

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

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

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Inhaltsverzeichnis

Levels of Evidence and Grades of Recommendation
Abbreviations
Members of the AGO Breast Committee
Conflict of Interest
How to Use the Slides
Editor & Copyright

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Empfehlungen der AGO Kommission Mamma

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

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Oxford Levels of Evidence (LoE)

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

Oxford Grades of Recommendation (GR)

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

AGO Grades of Recommendation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

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

Abbreviations – I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

A	Doxorubicin
ACC	Adenoid-zystisches Karzinom (adenoid cystic carcinoma)
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily life)
ADM	Azelluläre dermale Matrix
ADP	atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ
AHT	Arterielle Hypertonie
AI	Aromataseinhibitor
AK	Antikörper
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
A _{lip}	Liposomales Doxorubicin
ALND	Axilläre Lymphknotendissektion
AML	akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
APBI	Akzelerierte Teilbrustbestrahlung
APR	Aprepitant
AR	Androgenrezeptor
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Anthrazyklin/Taxan
AZ	Allgemeinzustand
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BC	Mammakarzinom (breast cancer)
BCFI	Brustkrebs-freies Intervall

Abbreviations – II

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

BCI	Breast Cancer Index
BCS	Brusterhaltende Operation (breast-conserving surgery)
BCT	Brusterhaltende Therapie (breast-conserving therapy)
BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
Bev	Bevacizumab
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIA-ALCL	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom
BMI	Body Mass Index
BP	Bisphosphonat
BR	Brustrekonstruktion
BSE	Selbstuntersuchung (breast self-examination)
BZ	Brustkrebszentrum
C	Cyclophosphamid
Ca.	Karzinom
CAM	Komplementäre und alternative Medizin
Cap	Capecitabin
CBE	klinische Brustuntersuchung (clinical breast examination)
CDK4/6i	Cyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor
CESM	Kontrastmittel-verstärkte spektrale Mammographie (contrast enhanced spectral Mammography)
CEUS	Kontrastmittel-Sonographie (contrast enhanced ultrasound)
cfDNA	zellfreie DNA
CGA	Umfassende geriatrische Einschätzung (Comprehensive Geriatric Assessment)
CHF	Kardiomyopathie (congestive heart failure)

Abbreviations – III

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall (Confidence interval)
CIA	Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CISH	Chromogene in situ-Hybridisierung
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CNB	Stanzbiopsie (core needle biopsy)
COX2	Cyclooxygenase-2
CPS	Combined positive score
CRA	Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe (chemotherapy-related amenorrhea)
CSL	Komplexe sklerosierende Läsion
CT	Computertomographie
CTC	Zirkulierende Tumorzellen
CTS	Category of tumor marker study
CTS5	Clinical Treatment Score 5
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of unknown primary
D	Docetaxel
DAC	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
DBT	Digitale Brust-Tomosynthese
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDFS	Distant disease free survival
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DES	Diethylstilbestrol

Abbreviations – IV

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

DEX	Dexamethason
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator (Lappen)
DK-FBEK	Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs
DM	Digitale Mammographie
DM	Fernmetastasierung
Dmab	Denosumab
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOP	Dopaminrezeptor-Antagonist
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DS-GPA	Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment
DTC	Disseminierte Tumorzellen
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
E	Epirubicin
E2	Estradiol
EAT	Erweiterte adjuvante endokrine Therapie
eBC	Frühes Mammakarzinom
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ECS	Extrakapsuläres Tumorwachstum
EFS	Event-freies Überleben
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EIC	Extensive intraduktale Komponente
EK	Einschlusskriterien

Abbreviations – V

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

ELEE	Geschätzte lebenslange Estrogen-Exposition (Estimated lifetime estrogen exposure)
EM Ca	Endometriumkarzinom
EMA	European Medicines Agency
ER	Estrogenrezeptor
ESF	Erythropoese-stimulierender Faktor
ETx	Endokrine Therapie
F	5-Fluorouracil
F/U	Follow up
FBC	Blutbild (full blood count)
FCI	Fasciocutaneous Infragluteal Flap
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	¹⁸ F-2-Fluor-2-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEA	Flache epitheliale Atypie
FED	Funktioneller Eisenmangel
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FN	Febrile Neutropenie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
Ful	Fulvestrant
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GC-HBOC	German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)

Abbreviations – VI

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

GEP	Gexexpressionsprofil
GI	Gastrointestinal
GJG	Goshajinkigan
GKP	Gute klinische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GnRH _a	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonist
GR	Oxford Grade of Recommendation
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
HRT	Hormonersatztherapie
HT	Hormontherapie
IADL	The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale
IBC	Inflammatorisches Mammakarzinom
IBR	Sofortrekonstruktion (immediate breast reconstruction)
IBTR	Ipsilaterales Brustrezidiv (Ipsilateral Breast Tumor Recurrence)
IC	Immunzellen
ICG	Indocyaningrün
ICG	Infraklavikulärgrube
ICPi	Immuncheckpointinhibitor

Abbreviations – VII

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

iddETC	Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid, dosis-dicht, dosis-intensiviert
iDFS	invasives krankheitsfreies Überleben
IGAP	Inferior gluteal artery perforator
IHC	Immunhistochemie
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
ILRR	Ipsilaterales lokoregionäres Rezidiv
IMC	Mammaria interna Region (internal mammary lymph node chain)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IOERT	Intraoperative Elektronen-Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IR	Implantat-Rekonstruktion
irAE	Immunbezogenes unerwünschtes Ereignis (Immune-related adverse event)
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITC	Isolierte Tumorzellen
IUD	Intrauterine device
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
Lap	Lapatinib
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LITT	Laser-induzierte Tumorthherapie
LK	Lymphknoten

Abbreviations – VIII

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

LN	Lobuläre Neoplasie
LoE	Evidenzlevel (level of evidence)
LR	Lokalrezidiv
LRFI	Lokalrezidiv-freies Intervall
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
MaCa	Mammakarzinom
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
mBC	metastasierter Brustkrebs
MBSR	Mindfulness-Based Stress Reduction
MCP	Metoclopramid
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
ME	Mastektomie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Multifokalität
MG	Mammographie
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MPE	Maligner Pleuraerguss
MRI	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging)
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
MS	Mammasonographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität

Abbreviations – IX

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

MTX	Methotrexat
MUGA	Multigated acquisition
MZ	Multizentrität
n.a.	nicht verfügbar (not available)
n.r.	nicht berichtet (not reported)
n.s.	Nicht signifikant
NabPac	Nab-Paclitaxel
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NEPA	Netupitant / Palonosetron
NET	Neoadjuvante endokrine Therapie
NGS	Next-Generation-Sequencing
NK1	Neurokinin-1
NNT	Number needed to treat
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drug)
NSM	Mamillensparende Mastektomie (nipple-sparing mastectomy)
NST	Kein spezieller Typ (no special type)
NW	Nebenwirkung
NX	Vinorelbin, Capecitabin
OC	Ovarialkarzinom
OFS	Ovarialfunktions-Suppression
OLZ	Olanzapin
OM	Orale Mukositis
ONJ	Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw)

Abbreviations – X

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

OP	Operation
OPS	Onkoplastische brusterhaltende Operation
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
Pac	Paclitaxel
PAF	Population attributable fractions
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PARPi	PARP-Inhibitor
PBI	Partielle Brustbestrahlung (partial breast irradiation)
PCO	Polycystic Ovarian Syndrome
pCR	pathologische Komplettremission
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PE	Probeentnahme
PEA	Palmitoylethanolamid
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PJP	Pneumocystis jiroveci-Pneumonie
PLAC	Placebo
PMMA	Polymethylmethacrylat
PMRT	Post-Mastektomie Radiotherapie
POI	Prämature Ovarialinsuffizienz

Abbreviations – XI

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

PPE	Palmares und plantares Erythem
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteronrezeptor
PROM	Patient-reported outcome measures
PT	Phylloides-Tumor
PTV	Zielvolumen (Planning Target Volume)
PVP	Povidon
Pw	Paclitaxel weekly
Pz	Pertuzumab
QA	Quality assurance
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RFA	Radiofrequenzablation
RFID	Radiofrequenz-Identifikation
RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
RRBM	Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie
RRCM	Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie
RRSO	Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie
RS	Recurrence Score
RT	Radiotherapie
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis



Abbreviations – XII

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SCC	Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma)
SCG	Supraklavikulärgrube
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGAP	Superior gluteal artery perforator (Lappen)
SIEA	Superficial inferior epigastric artery (Lappen)
SIR	Standardized incidence ratio
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNE	Sentinel-Lymphknoten-Exzision
SM	Synthetische Mammographie
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
SRE	Skeletal-related events
SRS	Stereotactic radiosurgery
SRS-VMAT	Stereotactic radiosurgery with volumetric modulated arc therapy
SSE	Symptomatic skeletal events
SSI	Wundinfektion (surgical site infection)
SSM	Hautsparende Mastektomie (Skin sparing mastectomy)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAD	Targeted Axillary Dissection
Tam	Tamoxifen
TB	Tuberkulose

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Abbreviations – XIII

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

TBP	Treatment beyond progression
TCHP	Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, Pertuzumab
TDLU	Terminale duktulobuläre Einheit
TdP	Torsade de Pointes
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TFI	Therapiefreies Intervall
TFT	Schilddrüsenfunktionstest
TIA	Therapie-induzierte Amenorrhoe
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
TLNE	Targeted Lymph Node Excision
TMG	Transverse Musculocutaneus Gracilis (Lappen)
TN	triple-negativ
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom
TRAM	Transverser Rectus abdominus Muskel (Lappen)
TTR	Zeit zum Rezidiv (time to recurrence)
TxCHP	Paclitaxel, Carboplatin, Trastuzumab, Pertuzumab
Tz	Trastuzumab
UCT	Unkonventionelle Therapie
UE	Unerwünschtes Ereignis
ÜL	Überleben
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
uPCR	Urin-Protein:Kreatinin-Ratio
VAB	Vakuumbiopsie (vacuum-assisted breast biopsy)

Abbreviations – XIV

VAB	Vakuumbiopsie (vacuum-assisted breast biopsy)
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VUS	Variante unklarer Signifikanz (variant of unknown significance)
WBI	Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation)
WBRT	Ganzhirnradiatio (whole brain radiotherapy)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer



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

Guidelines Breast
Version 2024.1

Members of the AGO Breast Committee

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Members of the Breast Committee 1

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

- Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg
- Prof. Dr. M. Bany-Paluchowski, Lübeck
- Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut
- Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin
- Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf
- Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg
- Prof. Dr. Nina Ditsch, Augsburg
- PD Dr. Eva Fallenberg, München
- Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen
- Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf
- Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld
- Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock
- PD Dr. Oleg Gluz, Mönchengladbach
- Prof. Dr. Nadia Harbeck, München
- Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Tübingen
- Prof. Dr. Jörg Heil, Heidelberg
- Prof. Dr. Jens Huober, St. Gallen
- Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach
- Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
- Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke, Berlin
- Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover (DGP)
- PD Dr. David Krug, Kiel
- Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen
- Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Members of the Breast Committee 2

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



Previous Members of the Breast Committee 1

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

- **Prof. Dr. Werner Audretsch, Düsseldorf**
- **PD Dr. Joachim Bischoff, Dessau**
- **Dr. Michael Böhme, Magdeburg**
- **Dr. Klaus E. Brunnert, Osnabrück**
- **Prof. Dr. Dr. Serban D. Costa, Magdeburg**
- **Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim**
- **PD Dr. Nikos Fersis, Duisburg**
- **PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg**
- **Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring, Bonn**
- **Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth**
- **Dr. Georg Heinrich, Fürstenwalde**
- **Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel (DKH)**
- **Dr. Hans Junkermann, Heidelberg**
- **Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt**
- **Dr. Björn-Wieland Lisboa, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover**
- **Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg / Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt**
- **Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle, Frankfurt**
- **PD Dr. Carsten Oberhoff, Essen**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Previous Members of the Breast Committee 2

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

- **Dr. Mahdi Rezai, Düsseldorf**
- **Prof. Dr. Gerhard Schaller, München**
- **Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg**
- **Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln**
- **Prof. Dr. Ingrid Schreer, Hamburg**
- **Prof. Dr. H. Seegenschmiedt, Essen**
- **Prof. Dr. W. Simon, Stuttgart**
- **Prof. Dr. Rainer Souchon, Berlin**
- **Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Potential Conflict of Interest (COI)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1

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

Potential Conflicts of Interest (COI)

2023 - 2024



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

Guidelines Breast
Version 2024.1

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

Abbvie, AGE, Agendia, Amgen, Apogheva, aQua-Institut GmbH, Art Tempì communications GmbH, AstraZeneca, Atheneum, Aurikamed, Aventis, Bayer, Becton/Dickinson, Berliner Krebsgesellschaft, best practice onkologie, BGGF, Biom'Up, BioNTech, BLÄK, BMBF, BMMC, BMS (Head and Neck Cancer), Brands Minds Media Communication, b-rayZ, Brustkrebs Deutschland e. V. , BZKF, Cairn Surgical, Canon, Carl Zeiss Meditec, Cellegene, Chugai, Clarivate Analytics Ltd, ClearCut, Clinsol, Clovis, ConEvent, Daiichi-Sankyo, DeltaMed Nord, Deutsche Akademie für Senologie e.V., Deutsche Kresbshilfe, DFG, Dialog Service GmbH, Dracensus, DSI, Eickeler-Kongress, EirGenix, Eisai, Eli Lilly, Endomag, EPG Communication, ESMO, ESO, Esteve, EU (alles an Institution), EUSOBI, Exact Sciences, Funding, FuxWinter, GBA, GBG, Gedeon Richter, Genentech (Institutionell), Georg Thieme Verlag GmbH, German Breast Group, Gilead, Grünethal, GSK, Hexal, high5med GmbH, Hologic, If-Kongress Management GmbH, I-Med-Institute, Inivata, institutionell Celegene, institutionell DSI, iOMEDICO AG, IQTIG6, Janssen, Jörg Eickeler, Klinikum Chemnitz, Krebsstiftung NRW, Laborarztpraxis Walther et al., LÄK Hessen Akademie, Lilly, LMU Klinikum/Studienzentrale, Loreal, Mammotome, MCI, Med Concept, med update GmbH, Medac, MedConcept GmbH, Medi-Seminar, Medscape, Menari-Group, Menarini, Merck (Head and Neck cancer), Merck KGaA, Merit-Medical, MSD, MTE, Mylan, Myriad Genetics, NCO, Neodynamics, NOGGO e.V., Novartis, Olema, Oncolgy, Onko-Interbetportal, Onkowissen, OnkoZert, Organon, Palleos, Pantarhei Bioscience, Paxman, Pfizer, pfm Medical, Phaon, Piere Fabre, PINK, Pomme Med, PRAEGNENT / ClinSol, primus Relay Therapeutics, Research Grant, Resitu, RG-Gesellschaft, Roche, Roland Berger GmbH, RTI Surgical, Saarl. Krebsgesellschaft, Samantree, Samsung, Sandoz, Sankyo, Sanofi, Sanofi Genzyme, Sanofi-Aventis, Seagen, Seattle Genetics, Sidekick Health, Sirius Medical, SLK Kliniken Heilbronn GmbH, SPCC Grant, Springer Verlag, Stemline – Menarini, Stemline Therapeutics, Storz, StreamedUp GmbH, Syantra, Sysmex, Teva, UKA, Universitätsklinikum Ulm, Vericyte, Viatrix, Vovartis Best Academy, WSG, Zeneca, ZP Therapeutics, Zuckschwerdt Verlag, Zuelligpharma. The Committee did not consider any of the reported support to represent a conflict of interest that would preclude participation in AGO Breast Committee discussions or voting.

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



How to Use these Slides

- **The AGO Breast Committee encourages everyone to use these slides for his or her own information, improvement of patient care, medical education, presentations, and publications.**
- **For presentations, the slides should only be used in their original version and layout, e.g. by using a PDF-copy of each slide. The AGO-signet ("logo") should not be modified or erased. Extracting single phrases or parts of the slides may change the guideline content and is therefore not allowed.**
- **The following citation needs to be used: "AGO Breast Committee. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2024.* www.ago-online.de"**
- **Prior to any print media or electronic publication (except for oral presentations), the corresponding tables or figures have to be submitted to the chairman of the AGO Breast Committee in order to obtain written permission (currently at direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de).**
- **A summary of the slides is available as publication in the journal „Breast Care“.**
- **Speaking of patients implicates that female / male / diverse gender is included.**

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

Guidelines Breast
Version 2023.1

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Editor & Copyright

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

www.ago-online.de

**Address for
correspondence:**

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Janni
Frauenklinik, Dpt. Obst&Gyn
Universitätsklinikum Ulm
Prittwitzstr. 43 | 89075 Ulm
P +49 731 500 58500 | F +49 731 500 58502
direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Volkmar Müller
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52 | 20246 Hamburg
P +49 40 7410-52510 | F +49 40 7410-54355
v.mueller@uke.de

Editorial Assistance:

Dr. Kristina Veselinovic

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2011–2023:**
Albert / Dall / Diel / Gerber / Hanf / Maass / Mundhenke / Rhiem / Solbach / Solomayer / Thomssen / von Minckwitz / Albert
- **Version 2024:**
Fasching / Solomayer

Risikofaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Weibliches Geschlecht**
- **Familiäre Krebsanamnese**
- **Hohe Mammografische Dichte**
- **Höheres Alter**
- **Genetische Prädisposition**
- **Geringe Geburtenzahl oder keine Schwangerschaft**
- **Höheres Alter bei erster Geburt**
- **Alkoholabusus**
- **Nikotinabusus**
- **Hormontherapie**
- **Orale Kontrazeptive**
- **Menopausale Hormontherapie (Östrogen / Gestagen-Kombination)**
- **Postmenopausales Übergewicht**
- **Persönliche Brustanamnese**
 - Nicht-proliferative Läsionen
 - Proliferative Läsionen +/- Atypien
 - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
 - Brustkrebs (DCIS, Inv. MaCa)
- **Thoraxbestrahlung**
- **Luftverschmutzung (PM_{2,5})**

Protektivfaktoren

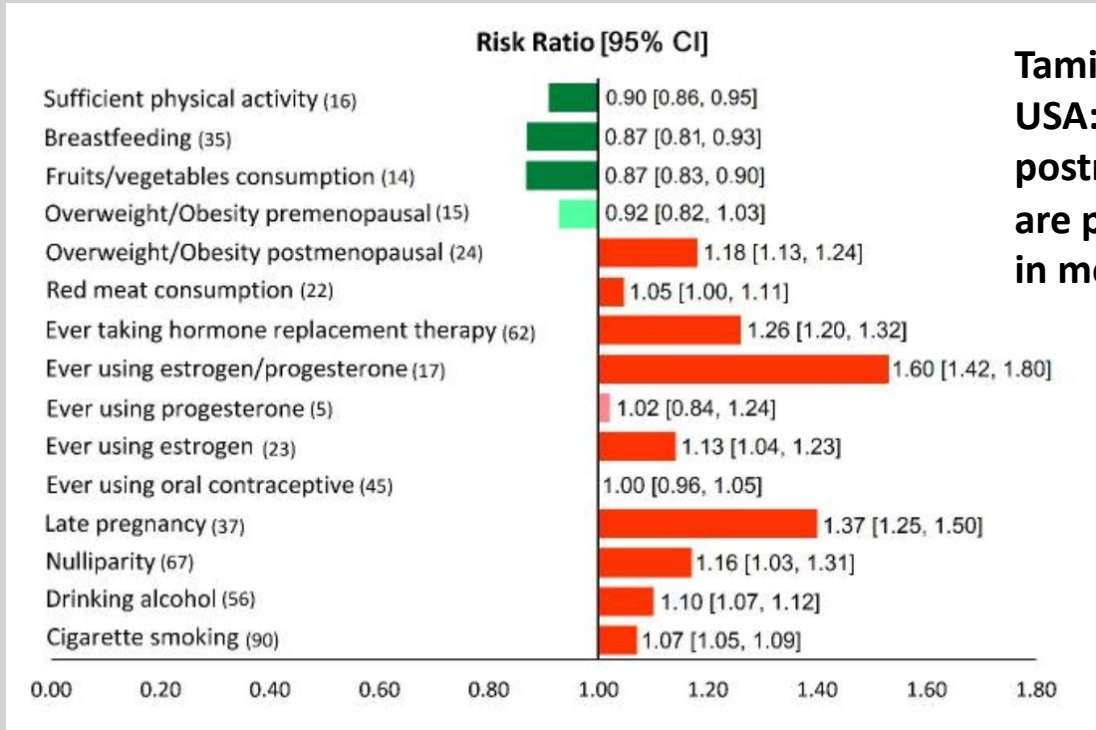
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Abgeschlossene Schwangerschaften**
- **Frühe abgeschlossene Schwangerschaften**
- **Regelmäßige Körperliche Bewegung**
- **Stillen**

Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

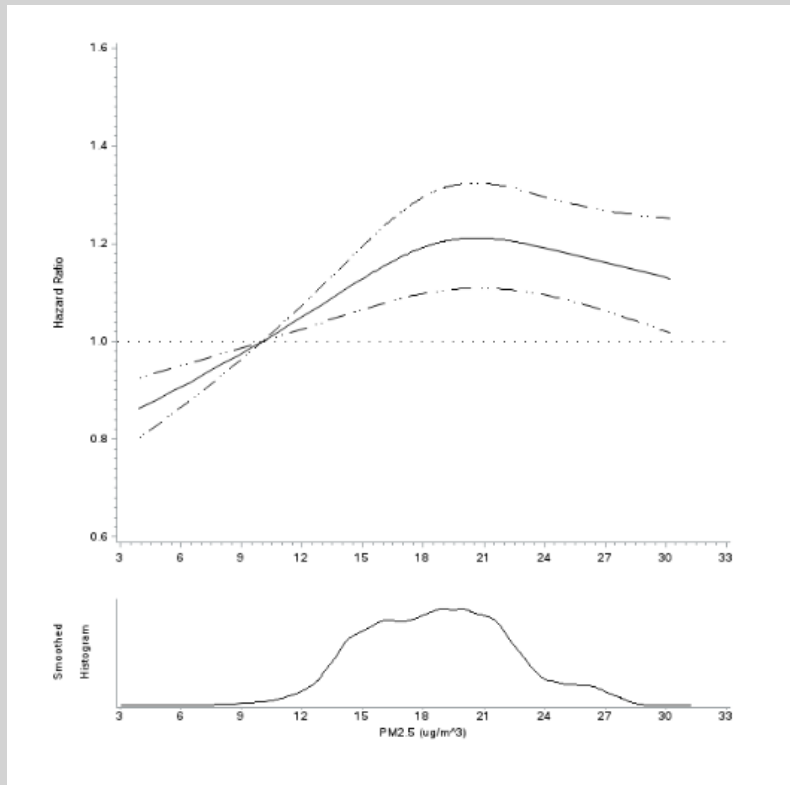


Tamimi et al, 2016
USA: more than a third of postmenopausal breast cancers are preventable through changes in modifiable risk factors

Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



196 905 Teilnehmerinnen von denen 15 870 Mammakarzinom hatten. Durchschnittliche PM2.5 Werte in der Wohnregion. Medianes Follow up von 20,7 Jahren.

A $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM2.5 was statistically significantly associated with overall breast cancer incidence (HR: 1.08, 95% CI: 1.02 to 1.13). The association was evident for estrogen receptor–positive (H = 1.10, 95% CI: 1.04 to 1.17) but not estrogen receptor–negative tumors (HR: 0.97, 95% CI: 0.84 to 1.13)

Einfluss durch Reproduktionsfaktoren

Auflistung von Faktoren, die sich noch in der Abklärung befinden

Oxford

Präventiv

- Hohe Zahl voll ausgetragener Schwangerschaften
- Hohe Anzahl der Schwangerschaften
- Junges Alter bei erster ausgetragener Schwangerschaft
- Stillen (schützt, wenn Gesamtstilldauer 1,5–2 Jahre)
- Geringeres Geburtsgewicht des Erstgeborenen (3000–3500 g vs. > 4500 g, RR = 1,53)
- Geringere Schwangerschaftsdauer Erstgeborene (26-31. SSW vs. 40-41. SSW; RR = 2,38, p = 0,03)

LoE	GR
-----	----

2b	B
----	---

2b	B
----	---

2b	B
----	---

3a	B
----	---

2b	B
----	---

2b	B
----	---



Impact of Breastfeeding on Breast Cancer Risk

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Breastfeeding reduces the risk of breast cancer by 4.3% for every 12 months of breastfeeding, which is in addition to the 7.0% decrease in risk observed for each birth.**
- **Breastfeeding has been shown to primarily reduce the risk of Triple- Negative Breast Cancer (20%) as well as in carriers of BRCA1 mutations (22– 50%).**
- **An estimated 4.7% of breast cancer cases in the UK are caused by not breastfeeding.**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

From: Stordal B. Cancer Med. 2022 Sep 26.

