>Neu aufgetretenes Rezidiv seit der letzten Untersuchung:</p> <p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</p> <p><i>wenn ja:</i></p> <p><input type="checkbox"/> lokoregionäres Rezidiv Datum: _____</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Intramammär <input type="checkbox"/> Thoraxwand <input type="checkbox"/> Axilla</p> <p><input type="checkbox"/> kontralateraler Brustkrebs Datum: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fernmetastasen Datum: _____</p> <p style="margin-left: 40px;">Lokalisation: _____</p>																						
<p>Bekanntes Rezidiv/Zweitmalignom/Fernmetastasen:</p> <p><input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> progredient</p>																						
<p>Bemerkungen:</p> <hr/> <p>Die Untersuchung fand statt am:</p>																						
<p><small>Datum/Stempel/Unterschrift</small></p>																						

gültig ab 01/2007

Nachsorgeleitfaden:

Nachsorgeuntersuchung	1. Jahr Monate				2. Jahr Monate				3. Jahr Monate				4. Jahre Monate		5. Jahre Monate	
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Körperliche Untersuchung **	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mammographie:																
betroffene Brust		x		x		x		x		x		x		x		x
kontralaterale Brust				x				x				x				x
Mammasonographie:																
betroffene Brust		x		x		x		x		x		x		x		x
kontralaterale Brust ***																
Mamma-NMR: ****																

*** nur bei Unklarheiten oder bei dichter Brust **** nur bei Unklarheiten oder bei familiärer Hochrisiko-Situation

*Anamnese:	
>	Etwas Auffälliges bemerkt?
>	Rückenschmerzen
>	sonstige Schmerzen
>	Husten
>	Atemnot
>	Übelkeit
>	Müdigkeit
>	Appetit
>	Gewichtsabnahme
>	Sehstörung
>	Missempfindungen oder Schwäche in Armen oder Beinen
>	Stauungsgefühl in einem Arm
>	Hitzewallungen
>	Seelisches Befinden
>	Wird Brustrekonstruktion gewünscht?
>	Partnerprobleme
>	Medikamente
>	Welche Untersuchungen wurden in jüngster Zeit durchgeführt?

**Körperliche Untersuchung	
>	Gesamtaspekt
>	Gangbild
>	Körpergewicht
>	Lasègue
>	latente Parese
>	Druckschmerz: Wade, Adduktorenkanal, Fußsohle
>	Wirbelsäule: Spontanschmerz, Klopfeschmerz, Beweglichkeit?
>	Palpation der Thoraxwand (und Narbe)
>	Palpation der Mamma(e)
>	Palpation der Zervikalregionen
>	Palpation der Axillae
>	Palpation der Supraclavikularregionen
>	Palpation der Infraclavikularregionen
>	Armmumfänge, Konsistenz
>	Lungenperkussion und -auskultation
>	Abdomenpalpation
>	Becken/Hüftgelenke: Schmerz, welche Situation?
>	Schultern: Schmerz, wann?
>	differenzierte neurologische Untersuchung bei geringstem anamnestischen Verdacht

Nur bei Symptomen:	
Knochenszintigramm:	> bei Schmerzen > bei neurologischen Ausfällen
Röntgen (Skelett), evtl. Schichtaufnahmen/CT:	> bei positivem Knochenszintigramm (immer Schichtaufnahme, wenn Röntgen in zwei Ebenen den Verdacht nicht ausräumt) > bei Schmerzen > bei neurologischen Ausfällen
Notabene: wenn mit o.g. Methoden persistierende Knochenschmerzen oder neurologische Ausfälle nicht geklärt werden können, sind zusätzlich nötig:	> neurol. Konsiliarunters. (frühzeitig, umgehend) > NMR (bei neurol. Ausfällen im Bereich der Neuroachse) > Liquoruntersuchung > Knochenmarkuntersuchung > Schädel-CT (Gehirn/Schädelbasis) > NMR (wenn Schädel-CT nicht weiterführend)
Ein Schädel-CT muss <u>sofort</u> veranlasst werden:	> bei Halbseitensymptomatik > bei Hirnnervenausfällen > bei Krampfanfall
Sonographie der Leber (evtl. des ganzen Abdomens):	> bei Übelkeit > bei Bauchschmerzen > bei Schmerz an d. rechten unter. Thoraxapertur > bei pathologischen Laborwerten (siehe unten) > bei Ikterus
Röntgen (Thorax in 2 Ebenen):	> bei Atemnot > bei Schmerzen > bei Husten (länger als 4 Wochen) > bei pathol. Auskultations- o. Perkussionsbefund
BSG, Blutbild, LDH, AP:	> bei irgendwelchen Symptomen
Ca⁺⁺:	> bei Müdigkeit > bei Übelkeit > bei Desorientiertheit
CEA/CA 15-3:	> bei Beschwerden (wenn initial erhöht)

Anhang 6 (aus Coates et al 2015)

Table 3. Postoperative adjuvant systemic treatment recommendations

Clinical grouping	Type of therapy	Notes on therapy
Triple negative	Cytotoxic chemotherapy including anthracycline and taxane	Platinum based chemotherapy may be considered in patients with known BRCA mutation-see text
ER negative & HER2-positive		
T1a node negative	No systemic therapy	
T1 b,c node negative	Chemotherapy plus trastuzumab	Consider paclitaxel plus 12 months trastuzumab without anthracycline
Higher T or N stage	Anthracycline ->taxane with concurrent trastuzumab continued to 12 months	Patients unsuitable for anthracycline may be treated with TCH regimen*, though cardiac contraindications to anthracycline may also argue against trastuzumab [115] *Taxol, Carboplatin, Herceptin
ER positive & HER2-positive	As above plus endocrine therapy appropriate to menopausal status as below	
ER positive & HER2-negative ("luminal disease")		
Without markers of less endocrine responsiveness ("luminal A-like")	Endocrine therapy alone according to menopausal status	See Table 2 Consider chemotherapy if 4 or more nodes involved
Premenopausal low risk	Tamoxifen 5 years	
Premenopausal other	Tamoxifen 5 – 10 years or OFS plus tamoxifen or OFS plus exemestane	See criteria in papers [3,4,116]
Postmenopausal low risk	Tamoxifen 5 year	
Postmenopausal other	AI preferably up front Extended adjuvant therapy (see text)	No evidence on the safety or efficacy of more than 5 years of an AI
With markers suggesting lesser endocrine responsiveness ("luminal B-like")	Endocrine therapy as above plus adjuvant cytotoxic chemotherapy in many cases	See Table 2
Factors supporting omission of cytotoxic chemotherapy despite "luminal B-like" phenotype		"good" result of multi-parameter molecular test if available