Medikamentöse hormonelle Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre Risiko-Reduktion für invasives MaCa, DCIS und LN	1a	A	+*
■ Raloxifen für postmenopausale Frauen Risiko-Reduktion für invasives MaCa	1b	A	+*
■ Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen	1b	A	+**

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

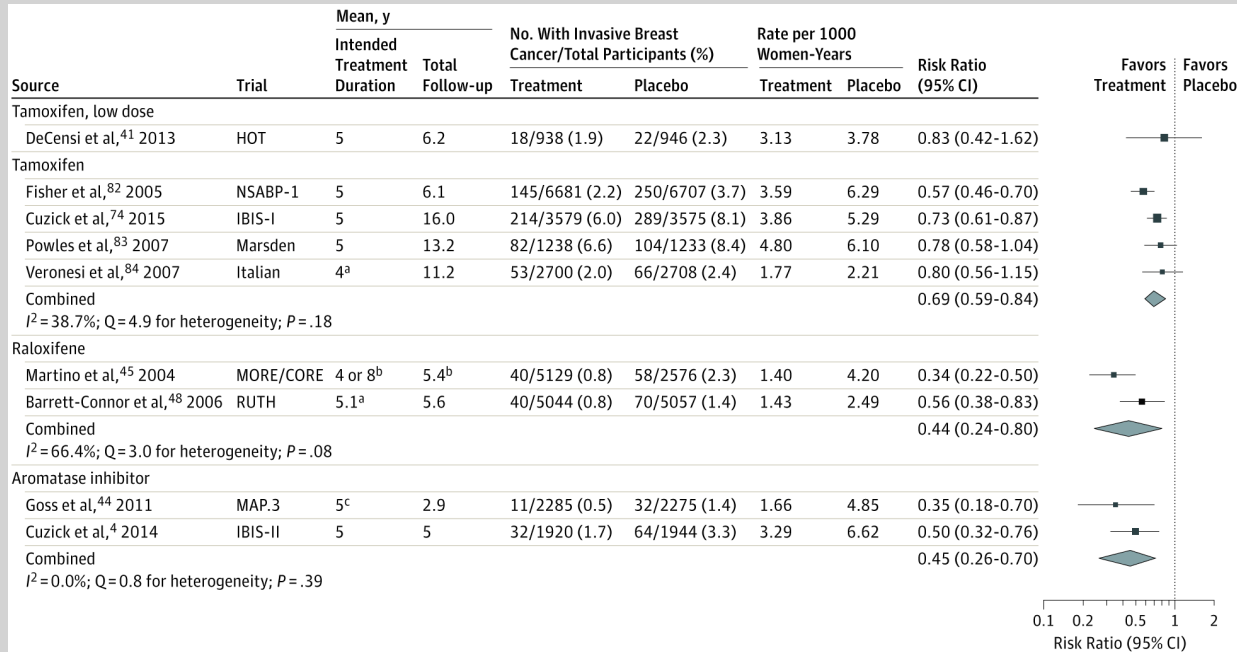
** Signifikante Risikoreduktion unter Anastrozol für Ovarial- und Endometriumkarzinome, sowie Haut-, Kolorektal-, Schilddrüsen-, Harnwegskarzinome und hämatologische Tumoren
Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

Medical Endocrine Prevention

Risk Reduction of Invasive Breast Cancer: Meta-analysis of Primary Prevention Trials

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Medikamentöse nicht-hormonelle Primärprävention*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- ASS
- COX2-Inhibitoren
- Bisphosphonate
- Vitamin D
- Statine

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

Medical non-endocrine Prevention

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

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

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

[independent of BRCA-status]

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Gewicht / Glucosestoffwechsel

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m²)* <ul style="list-style-type: none"> ■ Prämenopausal ■ Postmenopausal ■ Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus (Reduktion der Brustkrebsinzidenz und -mortalität) 	2a	B	++
	3a	B	+/-
	2a	B	++
	2b	B	++

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

The Risk of Breast, Ovarian and Endometrial Cancer in Obese Women Submitted to Bariatric Surgery: a Meta-Analysis

B Ishihara, D Farah, M Fonseca and A Nazário, Surg Obes Relat Dis 2020;16(10):1596-1602



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Meta-analysis, of a total of 150,537 patients in the bariatric surgery arm and 1,461,938 women in the control arm.**
- **The risk of breast cancer was reduced by 49 % [RR: 0.39 (95% CI [0.31 to 0.56]; I² = 90%; 7 studies).**
- **The risk of ovarian cancer was reduced by 53 % [RR: 0.47 (95% CI [0.27 to 0.81]; I² = 0%; 3 studies).**
- **The risk of endometrial cancer was reduced by 67 % [RR: 0.33 (95% CI [0.21 to 0.51]; I² = 88%; 7 studies).**

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

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

** Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung

Oxford

- **Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung***
- **mediterrane Kost**
- **Nahrungszusammensetzung**

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

- **Olivenöl (natives O. extra) i. Rahmen mediterraner Diät**
- **Fettreduzierte Nahrung**
- **Verminderter Konsum an rotem Fleisch**
- **Nüsse / Erdnüsse (> 10g/d) (Erdnussbutter ohne Effekt)**
- **Ballaststoffreiche Ernährung**
- **Vitamin-D-Substitution zur Prävention (MaCa RR1,02)**
- **Gemüse / Obst ****
- **Phytoöstrogene / Soja**
- **Vegetarische / Vegane Diät (keine sign. Risikoreduktion)**
- **Kaffee (keine signifikante Risikoreduktion)**
- **Ergänzung von Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen**

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

25,871 participants

median follow-up of 5.3 years

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



Olive Oil Consumption and Breast Cancer Risk

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

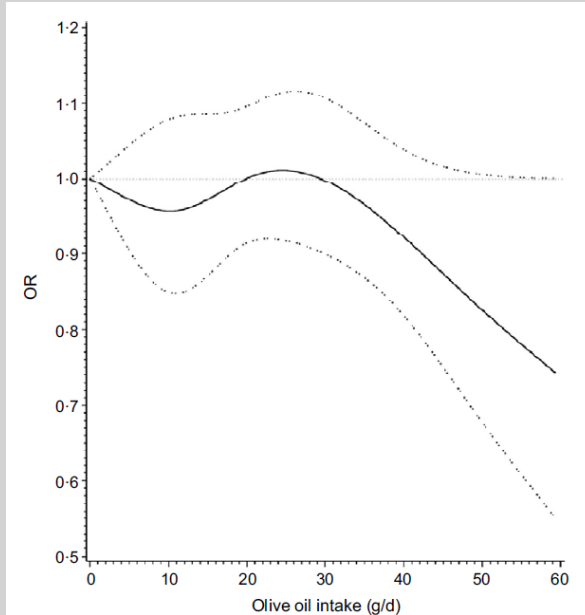


Fig. 5. Dose-response relationship between olive oil intake and breast cancer.

Table 3. Subgroup analyses for case-control studies of olive oil and breast cancer

Group	Number of studies	OR	95% CI	I ² (%)	P _{for heterogeneity}
Location					
Italy, Spain, Greece	4	0.60	0.39, 0.95	85	<0.001
Other countries	4	1.06	0.72, 1.57	58	0.07
Source of controls					
Hospital based	5	0.94	0.69, 1.28	65	0.02
Population based	3	0.57	0.28, 1.19	90	<0.001
Number of cases					
<500 cases	5	0.71	0.37, 1.39	89	<0.001
≥500 cases	3	0.80	0.67, 0.95	0	0.47
Exposure assessment					
Assessed amount consumed	5	0.75	0.48, 1.15	88	<0.001
Assessed frequency consumed	3	0.77	0.39, 1.51	69	0.04
Adjustment for total energy					
Adjusts for total energy	5	0.67	0.46, 0.98	83	<0.001
No adjustment for total energy	3	0.98	0.50, 1.91	69	0.04

1. Amount of olive oil consumption correlates to breast cancer risk (not significant)
2. The source / quality of the olive oil (mediterranean vs. others) seems to be relevant (or the origin of the data)
3. It is difficult to separate between use of olive oil and general adherence to a mediterranean diet.

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Alkohol

Oxford

LoE GR AGO

2a B +

- **Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko (ideal < 10g/d, class II evidence)**

Insbesondere für

- **ER+ / PR+ Tumoren**
- **Invasiv lobuläre Tumoren**

2a B

2a B

Nature, Nurture and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer

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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

RR (95% CI): 1.35 (1.23, 1.48, p-value = 5.2×10^{-10} , $I^2 = 26\%$,

$P_{\text{small effect bias}} = 0.184$, $P_{\text{excess significance bias}} = 4 \times 10^{-8}$)



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Rauchen

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	++

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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Smoking and Risk of Breast Cancer in the Generations Study Cohort

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



102,927 women recruited 2003–2013

average of 7.7 years of follow-up

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

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

Oxford

LoE GR AGO

2a B ++

- **Körperliche Aktivität**

Metabolisches Equivalent zu 3–5 Std. Spaziergänge pro Woche mit moderater Schrittgeschwindigkeit

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



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

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Prospective cohort study**
- **N = 15550, women with fam. history of breast cancer**
- **Multiplicative interactions of physical activity with predicted absolute breast cancer familial risk based on pedigree data and with BRCA1 and BRCA2 mutation status**
- **Higher physical activity → 20% reduction of breast cancer incidence**
- **(HR 0.80, CI 0.68-0.93), independent of BRCA-status or pedigree risk**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Lifestyle-Faktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

Oxford

LoE GR AGO

■ Vermeidung von Hormontherapie in der Postmenopause

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

1b

A

+

1b

A

+/-



Epigenome-Wide Association Study for Lifetime Estrogen Exposure Identifies an Epigenetic Signature Associated with Breast Cancer Risk

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

**Epidemiological data from EPIC-Italy (n = 31,864)
Study: ELEE (estimated lifetime estrogen exposure)**

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

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

Prevention of

Hormones in Postmenopausal Patients

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

www.ago-online.de

Chlebowski et al., Climacteric 2015, 18:336-8
Chlebowski et al., J Natl Compr Canc Netw 2015, 13:917-24
Manson JE et al., JAMA 2017; 318: 927-938

Prevention of Hormones (EGC) in Postmenopausal Patients

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Oxford

LoE

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

1a

1a⁽⁻⁾

Risikoreduktion für ipsi- und kontralaterale Zweitkarzinome

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein ipsi- oder kontralaterales Zweitkarzinom.

Präventiver Zusatznutzen durch

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer
- GnRH-Agonist + Tamoxifen

Oxford

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

Risk reduction for ipsi- and contralateral second breast cancers (“second primaries”)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Locali- zation	HR / RR	95% CI	p-value	ref.
Tamoxifen (vs nil)	ipsilat.	0.47	SE 0.08	0.00001	EBCTCG 2005
	contralat.	0.71	SE 0.06	< 0.00001	
Tamoxifen (vs nil) ER+ or unknown	ipsilat.	n.d.	n.d.	-	EBCTCG 2005
	contralat.	0.61	0.50–0.73	-	
Aromatase inhibitor (vs Tam)	ipsilat.	0.74	0.58 - 0.95	0.020	EBCTCG 2015
	contralat.	0.62	0.48 - 0.80	0.0003	
GnRH-agonist + tamoxifen (vs Tam)	ipsilat.		11.8 vs 16.7%	-	Cochrane 2020
	contralat.	0.56	0.29- 1.07	-	

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2003–2023:**
Albert / Bischoff / Blohmer / Dall / Ditsch / Fasching / Fehm / Gerber / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Park-Simon / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Schütz / Stickeler / Thomssen / Witzel
- **Version 2024:**
Gluz / Untch

gBRCA-Diagnostik mit therapeutischer Konsequenz

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

**gBRCA-Testung bei therapeutischer Konsequenz (unabh. von der
familiären Risikokonstellation)**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Therapie des *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre) 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards <ul style="list-style-type: none"> <i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC <i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC 	3a 2b 1b	B B B	+
PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):			
<ul style="list-style-type: none"> eBC high-risk <ul style="list-style-type: none"> Olaparib (bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation)* mBC <ul style="list-style-type: none"> Olaparib, Talazoparib bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation (Keimbahnmutation) Olaparib bei <i>sBRCA1/2</i>-Mutation (somatische Mutation) Olaparib bei <i>PALB2</i>-Keimbahnmutation 	1b 1b 2b 2b	A A B B	++ ++ +/- +/-

EBC: Early Breast Cancer; MBC: Metastatic Breast Cancer; * Einsatz gemäß Studieneinschlusskriterien und Zulassung

Indikation für eine genetische Testung in den Genen *BRCA 1/2* und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 1 von 2 – Testung nach Familienanamnese)

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

Familien mit (je aus einer Familienseite) mindestens*

- **drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter**
- **zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen (eine Erkrankung vor dem 51. Geburtstag)**
einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- **einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen**
- **einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau (eine vor dem 51. Geburtstag)**
- **einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag**
- **einem Mann erkrankt an Brustkrebs**

* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei $\geq 10\%$. Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive populations-basierter Untersuchungen).

Indikation für eine genetische Testung in den Genen *BRCA 1/2* und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 2 von 2 – Testung nach Familienanamnese)

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

■ Weitere empfohlene Kriterien

- Eigene Erkrankung mit triple-negativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- Bei therapeutischer Relevanz (z. B. PARPi; nur *gBRCA1* und *gBRCA2*; ggf. *gPALB2*)



Erweiterte Indikation für eine genetische Untersuchung in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11* und ggf. weiteren Risikogenen

Eine genetische Untersuchung kann auch durchgeführt werden bei

- Erkrankungsalter ≤ 65 Jahre ohne fam. Anamnese
- Triple-negativer Histologie und Erkrankungsalter > 60 Jahre, insbesondere bei Vorhandensein eines weiteren Mammakarzinoms in der Familie (unabhängig vom Erkrankungsalter)
- Invasiv lobulärer Histologie und Vorhandensein von diffusem Magenkarzinom in der Familie
- Vorhandensein von weiteren Fällen von Pankreaskarzinomen und Hochrisiko-Prostatakarzinomen in der Familie
- Personen der Ashkenazi-jüdischer Abstammung

Cave: hohe Anzahl von VUS, erniedrigte Penetranz

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und / oder Eierstockkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

A. Patientin und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
	A		0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe mütterliche Linie			
	B		0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie			
	C		0

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0

DKG
KREBSGESELLSCHAFT
Zertifizierung

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs bzw. mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des EBM.

Version: 11. Januar 2022 (C)
Ärztammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Online Tool zur Checkliste
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs:



Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Risikoabschätzung für syndromassoziierte Mammakarzinome (non-BRCA)

Oxford

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

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

Eigen- und Familienanamnese über mindestens drei Generationen (mit Angabe des Ersterkrankungsalters)

- **Typische Erkrankungen:**
 - Mamma- und Ovarialkarzinom
- **Weitere Erkrankungen, insbesondere:**
 - Pankreas-, Schilddrüsen-, Kolorektal-, Magenkarzinom, hepato-biliäres und urogenitales Karzinom, Melanom, Osteosarkom, Leukämie, Lymphom, Lungenkarzinom
 - Nierenzellkarzinom
 - Hodenkarzinom
 - Endometriumkarzinom
 - Prostatakarzinom

Non-BRCA Associated Hereditary Cancer Syndromes with Increased Risk for Breast Cancer

Syndrome	Gene	Risk for malignancy
Li Fraumeni	<i>TP53</i>	Breast, endometrium, colorectal, small intestine, stomach, hepato biliary, skin, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, urogenital, CNS, ACC, leukemia, lymphoma, lung
Cowden	<i>PTEN</i>	Breast, endometrium, thyroid, colorectal, kidney, melanoma
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric cancer, lobular invasive breast cancer
Peutz-Jeghers Syndrome	<i>STK11/LKB1</i>	Colorectal, small intestine, stomach, pancreas, testicle, endometrium
Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Endometrium, ovary, colorectal, small intestine, stomach, hepato biliary, pancreas, kidney, urogenital, CNS
Ataxia telangiectasia (AT-Syndrome)	<i>ATM</i>	Breast cancer, leukemia, stomach, melanoma, sarcoma
Fanconi Anämie	<i>BRCA2, BRIP1, RAD51C, PALB2</i>	AML, MDS, SCC, medulloblastoma, nephroblastoma, breast, pancreas, ovary

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

AGO ++

Berücksichtigung des:

Gendiagnostikgesetzes

Medizinproduktegesetzes (z. B. Risikokalkulation)

Anwendung von Software zur Risikokalkulation erfordert ein professionelles Training und Erfahrung

Kommunikation von:

absoluten Erkrankungsrisiken in einem überschaubaren Zeitraum

Risiken und Nutzen der intensivierten Früherkennung

Risiken und Nutzen präventiver Maßnahmen

konkurrierenden Risiken, z. B. Rezidiv- / Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen

Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene

- Moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können oligo- oder polygen einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben.
- Penetranz dieser Genveränderungen abhängig von der eigenen und familiären Krebsbelastung.
- Einzelne Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie wirken multiplikativ; Analyse multipler Genregionen (Polygener Risiko Score, PRS)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Analyse von moderaten Risikogenen z. B. Genpanel	1b	B	+
▪ Analyse von Niedrigrisikovarianten (Polygenic risk score, PRS)	2b	B	+*
▪ Zuweisung an spezialisierte Zentren	5	D	+

- * Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht werden.

Pathogene Genvarianten mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

Oxford

LoE

GR

AGO

Erkrankungsrisiken für Brustkrebs

- hoch und häufig: *BRCA1, BRCA2, PALB2*
- hoch und selten: *CDH1, PTEN, TP53, STK11*
- moderat und selten: *ATM, CHEK2*
- moderat erhöht: *BARD1, NF1, RAD51C, RAD51D*

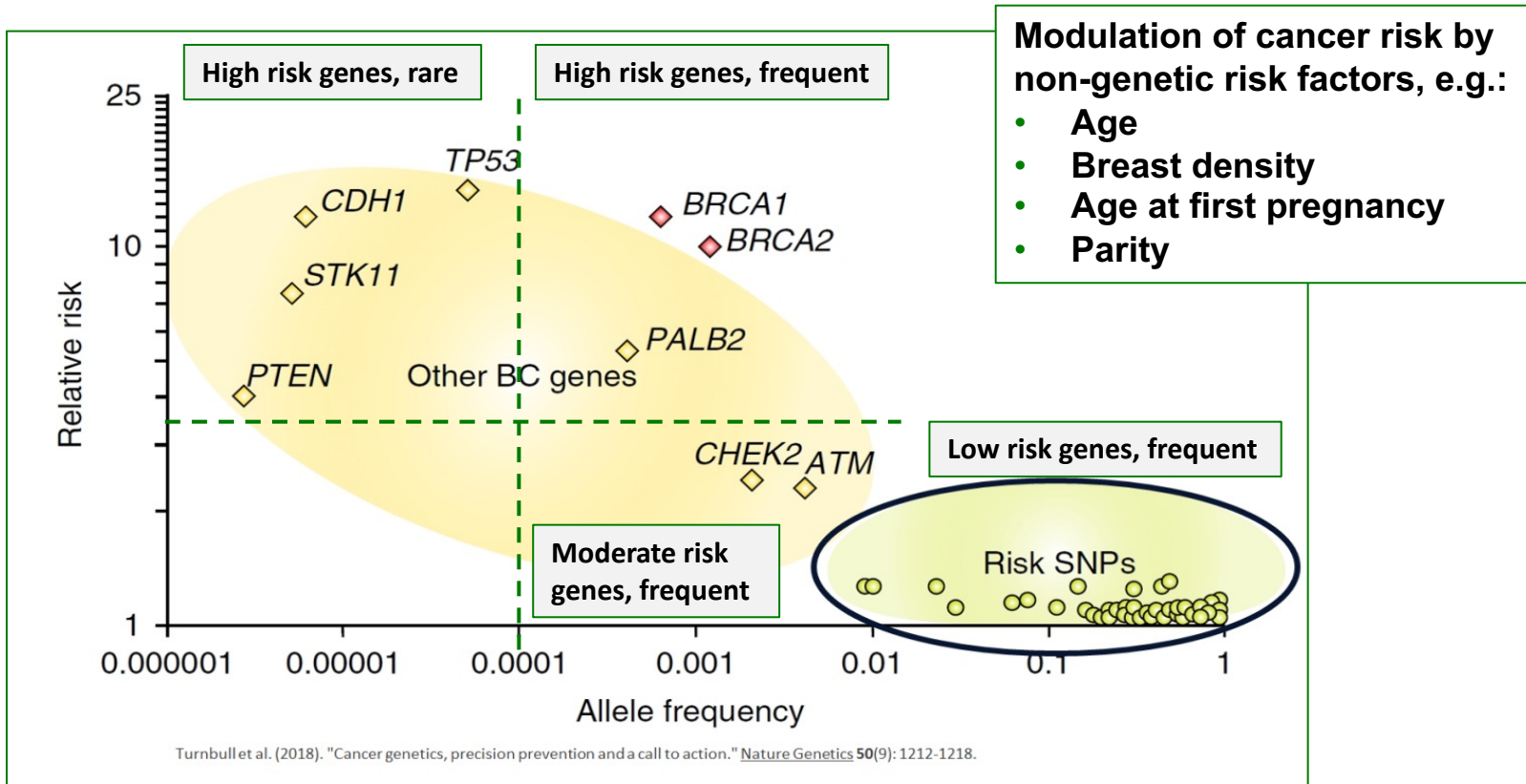
Klinischer Nutzen* einer genetischen Untersuchung

- | | | | |
|--|----|---|------------------|
| ▪ <i>BRCA1, BRCA2</i> | 1b | A | ++ ^o |
| ▪ <i>PALB2</i> | 3a | B | + ^o |
| ▪ <i>CDH1, PTEN, TP53, STK11</i> | 3b | B | + ^o |
| ▪ <i>ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C, RAD51D</i> | 3a | B | +/- ^o |

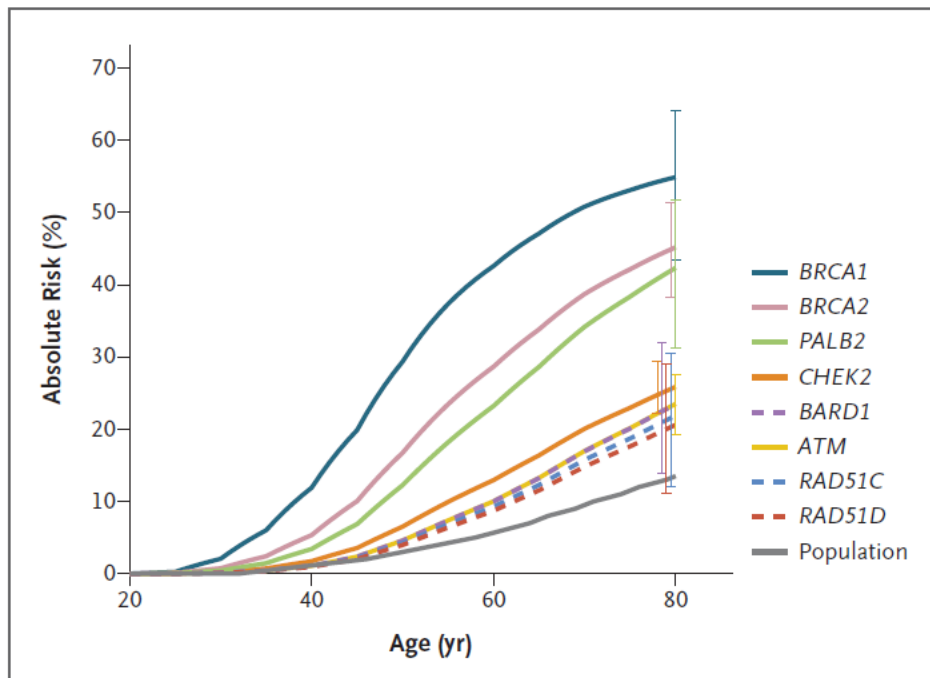
* Effektivität präventiver Maßnahmen sowie konkurrierende Erkrankungsrisiken bei klinischen Entscheidungen berücksichtigen

^o Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registerdokumentation wird empfohlen.

State of research: Relevance of Genetic and non-Genetic Risk Factors



Estimated Cumulative Risk of Breast Cancer with Protein-Truncating Variants in 8 Genes



Shown are cumulative risks of breast cancer through 80 years of age for protein-truncating variants in 8 genes that had significant evidence of an association with breast cancer overall, on the basis of estimated odds ratios from population-based studies. Baseline absolute risks were derived from population incidences in the United Kingdom in 2016. The I bars indicate 95 % confidence intervals. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast-Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. January 20, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

Breast Cancer Risk Category

Definition of Moderate / High Risk for Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Breast cancer risk category

	Near population risk of breast cancer	Moderate risk of breast cancer	High risk of breast cancer
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	Greater than 17% but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3 to 8%	Greater than 8%

IARC - Classification of Sequence Variants (Plon et al., Human Mutation, 2008)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Proposed Classification System for Sequence Variants Identified by Genetic Testing

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

Only class 4 and class 5 variants are considered clinically relevant.
Class 3 are considered as Variants of Unknown Significance (VUS).

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Variant of Unknown Significance (VUS): Problems and Questions

- „A Variant of Unknown Significance (VUS IARC class 3) is a genetic variant with unknown clinical relevance.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)
- Most VUS are extremely rare (≤ 3 variants in > 80 % of families)
- Classification of sequence variants should be performed according to the IARC classification system
- Frequency of VUS (IARC class 3) increases with numbers of tested genes
- Clinical interpretation and decision making depending on the IARC classification system is not standardized yet
- In silico prediction tools (PolyPhen2, SIFT) are not adequate or sufficient for clinical decision making
- Additional analyses are required, e.g. in vitro splicing assay, functional assay, segregation analysis, co-occurrence analysis, large case / control studies



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm (IFNP)*

Oxford

LoE GR AGO

- **Früherkennungsprogramm am Beispiel nicht an BC-erkrankter *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen**

- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

- **Ärztliche Tastuntersuchung** ≥ 25 Jahre
- **Ultraschall** ≥ 25 Jahre
- **Mammographie** ≥ 40 Jahre
- **Kernspintomographie** ≥ 25 Jahre

2b **B** **++**
halbjährlich
halbjährlich
alle 1-2 Jahre**
jährlich

- **Zur Verbesserung des metastasenfrenen Überlebens**

2b **B** **+**

- **Z. n. therapeutischer Radiatio der Brustwand im Kindes- und Jugendalter (z. B. M. Hodgkin, siehe S3-Leitlinie M. Hodgkin)**

2a **B** **++**

* Das multimodale Früherkennungsprogramm sollte für Frauen mit Mutationsnachweis in Risikogenen und bei erhöhtem rechnerischen Risiko ohne Mutationsnachweis im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen;

** Laut SOP FBREK-Konsortium 2022: In Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammographischen Vorbefunden alle 1-2 Jahre ab einem Alter von 40-45 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung

High-Risk Breast Cancer Surveillance with MRI

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	30-39 years		40-49 years		≥ 50 years	
	Detection rate (‰)	PPV (%)	Detection rate (‰)	PPV (%)	Detection rate (‰)	PPV (%)
BRCA1	43.2	29.4	21.8	25.5	30.5	33.3
BRCA2	22.7	23.3	24.3	27.5	16.3	23.5
BRCA1/2-non carriers with high risk	2.9	2.8	7.4	6.8	10.9	13.8

PPV: Positive predictive value

Detection performance of annual multimodality screening rounds with MRI by risk group and age.

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



Modified Surveillance Program for *BRCA*-neg. Women at Moderate to High Risk or Survivors of Hodgkin Disease

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Rationale:

- **Increased risk of breast cancer after chest irradiation because of Hodgkin lymphoma in childhood (9–18 years)**
- **Increased risk of breast or ovarian cancer in women from *BRCA*1/2 negative families at risk that is, however, lower than in women from *BRCA*1/2 positive families**
- **Referral to centres of the GC-HBOC or cooperating centres for the evaluation of structured surveillance and follow-up**

Multimodales Nachsorgeprogramm (IFNP) für Frauen mit *BRCA1/2* Mutation nach primärer einseitiger Mammakarzinom-Erkrankung

Oxford

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

- **Multimodales intensiviertes Nachsorgeprogramm***

- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

- Ärztliche Tastuntersuchung
- Ultraschall
- Mammographie
- Kernspintomographie

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

halbjährlich

halbjährlich

alle 1-2 Jahre**

jährlich

- **Zur Mortalitätsreduktion**

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

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

** Laut SOP FBREK-Konsortium 2022: In Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammographischen Vorbefunden alle 1-2 Jahre ab einem Alter von 40-45 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung.

Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen*

Oxford

LoE GR AGO

Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm → Krebsfrüherkennungsuntersuchung im Rahmen der Regelversorgung

- | | | | |
|---|---|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> Bei <i>BRCA1/2</i>-Mutation: Aufklärung über Erkrankungsrisiken auch für männliche Familienangehörige | 5 | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> Für Brustkrebs: Selbstuntersuchung | 5 | D | + |
| <ul style="list-style-type: none"> Für Prostatakarzinom: siehe S3-Leitlinie Prostatakarzinom | 5 | D | + |

Das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs liegt in der männlichen Allgemeinbevölkerung bei 0.1 %.

BRCA1 Mutationsträger haben ein Erkrankungsrisiko für Brustkrebs von ca. 1 %, ein ca. 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren.

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

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

Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Risiko-reduzierende, unilaterale oder bilaterale Mastektomie (RRME) ohne Vorliegen von genetischen Risikofaktoren (führt nicht zu einer Mortalitätsreduktion)**
- **Axilladissektion oder Sentinel-Lymphknoten Exzision bei RRME**

Oxford

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

2a	B	-*
----	---	----

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

* Studienteilnahme empfohlen

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

Oxford

LoE GR AGO

■ **Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RR-BSO)****

- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ++*
- reduziert die Gesamtmortalität ++*

■ **Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM)**

- reduziert die Brustkrebsinzidenz 2b B +*
- reduziert die Mortalität bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen*** 2b B +*

* Studienteilnahme empfohlen
 ** Die RR-BSO wird ab ca. 35 Jahren für *BRCA1* und ab ca. 40 Jahren für *BRCA2* Mutationsträgerinnen unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters in der Familie und des Familienplanungs-Status empfohlen.
 *** Für *BRCA2* Mutationsträgerinnen konnte keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden. RRBM Beratung sollte individualisiert durchgeführt werden.

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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO) <ul style="list-style-type: none"> reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen. 	2a	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom 	4	C	+/-**

* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen,

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

Improved Overall Survival After Contralateral Risk-reducing Mastectomy in *BRCA1/2* Mutation Carriers with a History of Unilateral Breast Cancer: A Prospective Analysis

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Analysis ^a	Group	Person years of observation	Deaths	Mortality ^b (95% CI)	HR (95% CI)
(a)	Surveillance	3007	65	21.6 (16.9-27.6)	Ref
	CRRM	1975	19	9.6 (6.1-15.1)	0.43 (0.26-0.72) ^c 0.49 (0.29-0.82) ^d
(b)	Surveillance	2673	56	21.0 (16.1-27.2)	Ref.
	CRRM	1837	18	9.8 (6.2-15.5)	0.46 (0.27-0.79) ^c 0.55 (0.32-0.95) ^d

^a Analysis (a) is the main analysis with start of observation being either the date of primary breast cancer (PBC) diagnosis or the date of DNA diagnosis, whichever came first. In the additional analysis (b), the observation starts either 2 years after PBC or at the date of DNA diagnosis, whichever came first, to exclude patients who presented with distant metastases or died within 2 years after PBC diagnosis ($n = 17$).

^b Per 1000 person years of observation.

^c Univariate analysis.

^d Multivariate analysis, adjusted for risk-reducing salpingo-oophorectomy. The following variables did not meet the criteria for incorporation in the multivariate Cox model as described in the Methods section, and were therefore not included in the multivariate analysis: type of mutation, year of birth, age at DNA diagnosis, age at PBC diagnosis, T-status, presence of positive lymph nodes, differentiation grade, hormone receptor status, HER2 status and treatments administered for PBC. Abbreviations: CRRM, contralateral risk-reducing mastectomy; HR, Hazard ratio; CI, confidence interval.

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

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre Risiko-Reduktion für invasives MaCa, DCIS und LN	1a	A	+*
■ Raloxifen für postmenopausale Frauen Risiko-Reduktion für invasives MaCa	1b	A	+*
■ Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen	1b	A	+**

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

** Signifikante Risikoreduktion unter Anastrozol für Ovarial- und Endometriumkarzinome, sowie Haut-, Kolorektal-, Schilddrüsen-, Harnwegskarzinome und hämatologische Tumoren
Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Früherkennung und Diagnostik



Früherkennung und Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2005–2023:**
**Albert / Blohmer / Fallenberg / Fersis / Gerber / Junkermann / Kühn /
Maass / Müller-Schimpfle / Scharl / Schreer / Wöckel**
- **Version 2024:**
Fallenberg / Heil

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen durch Mammographie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Alter	Intervall (Monate)	Oxford		AGO
		LOE	GR	
< 40	na	-	-	--
40-44	na	1b	B	-
45-49	24-36	1a	A	+[#]
50-75*	24	1a	A	++
> 75**	24	4	C	+/-[#]

* Nationales Mammographie-Screening-Programm

** Abhängig von Gesundheitszustand + Lebenserwartung mehr als 10 Jahre

Cave: rechtfertigende Indikation ist notwendig bzw. bei Anpassung des Screenings indiziert

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

Tomosynthese, Endpunkt: Cancer Detection Rate

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LOE	GR	AGO
Digitale Tomosynthese (DBT ± SM)*	1a	A	+
Ersatz der DM durch synthetische MG + DBT	1a	A	++

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

- * **Sign. höhere Sensitivität, heterogene Spezifität und höhere Kosten [Gerät, Befunder, Archivierung] der digitalen Brust-Tomosynthese (DBT) im Vgl. zur digitalen Mammographie (DM)**
Dosisreduktion durch Berechnung einer synthetische Mammographie (SM) statt additiver DM
bisher keine sign. Reduktion der Intervallkarzinome

KI zur Detektion in der Mammadiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

KI im Screening

Als Second Reader in der Mammographie

Zur Workload-Reduktion (AI alleine)

Stand alone oder als Second Reader in der
Tomosynthese

	Oxford		
	LOE	GR	AGO
Als Second Reader in der Mammographie	1b	B	+/-
Zur Workload-Reduktion (AI alleine)	2b	B	-
Stand alone oder als Second Reader in der Tomosynthese	2a	B	-

Breastcancer: incidence and mortality risk

Tabelle 3.17.2
Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C50, Datenbasis 2019

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	1,0 %	(1 von 99)	13,1 %	(1 von 8)	0,1 %	(1 von 1.000)	3,5 %	(1 von 28)
45 Jahren	2,2 %	(1 von 45)	12,3 %	(1 von 8)	0,2 %	(1 von 410)	3,5 %	(1 von 29)
55 Jahren	2,8 %	(1 von 35)	10,4 %	(1 von 10)	0,4 %	(1 von 230)	3,3 %	(1 von 31)
65 Jahren	3,4 %	(1 von 29)	8,2 %	(1 von 12)	0,8 %	(1 von 130)	3,0 %	(1 von 34)
75 Jahren	3,6 %	(1 von 28)	5,6 %	(1 von 18)	1,3 %	(1 von 77)	2,5 %	(1 von 40)
Lebenszeitrisiko			13,2 %	(1 von 8)			3,5 %	(1 von 28)
Männer im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	< 0,1 %	(1 von 29.250)	0,1 %	(1 von 750)	< 0,1 %	(1 von 319.800)	< 0,1 %	(1 von 2.500)
45 Jahren	< 0,1 %	(1 von 11.400)	0,1 %	(1 von 760)	< 0,1 %	(1 von 44.700)	< 0,1 %	(1 von 2.500)
55 Jahren	< 0,1 %	(1 von 4.000)	0,1 %	(1 von 790)	< 0,1 %	(1 von 24.400)	< 0,1 %	(1 von 2.600)
65 Jahren	< 0,1 %	(1 von 2.300)	0,1 %	(1 von 890)	< 0,1 %	(1 von 8.400)	< 0,1 %	(1 von 2.600)
75 Jahren	0,1 %	(1 von 1.700)	0,1 %	(1 von 1.100)	< 0,1 %	(1 von 5.650)	< 0,1 %	(1 von 3.000)
Lebenszeitrisiko			0,1 %	(1 von 750)			< 0,1 %	(1 von 2.500)

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

Guidelines Breast
 Version 2024.1D

www.ago-online.de

From: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile

Breastcancer: Age specific new Cancer cases

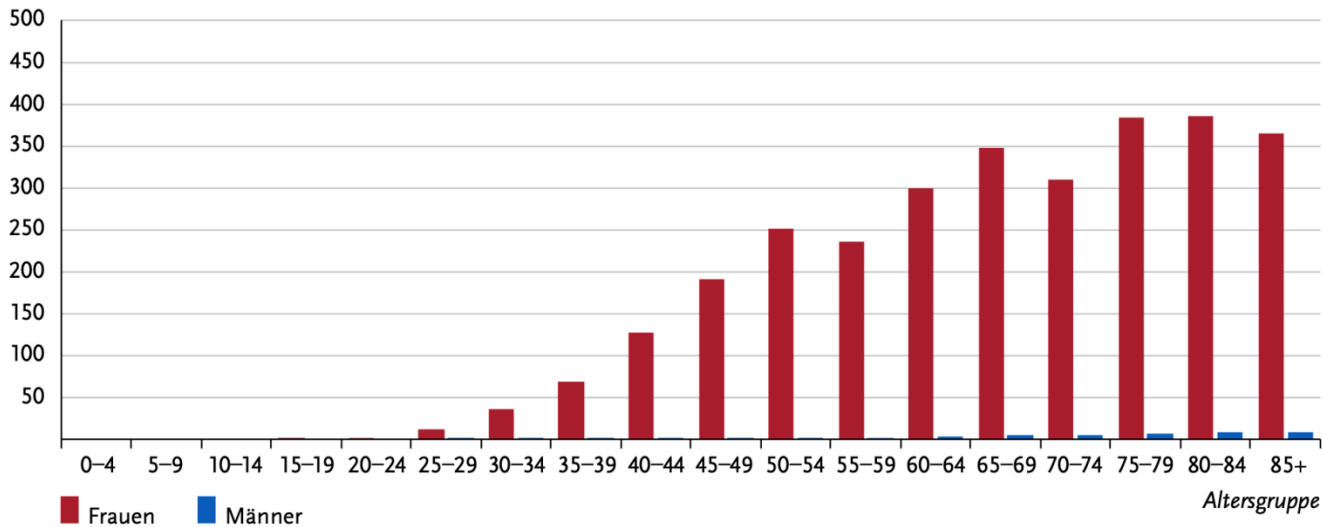
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Abbildung 3.17.2

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019 – 2020

je 100.000





Mammography-Screening Benefit and Harm

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Data background: Breast Cancer Surveillance Consortium Registry Data per 10.000 Women screened over 10 years

Age	40-49	50-59	60-69	70-74
Breast cancer death avoided (CI 95%)	3 (0-9)	8 (2-17)	21 (11-32)	13 (0-32)
False-positive (n)	1212	932	808	696
Breast biopsies (n)	164	159	165	175
False-negative (n)	10	11	12	13

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Siu Al on behalf of the USPSTF 2016, 164:279–296

Früherkennung (normales Risiko)

Sonographie / MRT

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Screening-Mammasonographie alleine	5	D	--
■ Autom. 3D-Sonographie	3a	C	-
■ Mammasonographie als Ergänzung bei:			
• Dichtem Parenchym (inhomogen dicht, extrem dicht)	2a	B	++
• Erhöhtem Risiko	1b	C	++
• Mammographischer Läsion	2b	B	++
• Zur Abklärung susp. Läsionen im MRT	2b	C	++
■ MRT bei neg. MG und extrem dichter Brust* 45-75 LJ	1b	B	+

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

Früherkennung

Klinische Untersuchung (clinical breast examination; CBE)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Als alleinige Untersuchung			
▪ Selbstuntersuchung (BSE)	1a	A	-*
▪ Klinische Brust-Untersuchung (CBE) (außerhalb der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU))	1a	C	-*
▪ Klinische Brust-Untersuchung (CBE) (im Rahmen der KFU)	1a	B	++
▪ Medizinisch-taktile Untersuchung durch Blinde / Sehbehinderte	3b	C	-
CBE wegen klinisch- / mammo- / sonographischer Läsion	5	D	++
CBE in Kombination mit Bildgebung	1a	A	++

* Kann Brust-Bewußtsein erhöhen

Abklärung von Symptomen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Klinische Untersuchung	3b	B	++
■ Mammographie	1b	A	++
■ Tomosynthese***	2a	B	+
■ Kontrastmittelmammographie (alleine oder zusätzlich)	2a	B	+
■ Sonographie	2b	B	++
■ Elastographie (Shear wave)*	2b	B	+
■ Automat. 3D-Sonographie	3b	B	+/-
■ MRT**	2b	B	+
■ Minimalinvasive Biopsie	1b	A	++

*

Zusatzuntersuchung

**

Wenn klinische, mammographische und sonographische Diagnostik ggf. inkl. Nadelbiopsie keine sichere Einschätzung erlauben.

Ersatz der additiven DM durch synthetische Mammographie (SM)

Prätherapeutische Mammadiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Mammographie	2b	B	++
▪ + Tomosynthese***	2b	B	+
▪ Kontrastmittelmammographie (alleine) nach Rx-Sensibilität und Verfügbarkeit *	2a	B	+
▪ Sonographie (Mamma)	2b	B	++
▪ MRT*	1b	A	+
▪ Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)	1b	A	++
▪ Mamma-CT	4	D	-
▪ PET für die Axilla. (PET-CT, PET-MRT)	2b	B	-

* Möglichkeit der MRT-gestützten bzw CEM-gestützter Biopsie (in domo oder im Rahmen eine Kooperation). MRT erwägen bei hohem familiären Risiko, eingeschränkter Beurteilbarkeit in MG & US (Beurteilbarkeit C/D), invasiv lobulärem Karzinom.

** Histologische Sicherung von Zusatzbefunden im Fall therapeutischer Relevanz.

*** Ersatz der additiven DM durch synthetische Mammographie (SM)

Prätherapeutische Axilladiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Klinische Untersuchung**
- **Mammographie**
 - + Tomosynthese***
 - Kontrastmittelmammographie (alleine) nach Rx-Sensibilität und Verfügbarkeit
- **Sonographie (Axilla[#])**
- **MRT**
- **CNB Axilla, wenn auffälliger LK-Befund und Markierung des LK wenn TAD geplant/≤3 susp. LK**
- **Mamma-CT**
- **PET für die Axilla. (PET-CT, PET-MRT)**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	5	D	++
	2b	B	-
	2b	B	-
	2a	B	-
	2a [#]	B	++
	1b	A	+
	2b	B	++
	4	D	-
	2b	B	-

*** Ersatz der additiven DM durch synthetische Mammographie (SM)

Prätherapeutisches Staging

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Anamnese und klinische Untersuchung	5	D	++
Nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen und/oder Symptomen und/oder Indikation zur (neo-)adjuvanten Chemo- / Antikörpertherapie:			
■ CT Thorax / Abdomen / Becken	2a	B	+
■ Skelettszintigraphie	2b	B	+
■ Röntgen-Thorax	5	C	+/-
■ Leberzonographie	5	D	+/-
■ Weiterführende Diagnostik je nach Befund (z. B. Leber-MRT / CEUS* / Biopsie etc.)	2a	B	+
■ FDG-PET oder FDG-PET-CT** FDG-PET-MRT**	2b	B	+/-
■ Ganzkörper MRT	4	C	+/-

* Contrast enhanced ultrasound

** vorzugsweise bei hohem Stadium (III), wenn verfügbar

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Pathologie

Pathologie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2004–2023:**
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Harbeck / Huober /
Kreipe / Lück / Maass / Schneeweiss / Sinn / Thomssen / Schmidt**
- **Version 2024:**
Harbeck / Kreipe / Sinn

Präanalyse: Fixation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Indikationen der Mamma-Zytologie*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Mamillensekret**
- **Tumor***
- **Zyste**
- **Lymphknoten**

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

Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse) 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebeblock pro cm Resektat 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Tuschemarkierung der Resektionsränder 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparateradiographie, Photodokumentation oder Diagramm 	5	D	+

Aufarbeitung: Mastektomie

Oxford

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

- | | | | |
|--|---|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling der Resektionsränder <ul style="list-style-type: none"> ■ Hautränder tumornah ■ dorsaler Rand ■ weitere Ränder, wenn knapp (< 1 cm) | 5 | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie | 5 | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region | 5 | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Systematische Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1/2 pos. Patienten) | 5 | D | ++ |

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$	5	D	++
▪ Zytokeratin-Immunhistologie			
▪ zum Nachweis von Mikrometastasen, wenn suspekt	2b	B	+
▪ zum Nachweis von Mikrometastasen nach NACT	2b	B	+
▪ routinemäßig	5	D	+ / -
▪ Schnellschnittuntersuchung (anschließender Paraffinschnitt erschwert)			
▪ bei klinischer Konsequenz	5	D	+
▪ bei nicht zu erwartender Konsequenz	5	D	-
▪ Abtupfzytologie anstatt oder zusätzlich zur Schnellschnittuntersuchung	3b	C	+/-
▪ RT-PCR zum Nachweis von Metastasen	4	D	-
▪ OSNA	3b	B	-

Aufarbeitung: Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung einschließlich Schnellschnitt

Oxford

LoE GR AGO

- **Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom (anschließender Paraffinschnitt erschwert)**

- bei klinischer Konsequenz

5 D +

- bei nicht zu erwartender Konsequenz

5 D -

- **Beurteilung der Resektionsränder**

- wenn makroskopisch < 1 cm

5 D +

- wenn makroskopisch > 1 cm

5 D -

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

5 D +

- **Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm**

5 D --

- **Asservierung von unfixiertem Nativgewebe**

5 D +

Befundung: Histologischer Tumortyp

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

- **Histologischer Tumortyp entsprechend WHO-Klassifikation (5. Aufl. 2019)**

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

Ductal TNBC: Comparable survival rates and similar response rates to chemotherapy for ER = 0% compared to ER 1% - <10%

Reference	Patients	Results
<p>Villegas, S. L. <i>Eur J Cancer</i> 148, 159–170 (2021) DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.020</p>	<p>Neoadjuvant clinical trial cohorts (n = 2765) comparing neg. ER/PR (<1%) vs. ER/PR low pos. (ER and/or PR <9%) vs. strong-pos. (ER or PR ≥ 10%) HR expression.</p>	<p>Low HR-positive, HER2-negative tumours had a similar clinical behavior compared to TNBC, showing high pCR rates and poor survival and also a basal-like gene expression signature. Patients with low HR-positive tumours should be regarded as candidates for therapy strategies targeting TNBC.</p>
<p>Dieci, M. V. et al. <i>Npj Breast Cancer</i> 7, 101 (2021) DOI: 10.1038/s41523-021-00308-7</p>	<p>406 patients with ER < 10% HER2-negative BC. Pat. Were categorized in ER-negative (ER < 1%; N = 364) and ER-low positive (1–9%, N = 42).</p>	<p>No difference was observed in overall survival (OS) according to ER expression levels (5-years OAS 82.3% vs. 76.7% for ER-negative and ER-low positive BC, respectively, p = 0.8). Our results suggest the use of a 10% cut-off, rather than <1%, to define triple-negative BC (TNBC).</p>
<p>Reddy, S. M. <i>et al.</i> <i>British Journal of Cancer</i> 118, 17–23 (2018) DOI: 10.1038/bjc.2017.379</p>	<p>Stage I-III TNBC pat. (n=873) who were disease free at 5 years from diagnosis. Recurrence-free interval (RFI), r.f. survival (RFS), and distant r.f. survival (DRFS) rates were calculated.</p>	<p>After a disease-free interval of 5 years, patients with low hormone receptor-pos. cancers had a higher risk of late events as measured by RFS, and similar risk by RFI or DRFS, compared to TNBC survivors.</p>

Rare histological TNBC subtypes show divergent tumor differentiation patterns and clinical behavior

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Apocrine TNBC

- Luminal phenotype (no basal markers)
- High expression of the androgen receptor
- Low tumor proliferation
- Poor response to chemotherapy
- Better prognosis than ductal TNBC

Metaplastic TNBC

- See chapter 15 Special Situations

Rare and salivary-type TNBC

- Tumors with divergent clinical behavior and specific genetic alterations
- Mostly low tumor proliferation
- Poor response to conventional chemotherapy
- Experimental treatment according to the molecular pathology (e.g. NTREK for secretory ca.)

Apocrine TNBC: More favorable survival and poor response to adjuvant chemotherapy

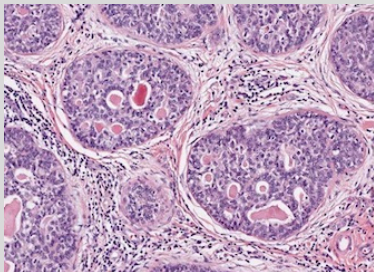
Reference	Patients	Results
<p>Saridakis, A. <i>et al.</i> <i>Ann Surg Oncol</i> 28, 5610–5616 (2021). DOI: 10.1245/s10434-021-10518-9</p>	<p>Women with invasive apocrine cancer were retrospectively identified from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. N= 533 triple-negative apocrine cancers were identified.</p>	<p>Half of apocrine tumors are triple negative, but these have more favorable features and much better survival than non-apocrine triple-negative cancers. Compared with non-apocrine triple-negative, apocrine triple-negative patients were much older, with smaller, lower-grade tumors and much better survival (86% vs. 74%).</p>
<p>Montagna, E. <i>et al.</i> <i>Breast</i> 53, 138–142 (2020). DOI: 10.1038/s41523-021-00308-7</p>	<p>406 patients with ER < 10% HER2-negative BC. Pat. Were categorized in ER-negative (ER < 1%; N = 364) and ER-low positive (1–9%, N = 42).</p>	<p>The outcome of selected apocrine triple negative breast cancer patients who did not received adjuvant chemotherapy is excellent and supports a treatment de-escalation.</p>
<p>Mills, A. M., <i>et al.</i> <i>Am J Surg Pathol</i> 40, 1109–1116 (2016). DOI: 10.1097/pas.0000000000000671</p>	<p>All pure apocrine carcinomas diagnosed during a 10-year period were reviewed, and clinicopathologic characteristics were compared with a control group of 26 non-apocrine TNBC cases. Twenty apocrine carcinomas were identified (~0.8% of all breast cancers).</p>	<p>Apocrine TNBC had a favorable clinical prognosis, with 80% of patients showing no evidence of disease-related morbidity or mortality (mean follow-up: 45.2 mo). Pure apocrine carcinomas represent a clinicopathologically distinct subgroup of triple-negative breast cancer characterized by AR positivity.</p>

Rare and salivary-type TNBC: Tumors with divergent clinical behavior and specific genetic alterations

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

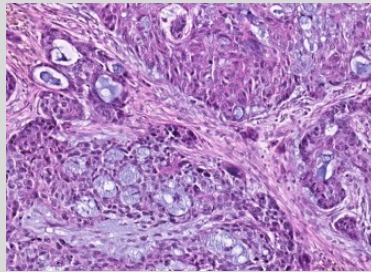
Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adenoid-cystic carcinoma



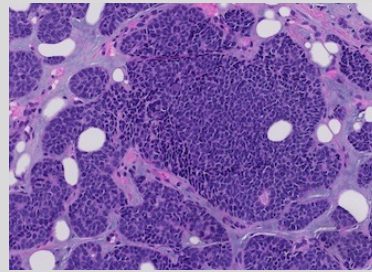
MYB-NFIB
MYBL1 rearrangements
MYB gene amplification

Secretory carcinoma



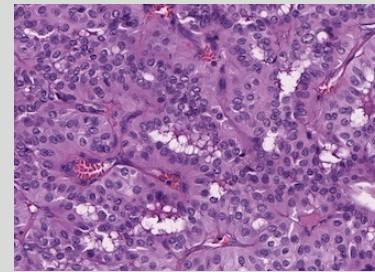
ETV6-NTRK3
gene fusions

Polymorphous carcinoma



PRKD1 E710D
PRKD1/PRKOZ/PRKD3
rearrangements

Tall cell carcinoma with reversed polarity



IDH2 hotspot mutations

Befundung: Differenzierungsgrad

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Anwendung des Nottingham-Grading (Elston & Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms (auch nach neoadj. Therapie) 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Grading des DCIS z.B. gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (5. Aufl., 2019) 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3) 	5	D	++

Befundung: Tumorgroße und gesamte Tumorausdehnung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Befundung: pTNM

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

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

pT1–3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamt-ausdehnung, Multifokalität od. Multizentrität

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

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

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

Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen	5	D	++
▪ Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie	5	D	++
▪ R-Klassifikation	5	D	++
R0: Kein Residualtumor			
R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand			
RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)			

Befundung: Lymphgefäßinvasion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Befundung: Evaluation tumor-infiltrierender Lymphozyten (TIL)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+/-

- **Identifikation von Tumoren mit prädominantem lymphozytärem Infiltrat (> 50%) im Tumorstroma (n. Salgado et al.*)**

Nur das intratumorale Infiltrat im Stroma und nicht an der Invasionsfront berücksichtigen

Zentrale Fibrose- und Nekrosezonen nicht bewerten

Durchschnittswert des lymphozytären Infiltrates in Prozent angeben

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

Befundung: nach neoadjuvanter Chemotherapie

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
▪ Identifikation des Tumorbetts, sonst ypTX	4	D	++
▪ Angabe der Tumorgöße als max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.	4	D	++
▪ pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms sowie Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.	2b	D	+
▪ IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors (LK)	2b	B	+/-
▪ Angabe von ypTN-Status nach neoadj. Therapie	5	D	++
▪ Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor	5	D	+/-
▪ Intraoperativer Schnellschnitt (verminderte Sensitivität)	5	D	-
▪ Tumorregression-Scores: RCB-Score oder Sataloff-Score	4	D	+/-

Prädiktive Pathologie der endokrinen Responsivität

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Immunhistochemische Detektion des Östrogen- und Progesteronrezeptors am Paraffinschnitt mit Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (ER positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 10% , PR positiv bei $\geq 10\%$)**
- **Nachweis endokriner Responsivität durch Ki67 Abfall auf $\leq 10\%$ nach 3-4 wöchiger präoperativer endokriner Therapie bei Erstdiagnose**
- **Nachweis sekundärer (unter endokriner Therapie erworbener) endokriner Resistenz durch Untersuchung der aktivierenden *ESR1* Mutation in der Liquid Biopsy oder den Metastasen**

Oxford

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

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

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

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

HER2-Bestimmung mittels IHC

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> 3+ Färbemuster: HER2 + wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von > 10% invasiver Zellen 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> 2+ Färbemuster: Wenn > 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca.: ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH) 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> 1+ Färbemuster: bei >10% unvollständiger Membranfärbung, die schwach oder kaum wahrnehmbar ist 	1a	A	+
<ul style="list-style-type: none"> 0 Färbemuster: Nachbestimmung bei Möglichkeit der Applikation von Trastuzumab-Deruxtecan* 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> HER2-low: 1+ oder 2+ /ISH negativ 	1b	A	++

* Wegen Heterogenität und Therapierelevanz

HER2-Bestimmung: ISH bei IHC 2+

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
3a	D	++

- **Einfärben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**

- HER2 + wenn ≥ 6 Signale in mindestens 20 kohäsiven Zellen
- negativ bei < 4 Signalen/Kern
- 2-Farben ISH empfohlen bei ≥ 4 und < 6 Signalen / Kern

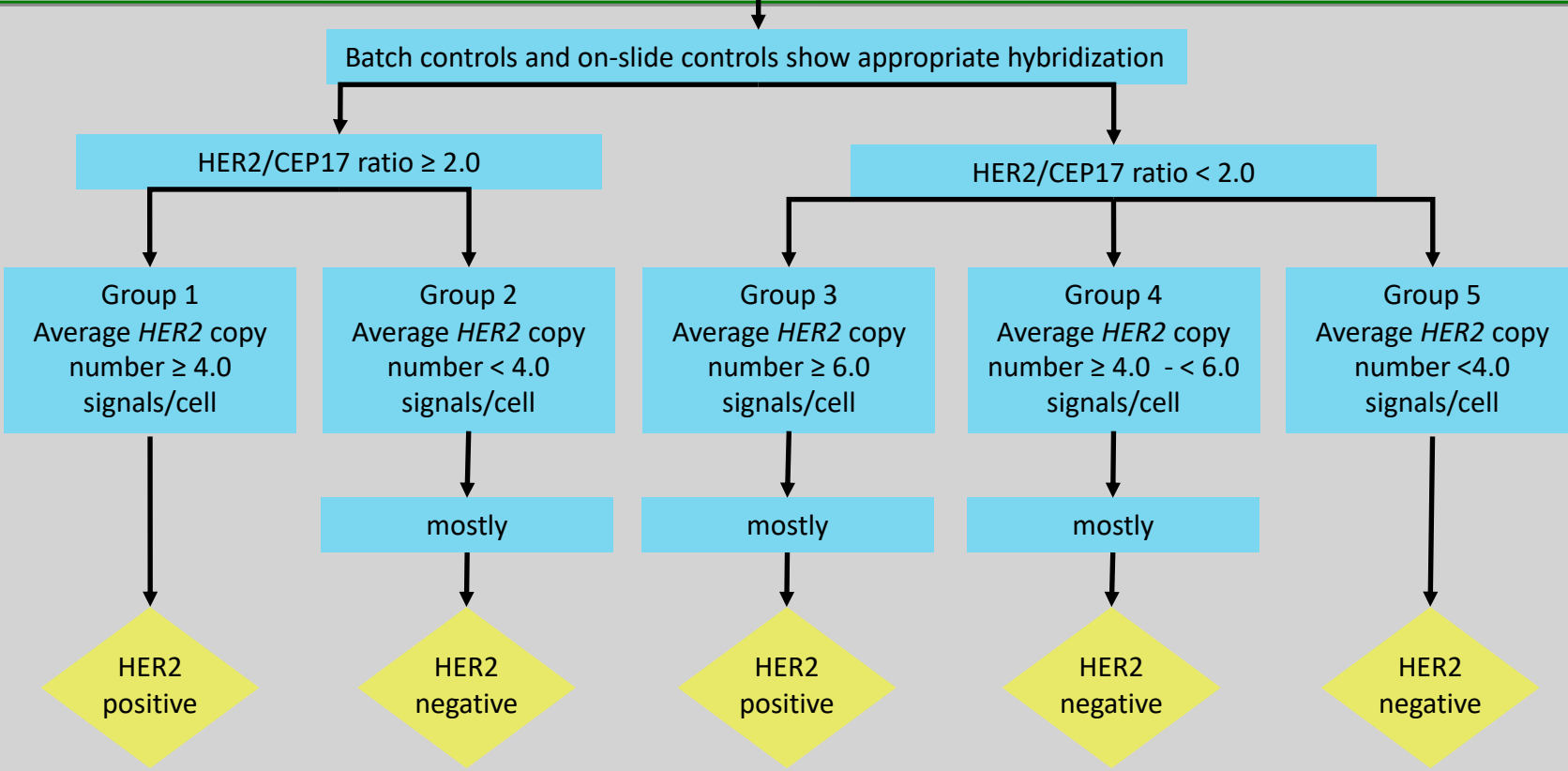
- **Zweifarbigen In-Situ-Hybridisierung (ISH):**

- Gruppe 1: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 -> HER2+
- Gruppe 2: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
- Gruppe 3: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 6.0
-> HER2+ (Nutzen einer anti-HER2 Therapie jedoch unklar)
- Gruppe 4: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 und < 6
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
- Gruppe 5: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0 -> HER2-

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



HER2 Testing on Core Biopsies

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

False positive immunohistochemical labeling may occur in core biopsies. Therefore, methods of individual laboratories should be validated by comparison of core biopsies and resection specimens. Background staining should be evaluated by comparison with normal duct epithelium.

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

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

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

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von HER2

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Zusatzuntersuchungen: Ki-67 Bestimmung

Oxford

- **Auszählung von Zellkernen an der Invasionsfront des Tumors**
- **Semiquantitative Schätzung oder Auszählen an Stanzbiopsaten**
- **Berücksichtigung auch schwach positiver Zellkerne**
- **Angabe des Ki-67 positiver Tumorzellen in Prozent**
- **Etablierung laborinterner Standards und Schwellenwerte**
- **Bildanalyse zur Objektivierung der Ki-67 Auszählung**
- **Neu-Bestimmung Ki-67 nach Kurzzeit präoperativer (2-4 Wochen) endokriner Induktion (ypTNM trotz Kurzzeit)***

LoE	GR	AGO
5	D	++
2	A	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+
1b	B	+

* Siehe Kapitel neoadjuvante Therapie

Prädiktive PD-L1 Bestimmung beim metastasierten, triple-negativen Mammakarzinom

Oxford

Immunhistochemischer Nachweis

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

Primärtumor- oder Metastasengewebe verwendbar

2	A	++
---	---	----

Primärantikörper äquivalent zu den Zulassungsstudien

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

CPS (combined positive score) zur Indizierung von Pembrolizumab

2	A	++
---	---	----

= Quotient: $\frac{\text{Positive Tumorzellen} + \text{Makrophagen} + \text{Lymphozyten}}{\text{Zahl der Tumorzellen} \times 100}$

Schwellenwert CPS ≥ 10

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

Immun-Score (IC) zur Indizierung von Atezolizumab:

2	A	++
---	---	----

Zytoplasmatische Positivität des leukozytären Begleitinfiltrates (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Granulozyten außerhalb von Abszessen) bezogen auf die Tumorfläche

Schwellenwert IC > 1%

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

Mutationsdiagnostik* bei mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI Ansprechen Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
			Metastasen, Plasma	1b	B	++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI *	Pembrolizumab idealerweise Paneldiagnostik	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

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

- **Version 2024:**

Thill / Friedrich / Kreipe

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Prognostische Faktoren

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

Prädiktive Faktoren

Dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Quality Criteria

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS I



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Resektionsränder	1a
▪ Alter	1a
▪ Größe	1a
▪ Grading	1a
▪ Komedonekrose	1a
▪ Diagnostische Methode	1a
▪ Fokalität	1a
▪ HER2-Überexpression	1a
▪ ER / PR (positiv vs. negativ)	1a

s. auch Kapitel „Ductales Carcinoma in situ“

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS II



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Familiäre Mammakarzinombelastung**
- **Prämenopause bei DCIS Erkrankung**
- **Hoher BMI**
- **Hohe Brustdichte**
- **Wachstumsmuster (kribriform / solide versus „clinging“ / mikropapillär)**
- **Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen**
- **Architektur**
- **(mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate**
- **Palpables DCIS**
- **ER-, HER2+, Ki-67+**
- **Scores: Oncotype DX Breast DCIS Score (12 Gene), CCP (23 Gene)**
- **MSKCC Nomogram**
- **DCISionRT**
- **Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER2+, triple negativ)**
- **DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa**
- **Hohe TILs Zahl**

LoE
2a
2a
2a
2a
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b

s. auch Kapitel „Ductales Carcinoma in situ

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

Prognosefaktoren I

Oxford

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

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

Oxford

Faktor

	LoE	GR	AGO
▪ ER / PR	1a	A	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
▪ ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des intrinsischen Typs unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und -biologie	2b	B	++
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+
▪ Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2 Wochen) (ypT und ypN)*	1a	B	+

*Biomarkertestung und Genexpressionstest sollten an Stanze vor Therapie bestimmt werden



Reproducibility – Quality Assurance is Key for Clinical Decision Making

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **ER / PR: concordance central vs. local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grade: concordance central vs. local is 68% (PlanB, JCO 2016)**
- **HER2: frequency of false-positive test results 6% (ASCO /CAP JCO 2013)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes: grade 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Ki-67:**
 - **Inter- and intraobserver variability in measurement of Ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**
 - **High reproducibility for low and high Ki-67 levels (J Pathol 2002)**
 - **Standardized methodology improves analytical validity (JNCI 2020)**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prädiktive Pathologie der endokrinen Responsivität

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Immunhistochemische Detektion des Östrogen- und Progesteronrezeptors am Paraffinschnitt mit Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (ER positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 10% , PR positiv bei $\geq 10\%$)**
- **Nachweis endokriner Responsivität durch Ki67 Abfall auf $\leq 10\%$ nach 3-4 wöchiger präoperativer endokriner Therapie bei Erstdiagnose**
- **Nachweis sekundärer (unter endokriner Therapie erworbener) endokriner Resistenz durch Untersuchung der aktivierenden *ESR1* Mutation in der Liquid Biopsy oder den Metastasen**

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

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

Oxford

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ MammaPrint® (N0-1) ▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)** ▪ IHC4 (ER / PR / HER2 / Ki67) (für die zentrale Testung validiert) ▪ PREDICT® Algorithmus (https://breast.predict.nhs.uk/) ▪ HER2DX (HER2+) ▪ Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion LVI) ▪ CTS5 Clinical Treatment Score** ▪ CPS-EG Score ▪ RCB Score 	<ul style="list-style-type: none"> 1b 1b 2b 2b 2b 2b 1b 2b 2b 2b 2b 2a 	<ul style="list-style-type: none"> A A B B B B A B B B B B 	<ul style="list-style-type: none"> +* +* +* +* +/-* +/- + +/- +/- + + +

* Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgröße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden

** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren IV

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	1a	A	+/-
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search [®])*	1b	A	+/-
■ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	1b	B	+/-
■ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	3a	C	-
■ Cell-free DNA (cfDNA, ctDNA im Blut, prognostisch für DFS, PFS, DDFS, OS)	2a	B	+/-

* Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Commercially Available Molecular Tests

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

§ Validated clinical data only available for this assay

Commercially Available Molecular Tests

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index® (BCI)
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	yes	yes	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes	not shown	not shown	EAT after 5 yrs
Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)	TransATTOM (11%)
Prospective evidence	MINDACT (N0, N1) (8y DFS, OS)	TAILORx (12 y DFS, OS), N0, RS ≤ 25 vs. ≥ 26 PlanB (N0 highrisk/N+) (5 y DFS, OS) RxPONDER (5 y DFS, OS), N1, RS ≤ 25 vs. ≥ 26) ADAPT (5 y DFS, OS), N0-1, RS 0-11; RS 12-25 / Ki67 response	–	–	--

§ Validated clinical data only available for this assay

Prospective Clinical Trials (Oncotype DX® [TAILORx, PlanB, RxPONDER, ADAPT], MammaPrint® [MINDACT])

Prognosis in low-risk groups excellent for both tests: ~ 94% 5 J. DFS with only adjuvant endocrine therapy (ET)

	TailorX	RxPONDER	PlanB	ADAPT	MINDACT
Follow-up	median 7.5 years	median 5.1 years	5-year-DFS	median 60 months	median 8.7 years
Trial design (biomarker question)	pN0; Randomization RS 11-25 (+/- CTX)	pN1; Randomization RS0-25 (+/- CTX)	Prospective ODX testing: ET alone in RS 0-11 pN0-1	Non-inferiority (iDFS) ET alone: RS 0-11 vs RS12-25/ET response	Prospectively defined 5y-DMFS threshold for ET alone
Percentage clinically defined low-risk group	6615/9427 (70.2%, adj-online)	all 1-3 involved lymph nodes	all clinical CTX indication (pN0-1)	all clinical chemotherapy (CTX) indication (c/pN0-1)	3336/ 6693 (49.8%, adj-online)
Percentage high clinical risk and low genomic risk (clinical CTX indication)	16.7% (RS 0–10)	42.8% (RS 0-13)	15.3% (RS 0–11)	ET-trial (pN0-1): all RS 0-25, i.e. low genomic risk with ET alone	23.2% (high clinical/low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	n.r.	2.9%	n.r.	26% (fresh frozen)
Percentage genomically intermediate-risk group (only for Oncotype DX, ODX)	69.1% (RS 11–25)	57.2% (RS 14-24)	60.4% (RS 12–25)	Included only RS 0-11 (37.9%) or RS 12-25/ET response (62.1%)	n.a.
Percentage genomically high-risk group (only for Oncotype DX)	14.3% (RS ≥ 26)	n.a.	24.3% (RS ≥ 26)	n.a.	27.0% (high clinical <u>and</u> high genomic risk)
12-year follow-up	reported	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Adjuvante Endokrine Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

Oxford

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
• Endokrine Therapie	ER / PR Status [%]	1a	A	++
	IHC Färbeintensität (ER/PR)	1a	A	-
	Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2-4 Wochen) (ypT und ypN)	1b	A	+
• Erweiterte endokrine Therapie (EAT)	Breast Cancer Index [®] MammaPrint	2b	B	+/-
• Tamoxifen	CYP2D6 Polymorphismus	2b	B	-
• Ovarieller Ablation oder Funktionsunterdrückung	Menopausenstatus	1c	A	++
	Menopausenstatus	1c	A	++
• Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen	ER / PR / HER2 als Einzelmarker	1c	A	-
	Invasives lobuläres MaCa	2b	B	+
	Ki-67 hoch	2b	B	+/-
	Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	2b	B	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Adjuvante Chemotherapie 	70-Gen-Signature (Mammaprint)*	1b	A	+
	21-Gen-Recurrence-Score* (Oncotype DX®)	1b	A	+
	EPclin (EndoPredict®)*	2b	B	+
	PAM-50 (Prosigna®)*	2b	B	+
	Histologischer Typ (lobulär vs. NST)	2b	B	-
	TIL´s bei TNBC	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Anti-HER2-Therapie 	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> PARP-Inhibitor 	<i>gBRCA1/2</i> Mutation (HER2 neg.)	1a	A	+

*Entscheidung nach Alter/Menopausenstatus zu erwägen, prospektive Evidenz nur für Mammaprint und OncotypeDX verfügbar (siehe nächste Folie)

Results for prospectively evaluated biomarkers (LOE1a) in early HR+/HER2- breast cancer

biomarker/ signature	Population (HR+/HER2- patients)	therapy options
Mammaprint (MINDACT n=2140)	Clinically high/genomic low risk (n=1550) N0-1, age >50 yrs N0-1, age ≤50 yrs (patients with OFS in the ET arm: 26%)	ET, no adjuvant CT adjuvant CT→ET*: 2.6% CT-benefit in 5-y DDFS (93.6 vs. 96.2%)
Oncotype DX (TAILORx n=6711)	TailorX (T1b-T2, N0, 74% clinically low risk, 13% OFS in premenopausal women) N0, RS 0-25 age>50 yrs. N0 RS 0-15 age ≤50 yrs N0 RS 16-25 age ≤50 yrs	ET, no adjuvant CHT ET, no adjuvant CHT adjuvant CT→ET*: (3.2-3.4% CT-benefit in 5-y DRFI (93→95-96% 5 y DRFI, in RS 16-20 if clinical high risk only, 16-20: HR=1.4 (n.s.), 21-25: HR=2.19 (sign) for ET vs. CT→ET
RxPonder (n=5018)	RxPonder: N1 RS 0-25: postmenopausal RS 0-25: premenopausal (patients with OFS in the ET arm: 19%)	ET, no adjuvant CT (neo)adjuvant CT→ET* 2.4% CT benefit in 5-y DRFI (5-y DRFI 93.9 vs. 96.3%, HR=0.062, p=0.02) explorative analysis: no effect of CT age 50 and older (p _{interaction} 0.06)
RS + Ki-67post (ADAPT, n=2290 endocrine treated)	clinically intermediate/high risk, RS 0-25 (RS 12, 25+Ki67 _{post} ≤10%) N0-1, age>50 yrs N0, RS 0-11 and age ≤50 yrs N0, RS 12-25 with Ki67 _{post} ≤10% and age ≤50 yrs N1: RS 0-25 (+ Ki-67 _{post} ≤10% in RS 12-25) and age ≤50 yrs N1: RS 0-25 and ki-67 _{post} >10%	ET, no adjuvant CT adjuvant ET, no adjuvant CT adjuvant ET+/- OFS, if RS >16 or clinically high risk +/- CT: 5-yr-DDFS: 97% with ET alone, no significant difference between RS 0-15 and 16-25 adjuvant ET+OFS or CT→ET 5-yrs. DDFS 97% with ET alone (neo)adjuvant CT→ET

* If CT is refused: alternative ET+OFS

DDFS=distant-disease-free-survival, DRFI= distant recurrence free interval, ET= endocrine treatment, CT= chemotherapy, OFS= ovarian function suppression, RS= Recurrence Score

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Junges Alter	↑	1a	A	+
▪ Adipositas	↓	2a	B	+
▪ cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3	↑↑	1a	A	++
▪ Negativer ER- und PR-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Triple negative (TNBC)	↑↑	1a	A	++
▪ Positiver HER2-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Frühes klinisches Ansprechen	↑	1b	A	+
▪ Invasives lobuläres Karzinom	↓	1a	A	+
▪ Metaplastisches Karzinom	↓↓	4	C	+

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR
Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR II

Oxford

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint® (+ Blueprint®), Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, PAM50®, Breast Cancer Index®) 	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> HER2DX (27 Gene, Ansprechen auf Trastuzumab/Pertuzumab) 	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Ki-67 	↑	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Tumor-infiltrierende Lymphozyten** 	↑	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa) 	↑	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie) 	↑↑	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA Mutation (für Platin-Effekt) 	↔	2b	B	+/-

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

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

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Prognosefaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®) <ul style="list-style-type: none"> ■ Prognose ■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.) ■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen ■ Cell-free DNA (cfDNA / ctDNA im Blut) 	1a	A	+
	1b	B	+
	1b	A	-*
	2a	A	+/-

* Studienteilnahme empfohlen

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Marker zur Indikationsstellung

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
▪ Elacestrant	autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>) (Metastase, Plasma)	1b	B	++
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
▪ Capivasertib	<i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
▪ Trastuzumab Deruxtecan	HER2-low oder HER2-positiv	1b	A	++
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 Positivität [#] (IC, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
	MSI/TMB	3	C	+
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
	<i>sBRCA1/2</i> / <i>gPALB2</i>	2b	B	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Mutationsdiagnostik* bei mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		
				LOE	GR	AGO
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI Ansprechen auf Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
			Metastasen, Plasma	1b	B	++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

* idealerweise Paneldiagnostik # siehe auch Kapitel Pathologie

Decision guidance prospectively evaluated biomarkers (LOE1a) and therapy options (mBC)

Biomarker / Signaturtherapieoption	Subtyp / Population	Therapieoption
PDL-L1 \geq 1 %	TNBC	First line Atezolizumab + nab Paclitaxel
CPS > 10	TNBC	First line Pembro + Chemotherapie
PIK 3CA Mutation	HR+ / HER2-	Fulvestrant + Alplisib nach Versagen der first line ET
BRCA1/2 Mutation (OlympiAD, EMBRACA)	HER2 –	Olaparib, Talazoparib

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Therapierelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Diagnostik*	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)				
<ul style="list-style-type: none"> Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z. B. BRAF, FGFR1, ...) 	Effektivität verschiedener Medikamente	4	D	+/-**
<ul style="list-style-type: none"> Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, lokale „hand selected,, Panels) 	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	3a	C	+/-**
<ul style="list-style-type: none"> Next Generation Sequencing (NGS) (möglichst nur bei Tier 1 + 2) 	Effektivität verschiedener Medikamente	1b	B	+/-**

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

** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen

Joint Consensus Recommendations of AMP, ACMG, ASCO and CAP for Reporting Genetic Variants in Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Tier	LoE		Explanation
Tier 1	A.1	Biomarkers that predict response or resistance to FDA-approved therapies for a specific type of cancer	Variants of strong clinical significance
	A.2	Biomarkers included in professional guidelines that predict response to therapies for a specific type of tumor	
	B	Biomarkers that predict response or resistance to therapies for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	
Tier 2	C.1	Biomarkers that predict response or resistance to therapies approved by the FDA or professional societies for a different type of tumor	Variants of potential clinical significance
	C.2	Biomarkers that serve as inclusion criteria for clinical trials	
	D	Biomarkers that show plausible therapeutic significance based on preclinical studies	
Tier 3		Not observed at a significant allele frequency in the general or specific subpopulation databases, or pan-cancer or tumor-specific variant databases. No convincing published evidence or cancer association	Variants of unknown clinical significance
Tier 4		Observed at significant allele frequency in the general or specific subpopulation Databases. No existing published evidence of cancer association	Benign or likely benign variants

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

(ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre Narbe/komplexe
sklerosierende Läsion)

Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Versionen 2005–2023:

**Albert / Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Ditsch / Fallenberg / Fersis /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Huober / Kolberg-Liedtke / Kreipe /
Maass / Nitz / Reimer / Rody / Schmidt / Schreer / Sinn / Thomssen**

Version 2024:

Friedrich / Sinn

Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

B-Klassifikation*

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

* AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4, Juni 2021

B3-Lesions

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

1. Lesions with increased risk of associated DCIS or invasive carcinoma

- Atypical ductal hyperplasia (ADH) or atypical epithelial proliferation of ductal type (classification possibly as B4, depending on extent of lesion)
- Flat epithelial atypia (FEA)
- Lobular neoplasia (LIN; LN; now subdivided into ALH and LCIS, no differentiation according to older nomenclature) classical and non-classical type
- Atypical apocrine adenosis

2. Potentially heterogeneous lesions with risk of incomplete sampling

- Cellular fibroepithelial lesion or phyllodes tumour without evidence of malignancy
- Intraductal papilloma with / without atypia (possibly also B4, depending on the extent of the lesion)
- Radial scar or complex sclerosing lesion (unless the radial scar only microscopically, not radiologically detected: B2)
- Hemangioma

3. Rare Lesions

- Adenomyoepithelioma, nipple adenoma, microglandular adenosis, mucocele-like lesion, nodular fasciitis, desmoid-type fibromatosis, spindle cell lesion of unknown significance

Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Interdisziplinäre Konferenz: Pathologie und Bildgebung konkordant? <ul style="list-style-type: none"> ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ und Ausdehnung des Befundes nein: offene PE 			
	3a	C	++
	3a	C	++
Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)	5	D	+

Strategie nach Diagnose einer ADH in der Biopsie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
ADH in Stanz- / Vakuumbiopsie:			
▪ Offene Exzisionsbiopsie	3a	C	++
▪ Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn sämtliche folgende Voraussetzungen erfüllt sind:	5	C	+/-
a) Kein radiologischer Herdbefund,			
b) Fokale Läsion (≤ 2 TDLU*) in Vakuumbiopsie und			
c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt			
ADH im Resektionsrand nach offener Exzision:	3a	C	+
▪ Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet			

* TDLU = terminale duktulo-lobuläre Einheit (unit)

Lobular Intraepithelial Neoplasia (LIN / LCIS)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Includes:
 - Atypical lobular hyperplasia
 - Classical lobular carcinoma in situ (LIN, classical variant)
 - Non-Classical lobular carcinoma in situ (LIN, classical variant)
- LIN 1–3 classification is not sufficiently validated prognostically
- Non-Classical LIN (pleomorphic LIN, florid LIN) are classified as lesions with elevated risk → potentially **B5a**
- Indicator / precursor lesion:
Ipsi- and contralaterally increased breast cancer risk:
7x after 10 years

Upgrade rates* for B3 lesions

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

* i.e., upgrade to malignant diagnosis when excised

Risk lesion	Upgrade rate to in situ or invasive Ca	References
Atypical lobular hyperplasia (ALH)	5%	[1]
Classical lobular neoplasia (C-LCIS)	4 - 16%	[1-3]
Non-classical lobular neoplasia (pleomorphic, florid LCIS, NC-LCIS)	33 - 39%	[3, 4]
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	23%	[1]
Flat epithelial atypia (FEA)	0 - 14%	[5, 6]
Papilloma	12%	[7]
- no atypia	6 - 10%	[7, 8]
- atypia	21 - 29%	[8, 9]
Radial scar or complex sclerosing lesion	7 - 11%	[10-12]
- no atypia	5%	[12]
- atypia	25%	[13]

Risk of malignant disease during follow-up*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

* i.e. ipsilateral or contralateral disease irrespective of localization of prior lesion

Risk lesion	Upgrade rate to in situ or invasive Ca
LIN/LCIS	7x / 10 yrs (ipsi-/contralateral)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	3-5x / 10 years (ipsi-/contralateral)
Papilloma	
<ul style="list-style-type: none"> no atypia 	4.6% (ipsilateral)
<ul style="list-style-type: none"> atypia 	13% (ipsilateral)

LCIS with elevated risk

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Non-classical LCIS:**
 - **Pleomorphic LCIS: high-grade cellular atypia, common involvement of ducts with comedo necrosis and microcalcifications**
 - **Florid LCIS: involvement of multiple lobuli with a maximum extension until confluence and involvement of ductuli and neighboring TDLU**
- **Microinvasion in classical and non-classical LCIS*:**
 - **classical LCIS: n = 11**
 - **florid LCIS: n = 4**
 - **pleomorphic LCIS: n = 1**

Microinvasion in 0.37% of all LCIS (n = 4310) and in 0.43% among all invasive lobular breast cancers (n = 3740)

Strategie nach Diagnose einer LIN / eines LCIS

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassisches LCIS) mit Befall von ≤ 3 TDLU (terminale duktulolobuläre Einheit) in Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung. Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN (LIN3), LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist. 	2b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> LIN / LCIS am Resektionsrand von BET <ul style="list-style-type: none"> Keine Nachresektion. 	2a	C	++

■ LIN / LCIS in Stanz- / Vakuumbiopsie

- Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassisches LCIS) mit Befall von ≤ 3 TDLU (terminale duktulolobuläre Einheit) in Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung.
- Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN (LIN3), LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist.

■ LIN / LCIS am Resektionsrand von BET

- Keine Nachresektion.

Ausnahmen

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

Strategie nach Diagnose einer FEA

Oxford

LoE GR AGO

■ FEA in Stanz- / Vakuumbiopsie:

- Offene Exzisionsbiopsie
- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter folgenden Voraussetzungen:
 - a. Kleinherdiger Befund (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie) und
 - b. Entfernung oder weitgehend vollständige Entfernung der auffälligen Läsion in der Bildgebung ($\geq 90\%$)

2b B +

2b B +

■ FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

3b C ++

* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

Papilloma

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Includes:** Central and peripheral papilloma > 2 mm, atypical intraductal papilloma (B3)
- To be **distinguished from** peripheral micropapilloma arising in the TDLU, size ≤ 2 mm, may be multiple
- To be distinguished from papilloma with DCIS, from intraductal papillary carcinoma, and from encapsulated papillary carcinoma
- **Precursor lesion:**
May be associated with in-situ or invasive cancer (up to 6% without atypia if concordant imaging, up to 30% with atypia), increased ipsilateral risk for cancer (up to 4.6% and up to 13% in case of atypical papilloma).

Vorgehen nach Diagnose eines Papilloms



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz- / Vakuumbiopsie			
■ Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm ²) und keine Diskordanz zur Bildgebung	2b	C	+
■ Multiple Papillome (> 2 mm)			
■ Offene Biopsie	3a	C	++
■ Atypisches Papillom in Stanz- / Vakuumbiopsie			
■ Offene Biopsie	3a	C	++
■ Papillom am Rand von Resektaten			
■ Keine verfügbaren Daten			

Radially Sclerosing Lesion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Benign pseudoinfiltrative lesion with central fibroelastic core and radial configuration.**
- **Includes:**
 - radial scar (usually ≤ 1 cm)
 - complex sclerosing lesion (> 1 cm)
- **Additional risk factor in patients with benign epithelial hyperplasia (proliferating breast disease)**
- **Risk for upgrade in open biopsy after diagnosis of a radial sclerosing lesion, depending on the size of the needle (CNB) or method (VAB) and additional atypia: 1–18%**

Vorgehen bei radiärer Narbe, komplexer sklerosierender Läsion (CSL)

Oxford

LoE GR AGO

- **Radiäre Narbe / CSL in Stanz- oder Vakuumbiopsie:**

- **Offene Biopsie**

- ohne Atypien

- mit Atypien

- **Verzicht auf offene Biopsie, wenn Läsion klein (≤ 5 mm) oder in der Vakuumbiopsie bereits (weitgehend) vollständig enthalten**

3a	C	+
3a	C	+
3a	C	++
5	C	+

- **Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach offener Exzision:**

- **Keine Nachresektion**

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- | | | | |
|---|----|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ FEA, Papillom ohne Atypien, Radiäre sklerosierende Läsion <ul style="list-style-type: none"> ■ Screening-Mammographie | 5 | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ LIN / LCIS <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurative Mammographie (12 Monate) | 3a | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ ADH <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurative Mammographie (12 Monate) ■ Frauen mit LIN und ADH sind über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko zu informieren | 3a | C | ++ |

Medikamentöse Prävention bei erhöhtem Risiko für ein DCIS oder invasives Karzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tamoxifen 20 mg/d (5 Jahre) für Frauen \geq 35 Jahre	1a	A	+/-
▪ Low-dose Tamoxifen 5 mg/d* (3 Jahre) unabh. vom Menopausenstatus	1b	B	+/-
▪ Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen	1a	A	+/-
▪ Raloxifen für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom	1a	A	+/-**

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

* 5 mg Tabl. nicht verfügbar; alternativ 10 mg alle 2 Tage p.o.

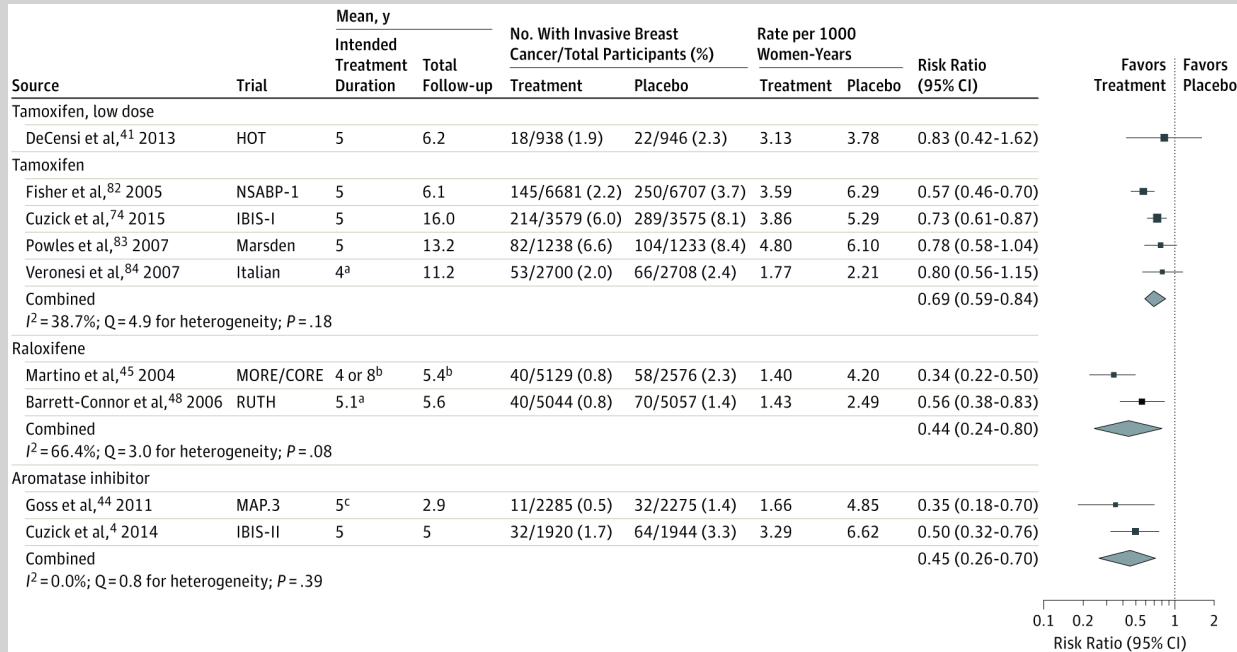
* Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66 % in 5 Jahren) oder nach #Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).

Medical endocrine Prevention

Risk Reduction of Invasive Breast Cancer: Meta-analysis of Primary Prevention Trials

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D





Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- **Versionen 2002–2023:**

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

- **Version 2024:**

Budach / Gerber

DCIS - Prätherapeutische Abklärung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Mammographie <ul style="list-style-type: none"> ■ Vergrößerungsaufnahmen von Mikroverkalkungen ■ Steigerung der Detektionsrate von G1 / G2 DCIS durch digitale Mammographie (versus konventionell) 	1b	B	++
	4	C	++
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sonographie (zum Ausschluss eines begleitenden inv. Anteils) <ul style="list-style-type: none"> ■ Bei Tumoren mit solidem Anteil 	4	C	++
	4	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ MRT zur Festlegung der Ausdehnung und OP-Planung 	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Klinische Untersuchung 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stereotaktische Stanzbiopsie / Vakuumbiopsie (VAB) <ul style="list-style-type: none"> ■ Präparateradiographie ■ Setzen eines Markierungsclips in der Biopsieregion, wenn die Läsion komplett entfernt wurde 	2b	B	++
	2b	B	++
	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation 	5	D	++

DCIS – Upstaging, ipsi- / contralateral Events und Mortality



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Upstaging to BC %	Ipsilateral events (cum. incidence) %	Contralateral events (cum. incidence) %	BC-specific mortality % (95% CI)
5-25.9	<p><i>10 years:</i> BCS: 24.6 BCS and radiotherapy: 9.6</p> <p><i>20 years:</i> BCS: 30.6 BCS and radiotherapy: 18.2</p>	<p><i>10 years:</i> 4.8-6.4%</p> <p><i>15 years:</i> 6.4-~11%</p>	<p><i>10 years:</i> 0.9 (0.7-1.1) (BCS) 0.8 (0.7-1.0) (BCS and radiotherapy) 1.3 (1.1-1.5) (unilateral mastectomy)</p>

~ 50% of all ipsilateral events are invasive.

Breast cancer specific mortality is 3.3%.

Women with DCIS have a 1.8-3-fold increased risk of death compared to normal population/women without DCIS. Risk is greater for young and black women.

Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer

Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. JAMA Netw Open. 2020 Sep 1;3(9):e2017124

- **144,524 women treated for DCIS, 1,540 women died of breast cancer,**
- **cohort study included data for women who had first primary DCIS diagnosed between 1995 and 2014 from the SEER registries database (use of ET is not reported),**
- **retrospective analysis,**
- **results:**
 - **standardized mortality ratio for death from breast cancer among women with DCIS was 3.36 (95% CI, 3.20-3.53),**
 - **risk is greater for young and black women,**
 - **4,502 (3.1%) ipsilateral invasive recurrences, resulting in a 20-year actuarial risk of 13.9%,**
 - **5,527 (3.8%) contralateral invasive breast cancers, resulting in a 20-year actuarial risk of 11.3%,**
 - **women with DCIS had a 3-fold increased risk of death from breast cancer compared to women without DCIS.**



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Risk Factors for Upstaging from DCIS to Invasive Cancer in Final Surgical Specimen

Oxford

LoE

Higher risk

- DCIS without microcalcification in core needle or vaccum biopsy 3b
- Microcalcification $\geq 11,5$ mm 3b
- Presentation as tumor in MRI 3b
- Increased Ki-67 ($\geq 20\%$) 3b
- PR negative 3b
- High peak contrast enhancement on MRI 3b
- Irregularly shaped, non-circumscribed, heterogeneous or margin-enhancing tumors with intratumoral high signal intensity or peritumoral edema on MRI 3b
- Biopsy technique: diagnosis by core needle biopsy versus vacuum biopsy (smaller sampling volume) 3b
- High platelet-lymphocyte ratio 3b

Lower risk

- Removal $\geq 90\%$ of the microcalcifications by vacuum biopsy 3b

Gute klinische Praxis (GKP)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS I

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
▪ Exzision (drahtmarkiert)	2b	B	++
▪ Markierung mit drahtfreien Verfahren	3b	C	+/-
▪ Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen	3a	C	+
▪ Präparateradiographie bei Drahtmarkierung	2b	B	++
▪ Intraoperative Sonographie (präop. darstellbarer Befund)	3a	C	+/-
▪ Sofortige Nachresektion bei unvollständiger Resektion (Präparateradiographie)	1c	B	++
▪ Intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Einzelfall für Schnittträger)	3a	D	+/-
▪ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation	2b	C	++

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

Operative Maßnahmen zur Therapie des histologisch gesicherten DCIS II

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Histologisch freie Resektionsränder (pRis0)	1a	A	++
▪ Multifokalität: BEO falls möglich (inkl. RT)	2b	B	+
▪ Nachresektion bei knappem Resektionsrand im Rahmen der BET (< 2 mm im Paraffinschnitt)*	2b	C	+
▪ Mastektomie** (große Läsionen; keine sicheren Ränder im Nachresektat)	2a	B	++
▪ SLNE			
▪ Mastektomie	3b	B	+
▪ BET	3b	B	--
▪ DCIS beim Mann	5	D	+/-
▪ Axilladisektion	2b	B	--

* individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung Alter, Tumorgröße, Grading und Durchführung einer Bestrahlung, besonders wenn nicht nachbestrahlt wird.

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

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS I



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Resektionsränder	1a
▪ Alter	1a
▪ Größe	1a
▪ Grading	1a
▪ Komedonekrose	1a
▪ Diagnostische Methode	1a
▪ Fokalität	1a
▪ HER2-Überexpression	1a
▪ ER / PR (positiv vs. negativ)	1a

s. auch Kapitel "Prognosefaktoren"

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS II



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Familiäre Mammakarzinombelastung**
- **Prämenopause bei DCIS Erkrankung**
- **Hoher BMI**
- **Hohe Brustdichte**
- **Wachstumsmuster (kribriform / solide versus „clinging“ / mikropapillär)**
- **Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen**
- **Architektur**
- **(mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate**
- **Palpables DCIS**
- **ER-, HER2+, Ki-67+**
- **Scores: Oncotype DX Breast DCIS Score (12 Gene), CCP (23 Gene)**
- **MSKCC Nomogram**
- **DCISionRT**
- **Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER2+, triple negativ)**
- **DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa**
- **Hohe TILs Zahl**

LoE
2a
2a
2a
2a
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b
2b

s. auch Kapitel “Prognosefaktoren“

Strahlentherapie Statements

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Strahlentherapie reduziert das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um 50 %.** **LoE 1a**
- **Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes Auftreten eines In-Brust-Rezidivs) ist 9 (über alle Risikogruppen).**

Radiotherapie nach:

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

1a	A	++
2b	B	--

Durchführung der Radiotherapie:

- **Konventionell fraktionierte Radiotherapie (50 Gy in 25 Frakt.)**
- **Hypofraktionierte Radiotherapie (40-42,5 Gy in 15-16 Frakt.)**
- **Boost-RT des Tumorbettes**
 - **Bei Risikofaktoren* (absoluter Vorteil 5-J-RFS 4 %, Fibroserate signifikant erhöht)**
 - **Ohne Risikofaktoren**
- **Teilbrustbestrahlung [Alter ≥ 50 Jahre, DCIS ≤ 3 cm, G1-2, R0 (≥ 5 mm), unifokal / unizentrisch]**

1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+/-
1b	B	+/-
2b	B	-
1b	B	+

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

* < 50 J. oder ≥ 50 J. und Diagnose durch Symptomatik, ≥ 15 mm, Multifokalität, tastbarer Tumor, Resektionsränder < 10 mm, G2/3, zentrale Nekrose, Komedo-Typ

Adjuvante Systemtherapie

- **Adjuvante endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (RR 1,11; 95% CI 0,89-1,39).** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven (HR 0,79; 95% CI 0,62-1,01) und DCIS-Rezidive (HR 0,75; 95% CI 0,61-0,92) haben.** **LoE 1a**
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralateralen invasiven (RR 0,57; 95% CI 0,39-0,83) und in-situ (RR 0,50; 95% CI 0,28-0,87) Karzinome.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat (für jedes In-Brust-Rezidiv) ist 15.** **LoE 1a**
- **The number needed to treat zur Prävention eines invasiven Mammakarzinoms ist 29 für Anastrozol vs. 59 für Tamoxifen.*** **LoE 1b**

* innerhalb von 12 Jahren; entsprechend der IBIS II-Studie

Adjuvante Systemtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

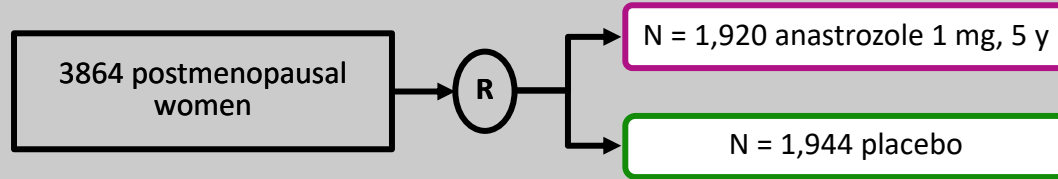
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen (nur ER+) 20 mg	1a	A	+/-*
■ Tamoxifen (nur ER+) 5 mg für 3 Jahre	2b	B	+/-*
■ Aromataseinhibitor (nur ER+) bei postmenopausalen Patientinnen	1b	A	+/-*#
■ Trastuzumab (nur HER2+)	5	D	--

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

Anastrozol versus Tamoxifen: Anastrozol mehr Frakturen (OR 1,34), Tamoxifen mehr Schlaganfälle (OR 3,10) und TIA (OR 3,10)

Use of Anastrozole for Breast Cancer Prevention (IBIS-II): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial

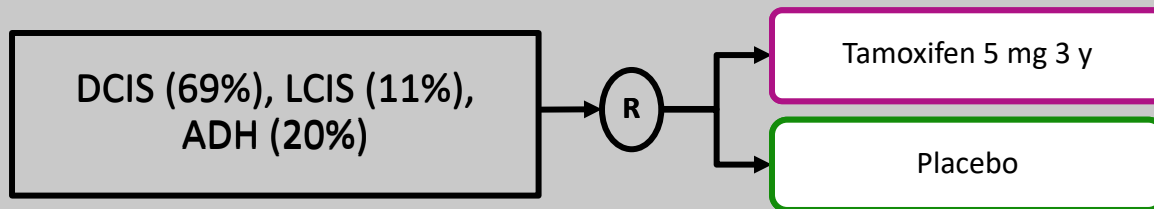
Cuzick J et al, Lancet 2020



- **N = 3,864 postmenopausal women at increased risk for breast cancer,**
- **median follow-up of 131 months,**
- **results:**
 - **49% reduction of all breast cancers with anastrozole (HR 0.51, 95% CI 0.39–0.66, p < 0.0001),**
 - **significant reduction in incidence for anastrozole for ductal carcinoma in situ (HR 0.41, 0.22–0.79, p = 0.0081), especially for oestrogen-positive (HR 0.22, 0.07–0.65, p = 0.0062),**
 - **5-year adherence anastrozole 74.6% vs. 77.0% for placebo,**
 - **no difference in major side effects (fractures, myocardial infarctions, deep vein thrombosis, pulmonary embolism),**
 - **NNT to prevent one breast cancer during 12 years: 29 (anastrozole) vs. 59 (tamoxifen).**

Low Dose Tamoxifen (5 mg) in Premalignant Lesions

Lazzeroni M et al: J Clin Oncol 2023



- **N = 500,**
- **follow-up 9.7 years,**
- **results:**
 - Events: 66 breast cancers (15 in situ; 51 invasive) were diagnosed: Tam 25 and Placebo 41; hazard ratio: 0.58; 95% CI, 0.35 to 0.95; log-rank $P = .03$).
 - Contralateral BC incidence: Tam 6 vs. Plac 16 (HR, 0.36; 95% CI, 0.14 - 0.92; $P = .025$)
 - NNT to prevent one case of breast event with tam 22 in 5 and 14 in 10 years.
 - Severe adverse event: no significant differences
 - Adherence Tam 65% vs. PLAC 61%

Behandlung des Lokalrezidivs des DCIS nach Tumorektomie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

Nach vorangegangener Bestrahlung:

- Einfache Mastektomie
+ SLNE
- Sekundäre brusterhaltende Operation

3a	C	+
5	D	+
4	C	+/-

Ohne vorangegangene Bestrahlung:

- Therapieindikation wie bei primärer Erkrankung

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



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



■ Versionen 2002–2023:

**Banys-Paluchowski / Bauerfeind / Blohmer / Böhme / Brunnert / Costa /
Ditsch / Fallenberg / Fersis / Friedrich / Gerber / Hanf / Janni /
Junkermann / Kaufmann / Kühn / Kümmel / Möbus/ Nitz / Rezai / Simon
/ Solomayer / Thomssen / Thill / Untch / Wöckel**

■ Version 2024:

Rody / Schütz

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

AGO: ++

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

AGO: +

Vermeidung von erheblichen Therapieverzögerungen

AGO: ++

Operative Therapieentscheidungen sollten im Kontext eines multimodalen Therapiekonzeptes getroffen werden, insbesondere sollte der Verzicht auf diagnostische Maßnahmen (z. B. SLNE) im Rahmen einer präoperativen, interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen werden.

Prätherapeutische Mammadiagnostik

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Mammographie	2b	B	++
▪ + Tomosynthese***	2b	B	+
▪ Kontrastmittel mammographie (alleine) nach Rx-Sensibilität und Verfügbarkeit*	2a	B	+
▪ Sonographie (Mamma[#])	2b [#]	B	++
▪ MRT*	1b	A	+
▪ Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)	1b	A	++
▪ Mamma-CT	4	D	-
▪ PET für die Axilla. (PET-CT, PET-MRT)	2b	B	-

* Möglichkeit der MRT-gestützten bzw. CEM-gestützter Biopsie (in domo oder im Rahmen eine Kooperation). MRT erwägen bei hohem familiärem Risiko, eingeschränkter Beurteilbarkeit in MG & US (Beurteilbarkeit C/D), invasiv lobulärem Karzinom.

** Histologische Sicherung von Zusatzbefunden im Fall therapeutischer Relevanz.

*** Ersatz der additiven DM durch synthetische Mammographie (SM)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Prätherapeutische Axilladiagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

- **Klinische Untersuchung**
- **Mammographie**
 - + Tomosynthese***
 - Kontrastmittelmammographie (alleine) nach Rx-Sensibilität und Verfügbarkeit
- **Sonographie (Axilla#)**
- **MRT**
- **CNB Axilla, wenn auffälliger LK-Befund und Markierung des LK wenn TAD geplant / ≤ 3 susp. LK**
- **Mamma-CT**
- **PET für die Axilla (PET-CT, PET-MRT)**

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

*** Ersatz der additiven DM durch synthetische Mammographie (SM)

Prätherapeutisches Staging

Oxford

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

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

- Anamnese und klinische Untersuchung

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

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

* Contrast enhanced ultrasound

** vorzugsweise bei hohem Stadium (III), wenn verfügbar

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Stellenwert der operativen Optionen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

- Die Überlebensraten nach BET (Tumorektomie + RT) sind denen nach MRM mindestens äquivalent
- Die Lokalrezidivraten nach „skin sparing mastectomy“ (SSM) und MRM sind äquivalent
- Die Erhaltung des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) ist bei R0-Resektion onkologisch sicher

Oxford

LoE GR

1a

A

2b

B

2b

C

Brusterhaltende Operation (BEO)

Markierungsoptionen nicht-palpabler Läsionen

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Drahtmarkierung	1a	A	++
▪ Intraoperative sonographische Lokalisation ohne Drahtmarkierung*	1a	A	++
▪ Andere Markierungsarten:**			
Radar-Reflexion	2b	B	+/-
Magnetische Marker***	2b	B	+/-
Paramagnetische Marker***			
MagSeed® (im Vergleich zur Drahtmarkierung)***	1b	A	+
Radiofrequenz-Marker (RFID) ***	2b	B	+/-
Radionuklidmarkierung (ROLL)	1a	A	+/-
Radioaktive Seeds****	1a	A	+/-

* Die Läsion muss von demselben Untersucher prä- und intraoperativ sonographisch in der Gesamtausdehnung sicher dargestellt werden können. Voraussetzung: Adäquate Geräteausstattung und Ausbildung des Operateurs.

** gemäß Zulassung

*** nicht geeignet bei MRT-Verlaufsbeurteilung unter NACT

**** in Deutschland nicht zugelassen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Localization Methods for non-Palpable Breast Cancer: A Meta-Analysis



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Athanasίου et al. Eur J Surg Onc 2021:

- Meta-analysis of RCTs
- 18 studies with 3112 patients
- Pairwise and network meta-analysis

Ultrasound-guided surgery vs. wire-guided surgery:

- decreased positive margin both in the pairwise [OR = 0.19 (0.11, 0.35); P < 0.01] and network meta-analysis [OR = 0.19 (0.11, 0.60)]
- a statistically significant reduction in re-operation rate [OR = 0.19 (0.11, 0.36); P < 0.01] and operative time [MD = -4.24 (-7.85, -0.63); P = 0.02]

Ultrasound-guided surgery vs. ROLL / RSL:

- a statistically significant reduction in positive margin compared to ROLL [OR = 0.19 (0.11,0.6)] and RSL [OR = 0.26 (0.13, 0.52)]

„Ultrasound-guided surgery has potential benefits in reduction of positive surgical margin, the rest of the techniques seem to have equivalent efficacy.“

Brusterhaltende Operation (BEO)

Resektionsränder

Oxford

LoE

GR

AGO

- **Invasives Mammakarzinom ohne extensive intraduktale Komponente (EIC)***

- Ziel: tumorfreie Resektionsränder (auch bei ungünstiger Biologie ist "no ink on tumor" ausreichend)
- Nachresektion bei invasivem oder in situ Tumorausläufer bis in den Resektionsrand (Paraffinschnitt)

2a

A

++

2a

B

++

- **Invasives Mammakarzinom mit EIC***

- Nachresektion bei invasivem oder in situ Tumorausläufer bis in den Resektionsrand (Paraffinschnitt)
- Nachresektion bei knappem Resektionsrand der intraduktalen Komponente (< 2 mm im Paraffinschnitt)**

2a

B

++

2a

B

-

- * Keine einheitliche Definition der EIC in der Literatur. Da die EIC das Lokalrezidivrisiko erhöht, wenn die Größe der intraduktalen Komponente in einer Dimension mindestens das Doppelte der Größe der invasiven Komponente beträgt, wird die Verwendung dieser Definition entsprechend der S3-Leitlinie empfohlen.
- ** individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung des Alters und der Tumorausdehnung

Brusterhaltende Operation (BEO)

Vorgehensweise, Technische Aspekte

Oxford

- Präparateradiographie und / oder -sonographie bei nicht-palpablen Befunden und / oder tumorassoziiertem Mikrokalk*
- Intraoperative Sonographie zur Erhöhung der R0-Resektionsrate bei nicht-palpablen Befunden
- Intraoperative Sonographie zur Erhöhung der R0-Resektionsrate bei palpablen Befunden (geringeres Resektionsvolumen)
- Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Boost- oder Teilbrustbestrahlung
- Intraoperative Schnitttrandbeurteilung (mit Margin Probe®)
- Stereotaktische Befundentfernung als alleinige Therapie

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

* obligat auch bei Verwendung von sondengestützten Detektionssystemen (magnetische Seeds, Radar-Reflexion, RFID, radioaktive Seeds, ROLL)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brusterhaltende Operation (BEO) ohne neoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

- **Multifokalität / Multizentrität
(Voraussetzung: R0-Resektion aller Herde)**
- **Histologisch befallene Resektionsränder trotz
wiederholter Nachresektion**
- **Inflammatorisches Mammakarzinom**

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

Axilläre Lymphknotendisektion (ALND) ohne neoadjuvante Chemotherapie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)**
- **Endpunkt: Staging**
- **Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle**
 - pN+ (präoperativ histologisch gesichert)
 - cN0 pN0 (i+) (sn)
 - cN0 pN1mi (sn)
 - cN0 pN1 (sn) (T1/2, < 3 SN+*, BEO + RT + adäquate Systemtherapie)
 - cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)
 - cN0 pN1 (sn) und Mastektomie (T1/2, < 3 SN+, Radiotherapie der Thoraxwand)
- **ALND indiziert, aber nicht möglich**
 - Radiatio analog AMAROS-Studie (evaluiert für cN0 pN1sn)

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

* ACOSOG Z0011 Studie ohne klare Definition eines extrakapsulären Wachstums

** Studienteilnahme empfohlen

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN0)

Oxford

LoE

GR

AGO

cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund			
cN0*	Keine OP vor NACT	ycN0	SLNE	++	ypN0 (sn)	Keine	2b	B	++
					ypN0 (i+) (sn)	ALND	2b	C	+/-
					ypN1mi (sn)	ALND	2b	C	+
					ypN1 (sn)	ALND	2b	C	++

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN+)

Oxford

LoE

GR

AGO

cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund	LoE	GR	AGO		
cN+*	pN+ ^{CNB}	ycN0	ALND	+	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++		
			TAD	+	ypN0	Keine	2b	B	+		
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+		
			SLNE	+/-	ypN0	Keine	2b	B	+/-		
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+		
			TLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-		
					ypN0 (i+)	ALND	3b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	3b	B	+		
				ycN+**	ALND	++	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; **Cave: In 30,3% falsch-positive Befunde, ggf. CNB

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Targeted Axillary Dissection (TAD) = TLNE + SLNE

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Stanzbiopsische Sicherung der LK-Metastase und Markierung	2b	B	++
▪ Markierung von mehreren Lymphknoten bei mehr als 1 suspekten LK	2b	B	+/-
▪ Evidenz für den Vergleich einzelner Marker (Clip / Coil, Kohle, magnetischer Seed, Radar-Reflexion, Radiofrequenzmarker etc.) nicht ausreichend*	2b	B	
▪ TAD bei 1-3 suspekten LK vor NACT	2b	B	+
▪ TAD bei ≥ 4 suspekten LK vor NACT	5	D	+/-
▪ Vollständige Aufarbeitung aller Lymphknoten am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$	5	D	++
▪ Immunhistochemie zum Nachweis von ITC	5	D	+/-
▪ ALND bei prä- oder intraoperativ nicht auffindbarem Marker	5	D	+
▪ Weitere Intervention zur Entfernung des nicht auffindbaren Markers (auch nach ALND)	5	D	-
▪ Alleinige TLNE ohne SLNE	2B	B	+/-

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen I

Oxford

LoE GR AGO

- **Klinisch / sonographisch neg. Axilla (cN0)**

1b A ++

- **cT 1–2**

2b A ++

Verzicht auf SLNE analog SOUND-Studie

1b B +

- **cT 3–4c**

3b B +

- **Multifokales / multizentrisches Mammakarzinom**

2b B +

- **DCIS**

- **Mastektomie**

3b B +

- **BET**

3b B -

- **DCIS beim Mann**

5 D +/-

- **Mammakarzinom des Mannes**

2b B +

- **Verzicht auf axilläre Intervention bei der älteren Patientin (≥ 70 J., Co-Morbiditäten, pT1, HR+)**

3b B +

Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes

The SOUND Randomized Clinical Trial

Gentilini et al. JAMA Oncology, 2023



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- Prospective noninferiority phase 3 randomized clinical trial
- cT1a-c, preoperative negative axillary ultrasound = cN0 (ultrasound)
- 1463 patients included, 1405 intention-to-treat analysis, 708 SLNB, 697 no-SLNB
- Median age 60 years (52-68 years), median tumor size 1.1 cm (0,8-1.5 cm)
- Tumor biology: 87,8% HR+/HER2 neg.
- Results
 - Follow up 5.7 years (5.0-6.8 years), positive LN SLNB-group 13.7% (≥ 4 LN 0.6%)
 - No statistical difference according to BCT, mastectomy, hormone therapy (97.9% vs. 98.9%) chemotherapy (20.1 vs. 17.5%), radiotherapy (98.0 vs. 97.6%)
 - **5 years DDFS 97.7% SLNB group vs. 98.0% in no-SLNB group (p = 0.67, HR 0.84, 90CI 0.45-1.54, noninferiority p = 0.02)**
 - Locoregional relapse 1.7% SLNB group vs. 1.6% in no-SLNB group
 - Axilla recurrence 1.7% SLNB group vs. 1.6% in no-SLNB group
 - Distant metastases 1.8% SLNB group vs. 2.0% in no-SLNB group
 - Deaths 3.0% SLNB group vs. 2.6% in no-SLNB group
- **CAVE: ultrasonography of axilla might be difficult, no details of radiotherapy presented, impact on systemic treatment decisions possible (e.g. CDK4/6 inhibitors), longer follow up needed**

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen II

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Während Schwangerschaft oder Stillzeit (nur ^{99m}Tc-Kolloid, keine Markierung mit Patent- oder Methylenblau, keine Daten zu SPIO oder ICG) 	3	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Nach vorausgegangener Tumorektomie 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Nach vorausgegangener „großer“ Brust-Operation (z. B. Reduktionsplastik) 	3b	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Ipsilaterales intramammäres Rezidiv nach vorheriger BET und SLNE 	4	D	-
<ul style="list-style-type: none"> SLNE entlang der A. mammaria interna 	2b	B	-
<ul style="list-style-type: none"> Nach Axilla-Voroperation 	3b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Prophylaktische bilaterale / kontralaterale Mastektomie 	3b	B	--
<ul style="list-style-type: none"> Inflammatorisches Mammakarzinom 	3b	C	-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Markierung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

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

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

* Qualitätssicherung Nuklearmedizin

SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide; Cave: eingeschränkte MRT-Sensitivität in der Nachsorge
o zur Darstellung des SN in der Axilla nicht zugelassen, Off-Label

Operatives Vorgehen im Rahmen der neoadjuvanten Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Frühzeitige Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation**
- **Resektion des Tumors / repräsentative Exzision des posttherapeutischen, markierten Tumorareals**
- **Exzision in neuen Tumorgrenzen**
- **Freie Resektionsränder**

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

OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“

Beginn adjuvanter Therapiemaßnahmen nach primärer Operation



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Zeitnaher Beginn der Systemtherapie und adjuvanten Radiotherapie (RT) nach OP	1b	A	++
■ Beginn der Chemo- ± AK-Therapie nach OP baldmöglichst, vor Radiotherapie	1b	A	++
■ Wenn keine Chemo- ± Antikörpertherapie:			
■ Beginn der adjuvanten RT innerhalb von 6–8 Wochen nach OP	2b	B	++
■ Beginn der endokrinen Therapie nach OP baldmöglichst	5	D	++
■ Endokrine Therapie gleichzeitig mit RT	2b	B	+



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



- **Versionen 2002–2023:**
Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Dall / Ditsch / Fersis / Friedrich/ Gerber / Hanf / Heil / Kühn / Kümmel / Lux / Nitz / Rezai / Rody / Scharl / Solbach / Thill / Thomssen / Wöckel
- **Version 2024:**
Banys-Paluchowski / Solbach

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Definition of oncoplastic surgery

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Use of plastic surgical techniques at the time of tumor removal to improve aesthetic and quality of life outcomes without compromising oncological safety.

Focus on favorable scar placement, adequate soft tissue formation, choice of a suitable reconstructive technique (taking radiation therapy into consideration) and contralateral symmetrization.

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Classifications

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

1. Hoffmann / Wallwiener (2009):

Classification by reconstructive surgery complexity with respect to breast conservation and mastectomy

2. Clough et al. (2010):

**Oncoplastic classification for breast conservation according to relative resection volume:
Level 1: < 20 % of breast volume resection („simple oncoplastic surgery“) and Level 2 > 20 %
of breast volume resection with quadrant per quadrant techniques of mastopexy**

3. American Society of Society of Breast Surgeons (2019):

**Level 1: < 20% breast tissue removed; Level 2: 20–50% of breast tissue removed; Volume
replacement: > 50% of breast tissue removed**

Onkoplastische brusterhaltende Operation (OPS)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



- OPS kann in ausgewählten Fällen eine Mastektomie ersetzen
 - auch bei multizentrischen/multifokalen Tumoren
- OPS und BEO sind onkologisch gleichwertig
- Komplikationsraten nach OPS und BEO sind vergleichbar

Oxford

LoE	G R	AGO
-----	--------	-----

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

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

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

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

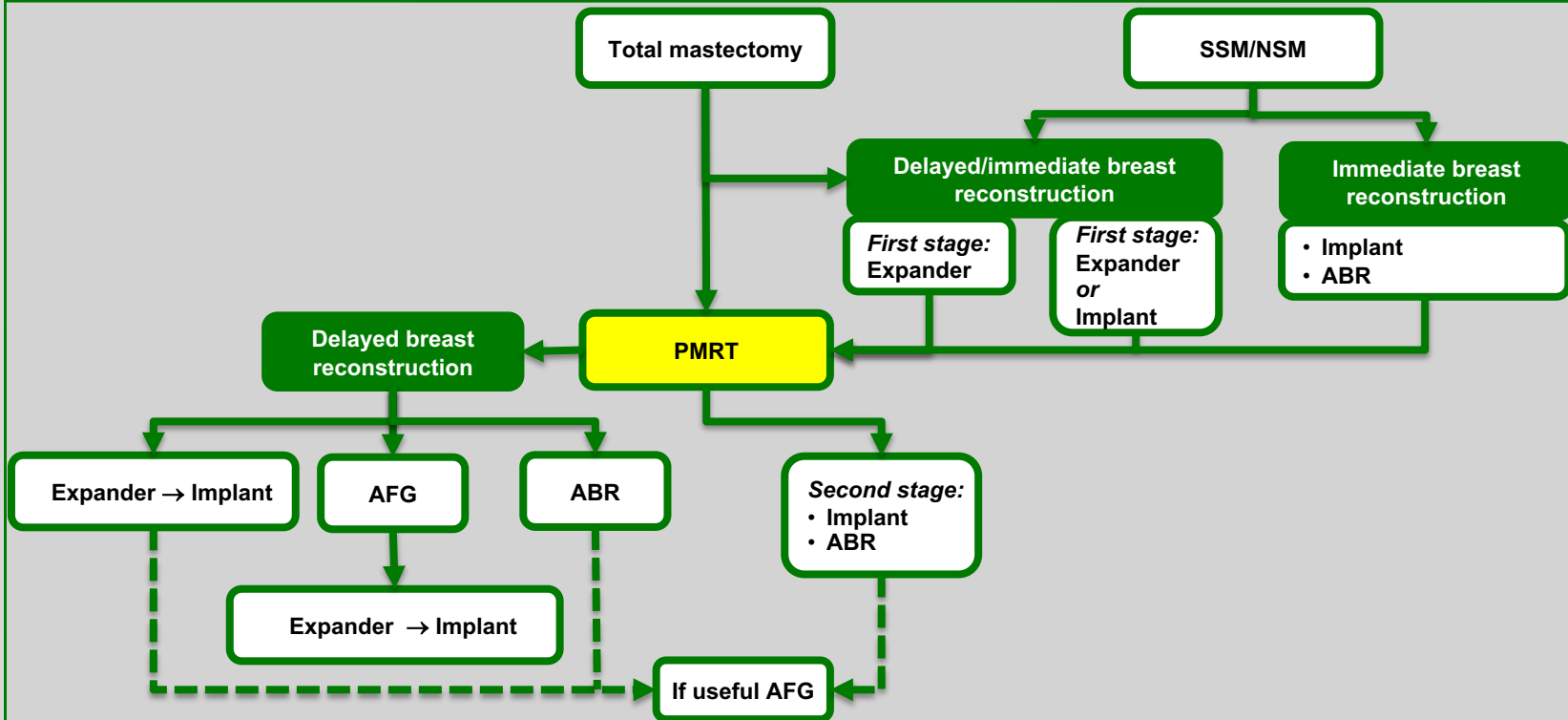
Options for Breast Reconstruction When Radiotherapy is Planned

For patients who ask for breast reconstruction and are scheduled to undergo radiotherapy*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



*Influencing factors: tumor related factors, breast size/shape, skin flap, previous surgery/RT, BMI, comorbidities, patient wishes, physical activities, oncological situation; ABR, autologous breast reconstruction; AFG, autologous fat grafting; PMRT, post mastectomy radiotherapy; SSM/NSM, skin sparing/nipple sparing mastectomy



Breast Reconstruction Principles

Good Clinical Practice

AGO: ++

- **Planning of breast reconstruction by interdisciplinary tumor board before mastectomy**
- **Counseling regarding all surgical techniques, including advantages and disadvantages**
- **Preference for autologous reconstruction after radiotherapy or if radiotherapy is planned**
- **Offer second opinion**
- **Discussion of neoadjuvant treatment (if indicated based on tumor biology) in case of unfavorable breast-tumor relation**
- **Consideration of contralateral breast:**
 - **Discuss symmetrization procedures**
- **Preference for less radical surgical technique with stable long-term aesthetic result (prefer BCS / OPS over mastectomy)**
- **Avoid delay of adjuvant therapy due to reconstruction**
- **Assessment of outcome, e.g. Patient Reported Outcome (PRO)**
- **Oncologic safety is not impaired**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Mastektomie und Möglichkeiten der Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Oxford

LoE GR AGO

■ Heterologe Rekonstruktion*	2a	B	+
■ Autologer Gewebettransfer	2a	B	+
■ Gestielter Gewebettransfer	2a	B	+
■ Freier Gewebettransfer (mit Gefäßanastomosen)	2a	B	+
■ Autologer Gewebettransfer kombiniert mit Implantaten	3a	C	+/-

Cave: BMI > 30, Raucher, Diabetes, Strahlentherapie, Alter, bilaterale Mastektomie

* Dokumentation in Implantateregister

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/implantateregister-deutschland>,

Der Regelbetrieb mit verpflichtender Meldung von Brustimplantaten durch die Gesundheitseinrichtungen startet am 1. Juli 2024

Zeitpunkt der Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sofortrekonstruktion <ul style="list-style-type: none"> ■ Vermeiden des Postmastektomie-Syndroms 	3b	B	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Spätrekonstruktion (zweizeitig) <ul style="list-style-type: none"> ■ Keine Verzögerung von adjuvanten Therapien (CTx, RT) ■ Nachteil: Verlust des Hautmantels 	3b	B	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verzögerte Rekonstruktion (Platzhalter vor definitiver Rekonstruktion) („Delayed-immediate reconstruction“) 	3b	B	+

Zeitpunkt der Rekonstruktion mit Implantaten und Bezug zur Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



■ Implantat-Rekonstruktion

- ohne Radiotherapie (RT)
- vor RT
- nach RT
- nach sekundärer Mastektomie nach BET

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

Antibiose und Brustrekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Heterologe Rekonstruktion:			
▪ Perioperative antibiotische Prophylaxe (max. 24 h)	1a	A	+
▪ Verlängerte antibiotische Prophylaxe > 24 h	2a	B	+/-
Autologe Rekonstruktion:			
▪ Perioperative antibiotische Prophylaxe (max. 24 h)	2b	B	+
▪ Verlängerte antibiotische Prophylaxe > 24 h	2a	B	+/-

Tranexamsäure in der komplexen Brustchirurgie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

Prävention von:

- Hämatom
- Serom

**Kein erhöhtes Risiko für thromboembolische
Komplikationen im Kollektiv ohne thromboembolische
Anamnese**

**CAVE: Unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen (lokal, i.v., oral) in bisherigen Studien,
Anamnese hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse beachten**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Hämatom	2a	B	+/-
Serom	2a	B	+/-
Kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen im Kollektiv ohne thromboembolische Anamnese	2a	B	+

Brustimplantat-assoziierte Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

BIA-ALCL = Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
Brustimplantat-assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom

BIA-SCC = Breast implant-associated squamous cell carcinoma
Brustimplantat-assoziiertes Plattenepithelkarzinom

SSBI = Systemic Symptoms Associated with Breast Implants
Brustimplantat-assoziierte systemische Symptome

Synonyme:

Breast Implant Illness (BII); Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA);
Shoenfeld's syndrome; Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS)

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- Peripheral non-Hodgkin's T-cell lymphoma arising around a textured breast implant or in a patient with a history of a textured surface device
- Number of global cases reported as MDR (medical device regulation) to the FDA by 30.06.2023: 1264 with 63 deaths
- Approximately 35,000,000 implant carriers worldwide (According to a survey by the International Society of Aesthetic Plastic Surgeons (ISAPS) 2023: 2,174,616 augmentations worldwide were performed)
- Prevalence and incidence vary greatly, as the number of women with implants can only be estimated
- The current lifetime risk ranges between 1:355 and 1:86,029 patients with textured implants
- Time interval between last implantation and lymphoma diagnosis: 8 years (median)
- 5-year-OS 89-92 %
- Clinical presentation
 - Frequently periprosthetic seroma, breast asymmetry
 - in rarer cases tumor, regional lymphadenopathy, skin rash and/or capsular contracture
- Tumor cells are CD30-positive / ALK-negative
- Obligation to notify the BfArM as SAE according to §3 MPSV*

* Germany: BfArM <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Medizinprodukte/BIA-ALCL-Meldung.html>

BIA-ALCL– Diagnostik

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefunden, Axilla-LK) 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung von mind. 50 ml ▪ komplette Aufarbeitung inkl. BIA-ALCL spezifische Diagnostik (CD 30+) ▪ Flowzytometrie (T-Zell-Klon) 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mamma-MRT bei Bestätigung der Diagnose 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Staging (PET-CT, alternativ CT [Hals bis Becken]) 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging 	3a	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dokumentation des Implantates in Register * 	5	D	++

*<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Medizinprodukte/BIA-ALCL-Meldung.html>

BIA-ALCL – Therapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)	5	D	++
▪ Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie einschließlich Tumorentfernung	3a	C	++
▪ Kontralaterale Implantatentfernung und Kapsulektomie bei Implantateinlage bds. (4-6% bilaterale BIA-ALCL)	4	D	+/-
▪ Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routinemäßige Sentinel-Lymphknoten-Exzision oder Axilladisektion	4	D	++
▪ Stadienabhängige lymphomspezifische Systemtherapie	4	D	+
▪ Radiotherapie bei nicht resektablen Tumoren oder R1	5	D	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

BIA-ALCL Treatment Pathways

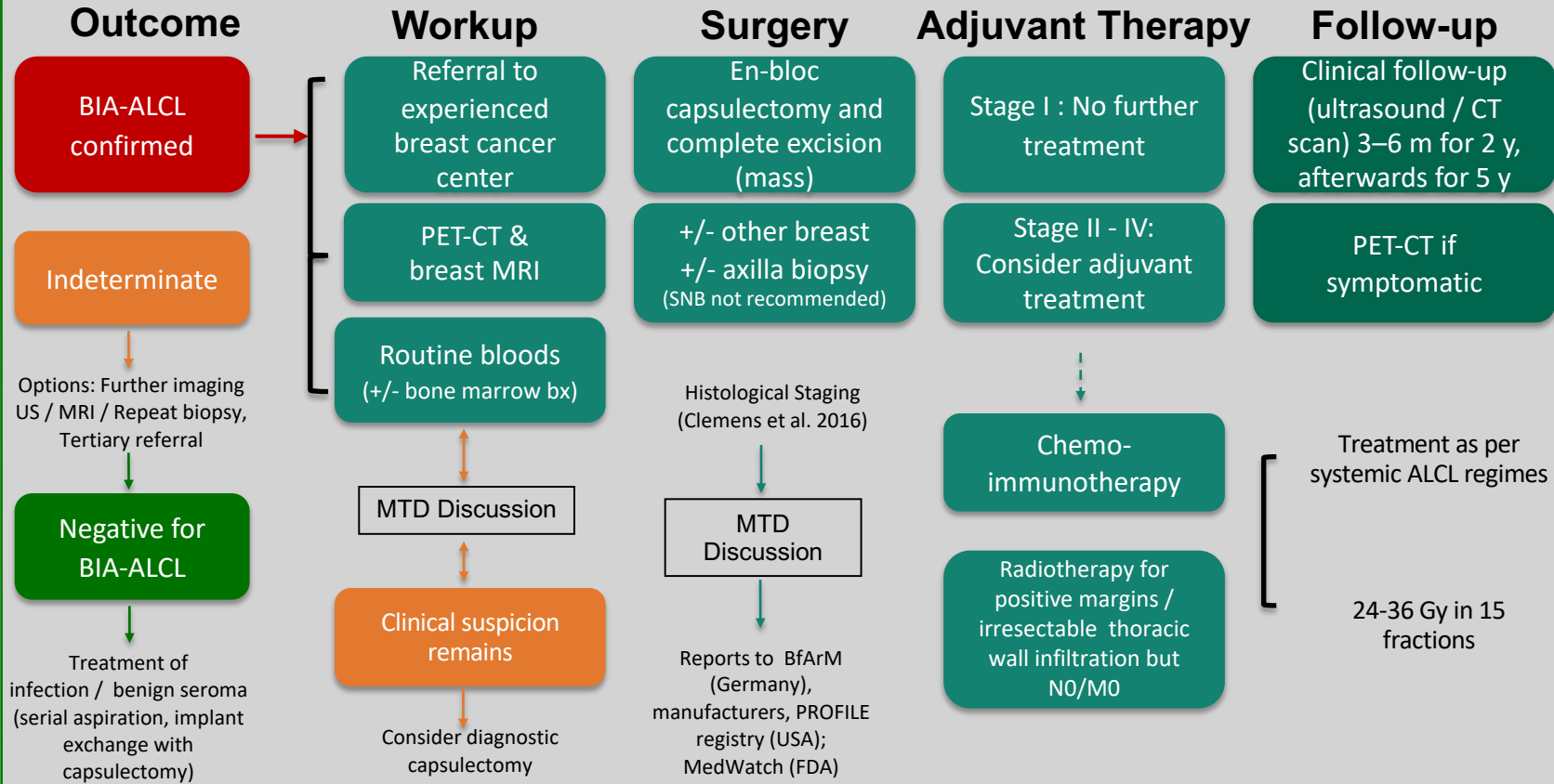
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



TNM Staging of BIA-ALCL

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	TNM-Kategorie	Definition
Tumor extent (cT/pT)	T1	Confined to seroma or a layer on luminal side of capsule
	T2	Early capsule infiltration
	T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule
	T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
Regional lymph nodes (cN/pN)	N0	No lymph node involvement
	N1	One regional lymph node positive
	N2	Multiple regional lymph nodes positive
Metastasis (cM/pM)	M0	No distant spread
	M1	Spread to other organs or distant sites

Stage	Definition
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IC	T3 N0 M0
IIA	T4 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T4 N1-2 M0
IV	T any N any M1

Breast Implant Capsule-Associated Squamous Cell Carcinoma



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- By March 22, 2023, the FDA had reported 19 cases of BIA-SCC; 21 cases were described up to 5/2023 (J Surg Oncol. 2023;128(4):495-501)
- BIA-SCC occurred approximately 7 to 42 years after initial implant placement (median time 18 years) in aesthetic and reconstructive cases
- BIA-SCC was located in the capsule around the breast implant, often in the posterior aspect
- There is not a consistent type of implant (textured vs. smooth), content (silicone vs. saline), or location (subglandular vs. retropectoral) that is associated with BIA-SCC
- Periprosthetic fluid should be sent for CK5/6 and p63, should be rich in keratin and cytology should display abnormal squamous cells
- Initial presentation with breast pain, erythema and swelling
- Overall poorer prognosis
 - 7/21 cases had recurrent cancer within 12 months after definitive resection
 - in a review of 18 cases the estimated 12-month mortality rate was 23.8% (calculated from 10 cases with survival data reported)
- In this limited cohort it is difficult to ascribe prognostic factors, but extracapsular extension does appear to be a concerning finding.

Systemic Symptoms Associated with Breast Implants = SSBI

Breast Implant Illness (BII); Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA); Shoenfeld's syndrome; Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS);

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- Summarize a variety of systemic symptoms that have been reported by some women following reconstruction or augmentation with breast implants, independent of the type of implant, filling, shape or surface characteristics, with an onset anywhere from immediately after implantation to years later
- The most frequent systemic symptoms reported in the FDA MDR database (sorted by frequency more to less common):
 - >40% Fatigue
 - >30% Joint pain
 - >20% Brain fog, Autoimmune diseases, Hair loss
 - 10-20% Depression, Rash, Headache, Weight changes
- Currently SSBI are not recognized as a formal medical diagnosis
- SSBI remain a diagnosis of exclusion, there are no specific tests or defined criteria to characterize it
- Any persistent symptoms reported by patients with breast implants should be evaluated for other medical diseases prior to consider implant removal surgery
- Breast implant explantation can show significant improvement of systemic complaints as well as improvement of overall quality of life



BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



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

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Implantatloge, Netze und ADMs mit Implantat- rekonstruktion- Endpunkt QoL / Komplikationen

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Unzureichende Evidenz bzgl. der Prothesenloge 	3a	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Azelluläre Dermis (ADM) <ul style="list-style-type: none"> subpektoral präpektoral Synthetische Netze <ul style="list-style-type: none"> subpektoral präpektoral 	1b	A	+/-
	2b	B	+/-
	2b	B	+/-
	2b	B	+/-



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Lipotransfer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

- **Lipotransfer nach Mastektomie und
Rekonstruktion**
- **Lipotransfer nach brusterhaltender Therapie**
- **Mit Stammzellen angereicherte,
autologe Fettgewebstransplantation vs. ohne
Stammzellen**

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

Gestielte Lappen zur Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ TRAM, Latissimus-dorsi-Lappen (können muskel-sparend präpariert werden)	2a	C	+
▪ Delayed-TRAM bei Risikopatientinnen	3a	B	+
▪ Ipsilateral gestielter TRAM	2a	B	+
▪ Omentum Flap	4	C	+/-
▪ Radiotherapie:			
▪ Brustrekonstruktion nach RT	2a	B	+
▪ Brustrekonstruktion vor RT	2a	B	+/-

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

Freie Lappen zur Rekonstruktion

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ DIEP (deep inferior epigastric artery perforator)	2a	B	+
▪ Freier TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneus)	2a	B	+
▪ SIEA (superficial inferior epigastric artery)	3a	C	+/-
▪ Gluteallappen (SGAP [superior gluteal artery perforator] / IGAP [inferior gluteal artery perforator], FCI [fasciocutaneous infragluteal])	4	C	+/-
▪ Free gracilis flap (TMG , transverse myocutaneous gracilis)	4	C	+/-
▪ PAP (profunda artery perforator)	2b	B	+/-
▪ Omentum Lappen	4	C	+/-
Nutzung von ICG*-Angiographie zur Perfusionsbeurteilung	2a	B	+

Vorteile

- **Freier TRAM und DIEP sind potenziell muskelsparend; DIEP hat niedrige Rate an Hernien, vor allem bei Adipositas**

Nachteile

- **Zeit- und personalintensive mikrochirurgische Techniken, aufwendige postoperative Überwachung**

Gestielter vs. freier Gewebetransfer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:

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

Oxford

LoE	GR	AGO
3a	A	++

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautsparende Mastektomie (SSM / NSM) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sicher (gleiche Rezidivrate wie bei Mastektomie bei geeigneter Pat.auswahl) ▪ Höhere Lebensqualität für Patientin ▪ Erhalt des Mamillen-Areola-Komplex unter bestimmten Bedingungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Möglich nach Mastopexie / Reduktionsplastik ▪ Nutzung von ICG* zur Vorhersage von Nekrosen ▪ Hautschnitte → verschiedene Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Periareolär ▪ Hemi-periareolär mit / ohne medialer / lateraler Erweiterung ▪ Reduktionsschnittbild: „inverses T“ oder vertikal ▪ Inferior-lateraler Zugang / Inframammärfalte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedrigste Inzidenz von Komplikationen 	<p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>4</p> <p>1b</p> <p></p> <p></p> <p></p> <p>2b</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B</p> <p></p> <p></p> <p></p> <p>B</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p></p> <p></p> <p></p> <p>+</p>

* ICG = Indocyaningrün

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Mastectomy + Reconstruction

Risk of complications with the addition of radiotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Autologous reconstruction		Implant-based reconstruction	
Endpoint	Risk Ratio with addition of radiotherapy (95%-CI)	Endpoint	Risk Ratio with addition of radiotherapy (95%-CI)
Wound infection	1.14 (NA)	Wound infection	2.49 (1.43,4.35)
Secondary surgery	1.62 (1.06, 2.48)	Secondary surgery	1.64 (1.17-2.31)
Reconstructive failure	0.80 (NA)	Reconstructive failure	2.89 (1.30,6.39)
Volume loss	8.16 (4.26,15.63)		
Fat necrosis	1.91 (1.45, 2.52)		
		Capsular contracture	5.17 (1.93,13.80)
		ME skin flap nekrosis	1.62 (1.27, 2.08)
		Implant extrusion	3.44 (2.18, 5.43)

Further risks of autologous reconstruction:

Distorsion of breast shape, fibrosis, vascular complications

Autologous reconstruction is favored in terms of patient satisfaction and and assessment of the aesthetic outcome.

NA: not available

Prävention und Therapie der Kapselfibrose

Oxford

LoE GR AGO

■ Prävention

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ■ Texturierte Implantate (Cave: Aufklärung BIA-ALCL) | 1a | A | + |
| ■ Azelluläre dermale Matrix (ADM) vs. nil | 2a | B | + |
| ■ Synthetisches Netz vs. nil | 3a | C | + |
| ■ Lokale Antibiotika / Antiseptika | 2a | B | + |
| ■ PVP (Povidone-Iodine) | 2a | B | +/- |
| ■ Leukotrien-Antagonisten | 2a | B | +/- |
| ■ Brustmassage | 3a | C | - |

■ Chirurgische Interventionen

- | | | | |
|--|----|---|---|
| ■ Kapsulektomie | 3b | C | + |
| ■ Kapsulotomie (Cave: Ausschluss BIA-ALCL) | 3b | C | + |

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Serome nach Implantatrekonstruktion I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Inzidenz: ca. 5-10 % (2-50 %)**

Einflussfaktoren:

- **Z. n. Radiatio erhöht Risiko (RR ca. 3)**
- **Adipositas erhöht Risiko (z. B. BMI > 30 vs. < 30; RR ca. 3)**
- **Einsatz von ADM erhöht Risiko (RR ca. 3)**
- **Glatte Expander erhöhen Risiko (RR ca. 5)**
- **Z. n. neoadjuvanter Chemotherapie erhöht Risiko eher nicht**
- **Subcutane Loge erhöht Risiko eher nicht**

Oxford

LoE	GR
2a	B
2a	B
2a	B
3b	C
2a	B
2b	B

Serome nach Implantatrekonstruktion II



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prävention

- Drainage
- Entfernung der Drainage bei Fördermenge < 30ml

Therapie

- Repetitive Serompunktionen oder Drainagen-Einlage
- Druckverband
- Revision mit Kapsulektomie (ultima ratio)
- Revision mit Implantatentfernung (ultima ratio)

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

Nekrosen des Hautmantels nach Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prävention

- Nitroglycerin lokal *
- Unterdrucktherapie (ciNPT)
- Dimethylsulfoxid lokal
- Cilostazol oral
- Präoperative lokale Wärmetherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO

1a	A	+
2a	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-

* Unterschiedliche Dosierungsschemata in Studien, off-label
ciNPT – closed incision negative pressure therapy

Efficacy and safety of topical nitroglycerin in the prevention of mastectomy flap necrosis – a systematic review and meta-analysis

Wang P et al. Sci Rep 2020



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **7074 patients (3 randomized clinical trials, 2 retrospective cohort studies)**
- **Intervention: transdermal nitroglycerin treatment (ointment; 4.5-45 mg nitroglycerin, applied immediately after end of surgery and in some studies in the first postoperative period until day 6)**
- **Nitroglycerin significantly reduced the mastectomy flap necrosis rate (immediate breast reconstruction [IBR]: OR, 0.48, 95% CI, 0.33–0.70, $P < 0.01$)**
- **Full-thickness flap necrosis rate in patients receiving IBR was significantly lower in the nitroglycerin group than in the control group (OR, 0.42; 95% CI, 0.25–0.70; $P < 0.01$)**

Silikonome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



- **Im Mammaparenchym oder regionalen Lymphknoten, seltener in distanten Organen (Pleura, Rippen, Muskulatur)**
- **Inzidenz unklar**
- **Auftreten mit oder ohne Implantatruptur ("Silikon-Bleeding") möglich**
- **Migration des Silikons in die Lymphknoten dauert ca. 6-10 Jahre**
- **Kein Anhalt für erhöhtes Malignitätsrisiko**

- **Entfernung asymptomatischer Silikonome nicht notwendig**
- **Vollständige Entfernung von Implantat (nach Möglichkeit in der Kapsel) und Silikon gel bei Implantatruptur**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Entfernung asymptomatischer Silikonome nicht notwendig	2b	B	+
■ Vollständige Entfernung von Implantat (nach Möglichkeit in der Kapsel) und Silikon gel bei Implantatruptur	2b	B	+



Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Risiko-reduzierende, unilaterale oder bilaterale Mastektomie (RRME) ohne Vorliegen von genetischen Risikofaktoren (führt nicht zu einer Mortalitätsreduktion)**
- **Axilladissektion oder Sentinel-Lymphknoten Exzision bei RRME**

Oxford

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

2a	B	-*
----	---	----

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

* Studienteilnahme empfohlen

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

Oxford

LoE GR AGO

■ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RR-BSO)**

- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
- reduziert die Gesamtmortalität

++*

++*

■ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM)

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

2b B +*

2b B +*

* Studienteilnahme empfohlen

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO) <ul style="list-style-type: none"> reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen. 	2a	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom 	4	C	+/-**

* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen, ** in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

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

- **Version 2024:**
Lux / Wöckel

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A

AGO: ++

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

0 %	pos. Zellen:	endokrin nicht sensitiv
1–10 %	pos. Zellen:	endokrin fraglich sensitiv
> 10 %	pos. Zellen:	endokrin sensitiv
Hormonrezeptor-Status unbekannt:		endokrin sensitiv

Bei ER negativ / PR positiv (> 10 % Zellen): immunohistochemische Reevaluation erforderlich.

Bei ER low (1-10%) Nennung der Relevanz im histopathologischen Bericht empfohlen.

Adjuvante endokrine Therapie

Bestimmung des Menopausenstatus

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese
- FSH, E2

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
		++

Adjuvante endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Endokrin sensitiv**
- **Fraglich endokrin sensitiv**
- **Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie**
- **Endokrine Therapie simultan mit Anti-HER2-
Therapie ohne Chemotherapie**
- **Nicht endokrin sensitiv**

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

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

- Die adjuvante endokrine Therapie wird in die initiale Therapie (Jahre 1–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6–10+) eingeteilt. Die initiale adjuvante Therapie umfasst auch die endokrin-basierte Therapie (Jahre 1-2).
- Standard Therapiedauer der adjuvanten Therapie: 5 Jahre
- Erweiterte Therapiedauer und initial endokrin-basierte Therapie nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam oder die Kombination mit GnRHa hängen v. a. vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfall-Risiko ab.
- Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) oder Tamoxifen low dose ist besser, als die Therapie zu stoppen.
- Beginn mit AI bei lobulären Karzinomen und / oder erhöhtem Rückfall-Risiko.
- Es existiert kein ausreichend validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 1–5)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Niedriges Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tamoxifen für 5 Jahre ■ Erhöhtes Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ■ OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre ■ OFS[#] + AI für 5 Jahre ■ GnRHa Monotherapie (Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie) 	1a	A	++
	1a	A	++
	1a	A	++
	1a	B	+

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

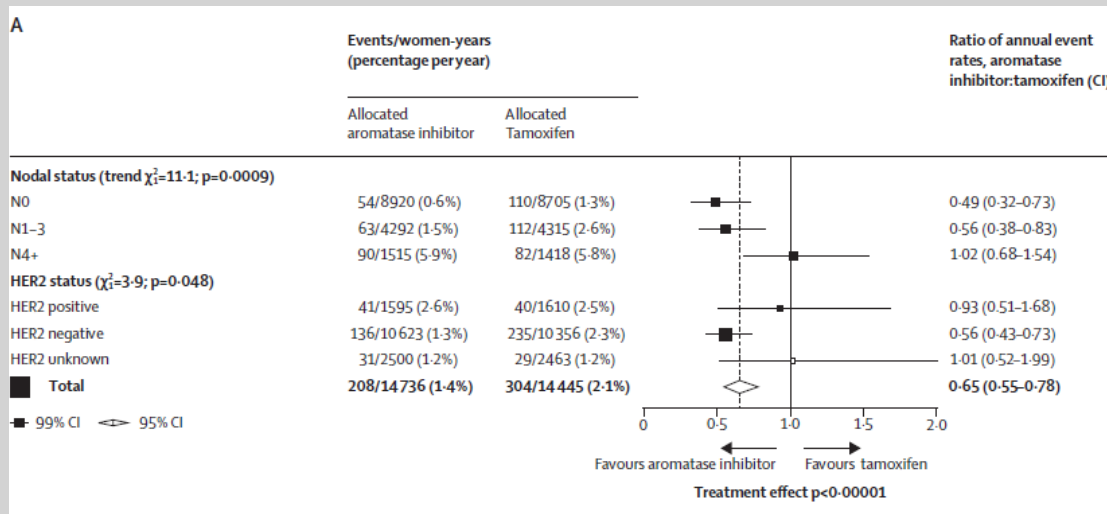
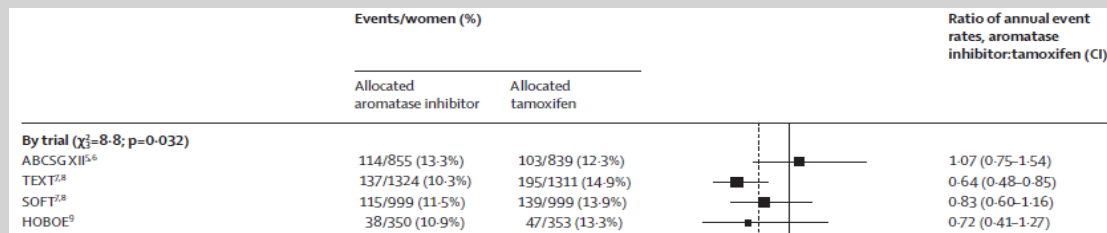
* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist
Bei Z.n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten
Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko

AI NUR in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen

Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)



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

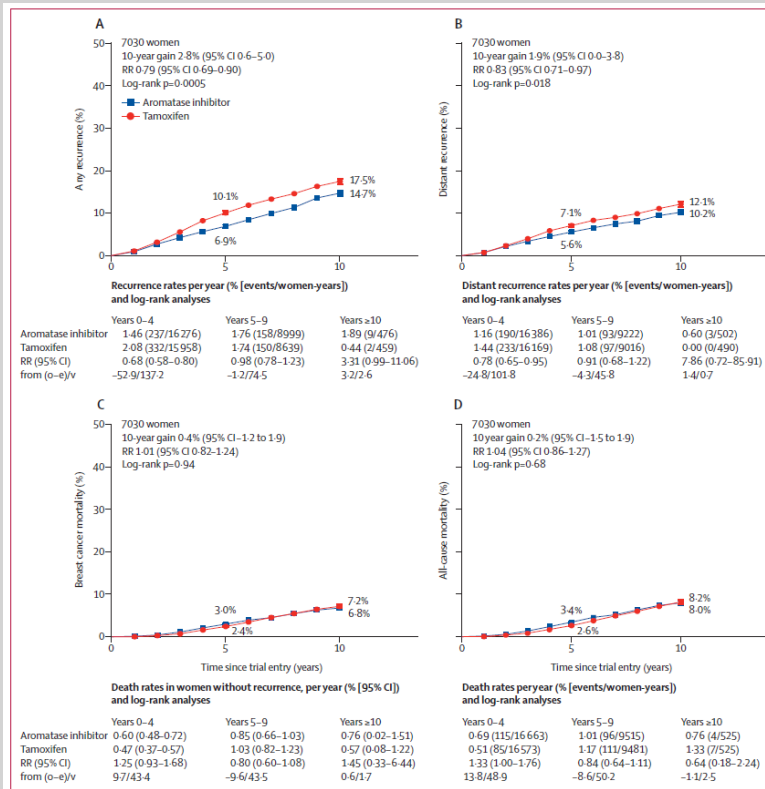
Guidelines Breast
Version 2024.1D

Any recurrence

Breast cancer mortality

Distant recurrence

All-case mortality



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom ▪ Hohes Rezidivrisiko 	1a	A	++
	2b	B	+
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre* <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren ▪ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren 	1a	A	++
	1a	A	++
	1b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre** 	1a	A	+

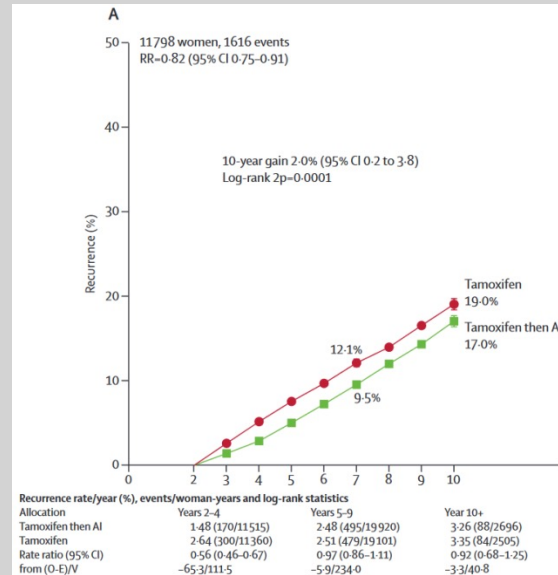
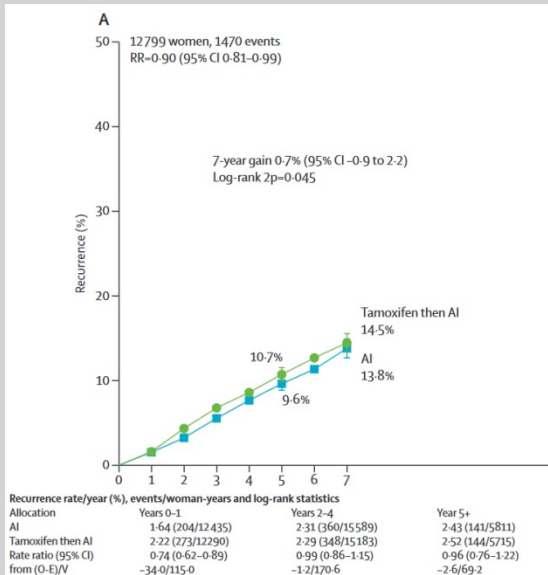
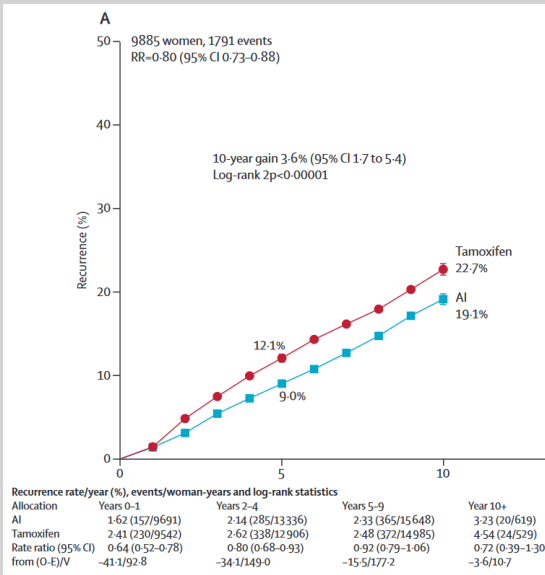
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden.

Aromatase Inhibitor vs. Tamoxifen vs. Sequential Therapy - 5 years up-front Therapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials.
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52.

Adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford
LoE GR AGO

Bei erhöhtem Rückfallrisiko, entsprechenden Patientinnencharakteristika und Dosierung analog zu den Studien

- | | | | |
|---|-----------|----------|-----------|
| ▪ Abemaciclib für 2 Jahre* | 1b | B | + |
| ▪ Olaparib für 1 Jahr bei <i>gBRCA1/2</i> Mutation** | 1b | B | ++ |

How to calculate CPS+EG Score?

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

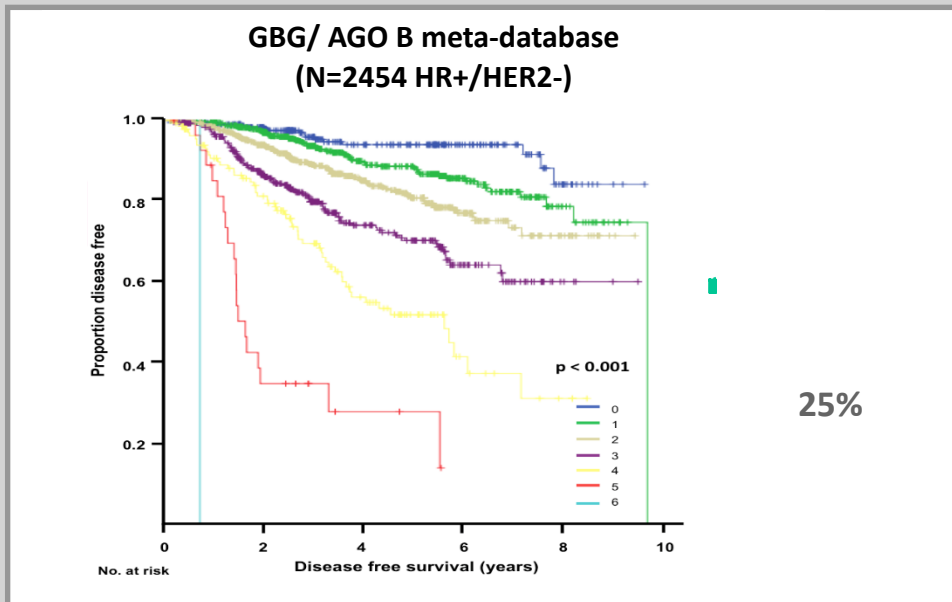
Guidelines Breast
Version 2024.1D

Point assignment for CPS+EG score

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2

Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2

Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B	NATALEE
N	5,637	5,600	1,250	5,101
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%	n.a.
Duration of CDK4/6i treatment	24 months	24 months	12 months	36 months
Follow-up	42.0 months	24 months	43 months	33.3 months
Discontinuation rate	30.6%	42%	20%	35.5%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	18.5%	27%	5%	19.5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.664 (0.578-0.762) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525	0.749(0,628-0.892) P=0.0006
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%	93.5% vs. 92.0%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%	90.7% vs. 87.6%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%	

IDFS: invasive disease-free survival

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

Oxford

LoE GR AGO

Bei erhöhtem Rückfallrisiko:

■ Nach 5 Jahren Tamoxifen, Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	+
■ Nach 5 Jahren Tamoxifen, AI für 2 bis 5 Jahre	1a	A	++
■ Nach initialer AI-haltiger Therapie (upfront oder Switch) Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI auf eine Gesamttherapiedauer von 7-8 Jahren*			
■ höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs	1a	A	+
■ niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs	1a	A	-
■ Therapiepausen des AI bis zu 3 Monaten möglich unter kontinuierlicher EAT mit AI	1b	B	+/-

* Kein Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS)

Extended Aromatase Inhibitor Treatment following 5 or more Years of Endocrine Therapy: A Metaanalysis of 22192 Women in 11 Randomised Trials (EBCTCG)

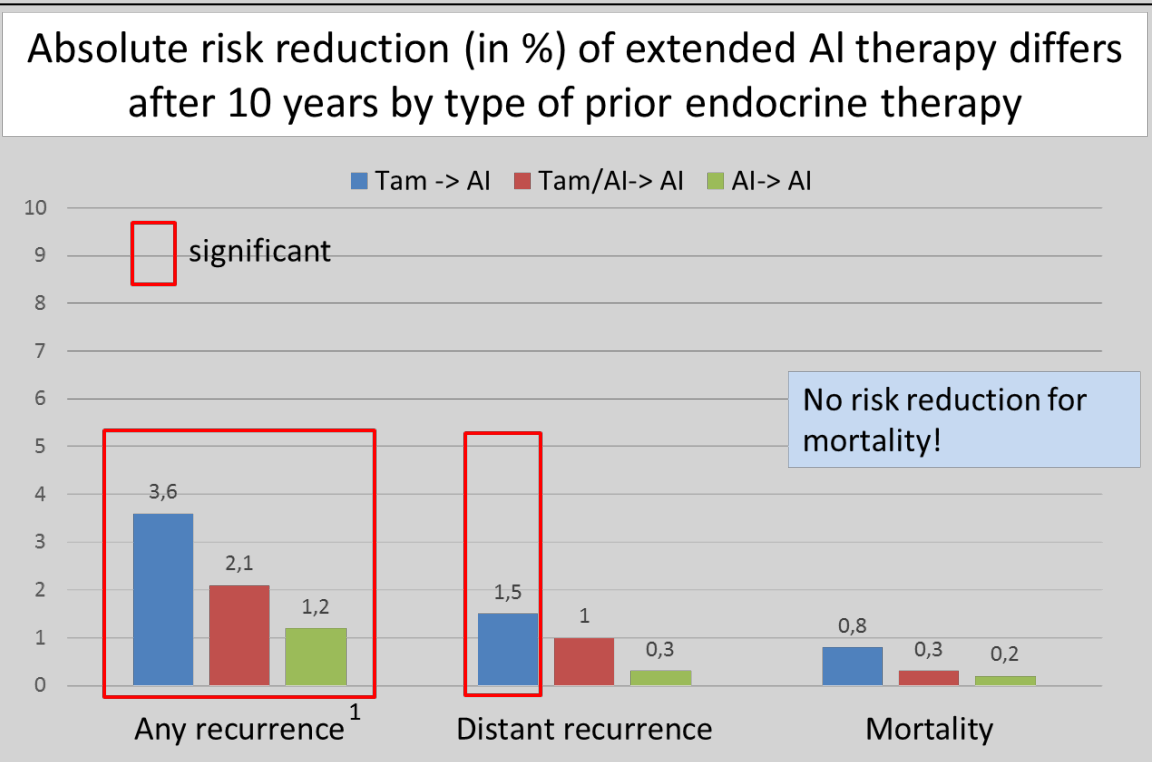


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

Decision Criteria for Extended Adjuvant Therapy



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Factors indicating a clinical benefit from EAT:

- Adjuvant tamoxifen therapy only
- Condition after chemotherapy (indicating high risk)
- Positive lymph node status and / or T2 / T3 tumors
- Elevated risk of recurrence based on immunohistochemical criteria or based on multi-gene expression assays
- High CTS5-score
- BCI (H/I) (Breast Cancer Index)

Further decision criteria:

- Wish of patient
- up to now well tolerated AI therapy,
- good bone health
- younger age
- adherence

Ovarschutz mit GnRH und Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **CTx + GnRH_a**
(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)
(GnRH_a Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie,
unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)
- **CTx + GnRH_a**
(zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)
- **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl.
assistierter Reproduktion (ART)**
(Information: <https://fertiprotekt.com>; *S2k-Leitlinie
Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen*)

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

Fertilitätsprotektion und assistierte Reproduktion

- Onkologische Sicherheit¹-



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie

GnRH-Analogon

Oxford		
LoE	GR	AGO

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

Kryokonservierung Ovargewebe mit anschliessender Transplantation²

4	D	+
---	---	---

Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet / befruchtet) nach ovarieller Stimulation

2a	C	+
----	---	---

Assistierte Reproduktion nach Mammakarzinom

4	C	+/-
---	---	-----

¹ Evidenzlage z.T. eingeschränkt auf Grund der Studienlage (keine prospektiv randomisierten Studien möglich)

² Risiko durch Tumorzellverschleppung bei Transplantation des Gewebes; bei Mutationsträgerinnen komplette Explantation des Transplantats nach Schwangerschaft notwendig

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patn. mit Kinderwunsch



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

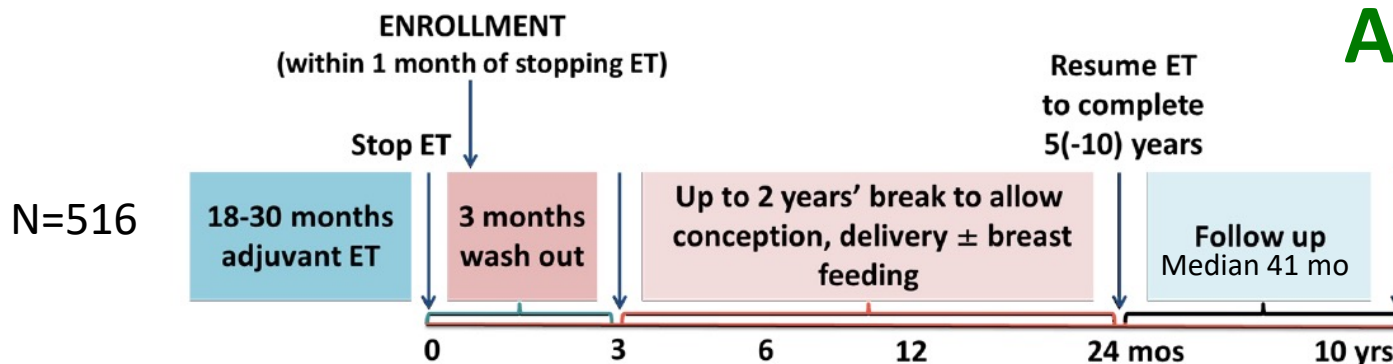
Guidelines Breast
Version 2024.1D

**Eine Unterbrechung der endokrinen adjuvanten Therapie (ET)
(für max. 2 Jahre nach einer mindestens 18-monatigen Vortherapie)
ist bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil**

AGO +

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patn. mit Kinderwunsch

AGO +



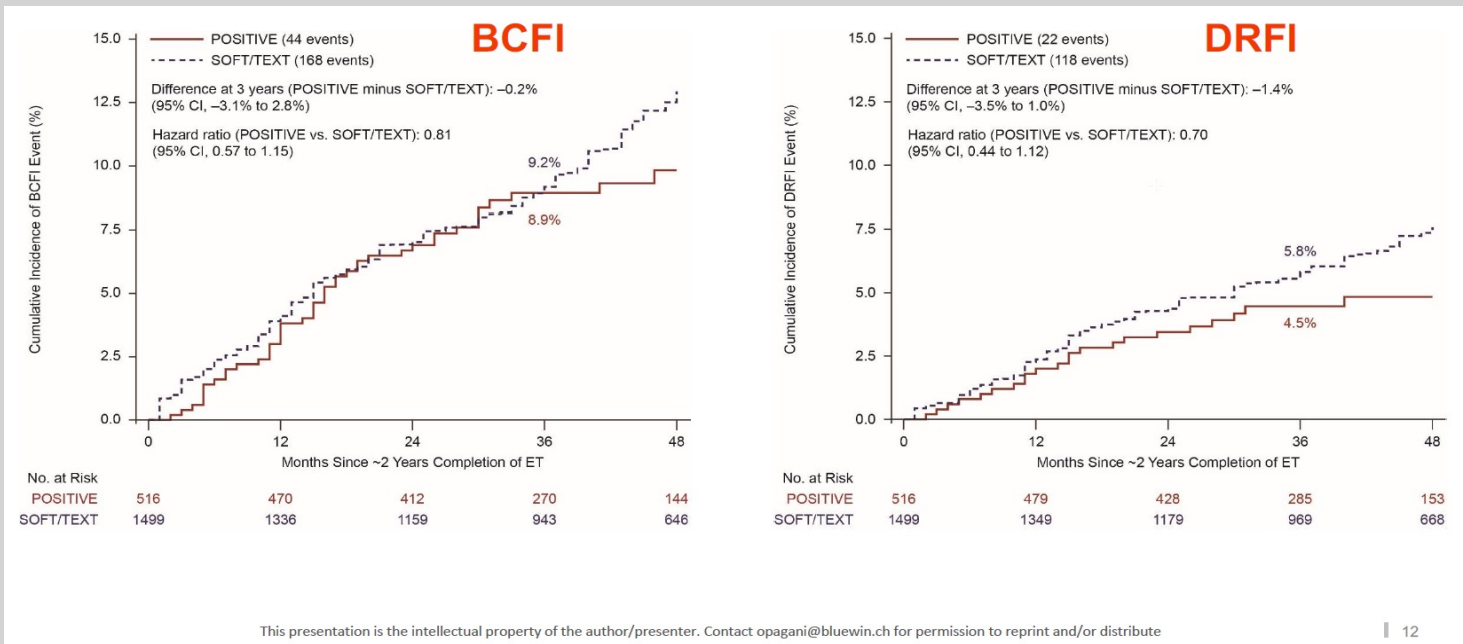
Untersucht wurden Frauen < 42 Jahre:

- Outcome: 64 % Lebendgeburten; 62 % der Mütter haben gestillt; 2 % Fehlbildungen
- Zeitlich begrenzte Unterbrechung der endokrinen Therapie zur Realisierung des Kinderwunsch ist ohne prognostische Nachteile (BCFI)
- ET Unterbrechung (max. 2 Jahre nach mind. 18 Monate Vortherapie) bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil

Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

Pregnancies outcome: 317 (64% of all women) had at least one live birth, 62% reported breast feeding, 2% showed birth defects

BREAST CANCER OUTCOMES – POSITIVE & SOFT/TEXT



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

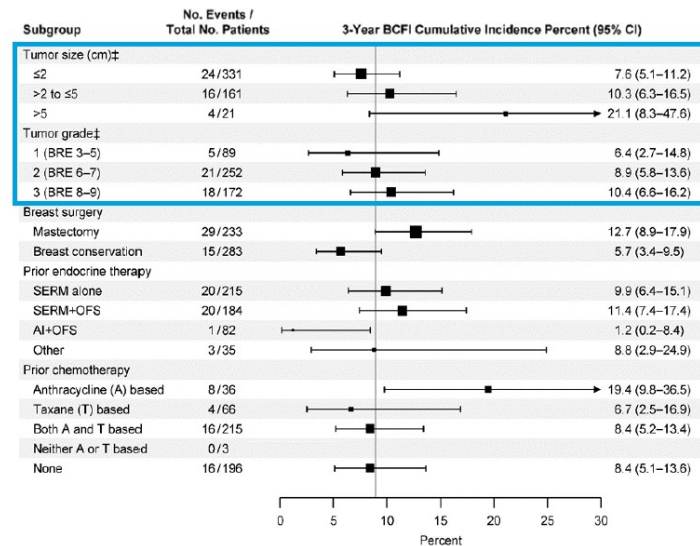
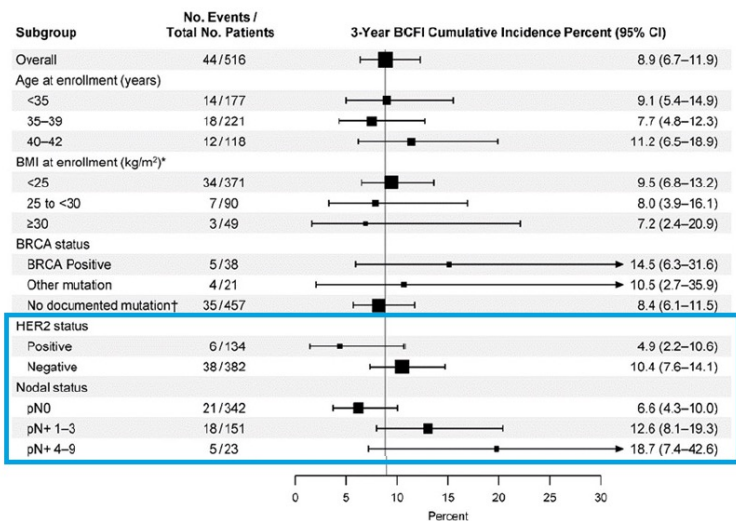
Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

3-YEAR BCFI CUMULATIVE INCIDENCE – POSITIVE only

- 3-year BCFI varied according to clinical-pathological characteristics



Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

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

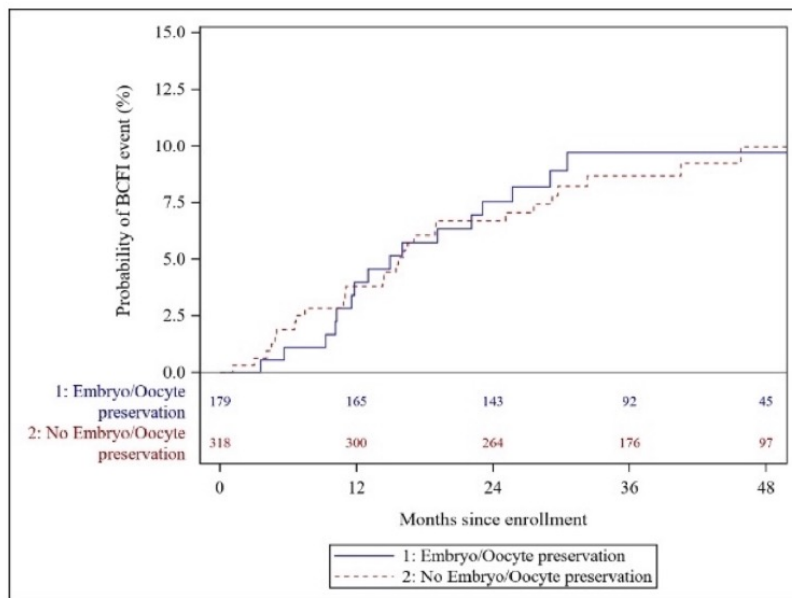
Guidelines Breast
Version 2024.1D

Ovarian stimulation and breast cancer outcome – results from the POSITIVE trial

1) As part of embryo/oocyte cryopreservation - after BC diagnosis

At 3-years, BCFI-events cumulative incidence

- **9.7%** (95% CI: 6.0% to 15.4%) for the 179 patients who underwent ovarian stimulation
- **8.7%** (95% CI: 6.0% to 12.5%) for the 318 patients who did not

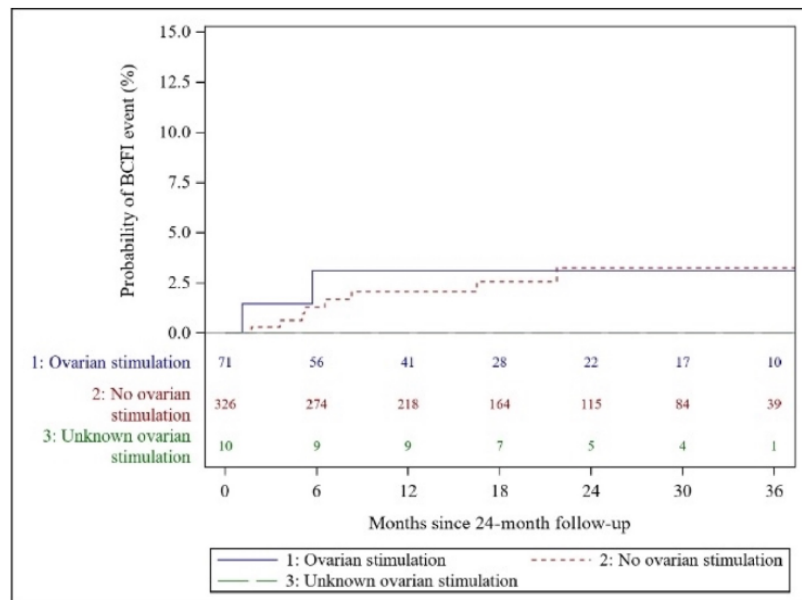


Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

Ovarian stimulation and breast cancer outcome – results from the POSITIVE trial

2) As part of ART - after enrollment

- **397 patients alive and BC free at 24-months (landmark analysis)**
 - 2 BC events amongst 71 patients in the ovarian stimulation group
 - 8 BC events amongst 326 patients in the non-ovarian stimulation group



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002 – 2023:**

**Albert / Dall / Fasching / Fehm / Gluz / Harbeck / Jackisch / Janni /
Kümmel / Loibl / Lux / von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Rody /
Schmidt / Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomayer / Stickeler / Thill /
Thomssen / Untch**

- **Version 2024:**

Loibl / Lüftner

Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

AGO

Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugen; Studienteilnahme empfohlen.

- **HR+ / HER2- mit „niedrigem Rückfallrisiko“**
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie ++
- **HR+ / HER2- mit „erhöhtem Rückfallrisiko“**
 - endokrine / endokrin-basierte Therapie (Abemaciclib ¹) ++
 - Bei Patientinnen mit Indikation zur chemo-endokrinen Therapie*:
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime) ++
- **Triple-negative (TNBC)**
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle AT-basirte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie +
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit ICPI (Pembrolizumab) +
- **gBRCA1/2^{MUT} (HR+/HER- o. TNBC)**
 - Olaparib¹ ++
- **HER2+**
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT) ++
 - Sequentielle AT-basierte Chemotherapie mit simultaner Gabe von T + anti-HER2-Therapie ++
 - Anthrazyklin-freie Chemotherapie + anti-HER2-Therapie ++

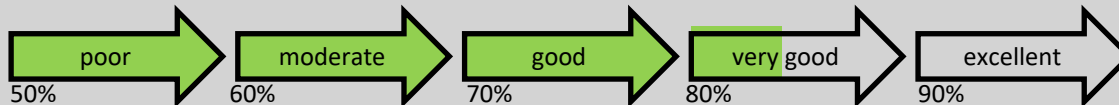
¹ gemäß Zulassung bzw. Studienpopulation (falls noch nicht zugelassen), * s. Prognosekapitel

Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

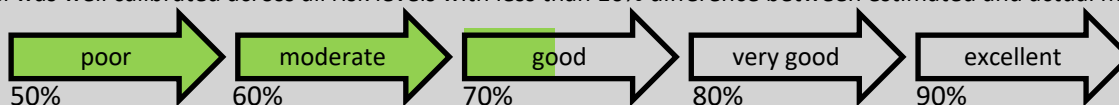
Lee Index

- This index was developed in 11,701 community-dwelling adults from the eastern, western and central United States who were interviewed in the Health Retirement Survey in 1998 (mean age 67, 57% female, 81% white, 12% 4-year mortality).
- The index was internally validated in 8009 Health Retirement Survey interviewees from the southern United States (mean age 67, 57% female, 71% white, 13% 4-year mortality) and externally validated in 7042 English Longitudinal Study on Ageing interviewees.
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died from patients who lived correctly 82% of the time (c-statistic). The life expectancy calculator sorts patients who lived longer from patients who lived shorter correctly 78-80% of the time in the validation studies
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 3% difference between estimated and actual mortality rates.



Schonberg Index

- This index was developed in 16,077 community dwelling older adults who responded to the 1997-2000 National Health Interview (NHIS) (27% >80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality)
- The index was internally validated in a random sample of 8038 from respondents from the same data source from 2001-2004 and followed through 2006 (27% >80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality). The index was internally validated in 16,063 respondents from the original development cohort and 8,027 respondents from the original validation cohort from 1997-2000 and followed through 2011 (10 and 14-year mortality).
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died within 5 years from patients who lived correctly 75% of the time (c-statistic). The discrimination was the same in the independent validation study. For 10 year and 14 year mortality the calculator sorts patients correctly 73% and 72% of the time.
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 10% difference between estimated and actual mortality.





Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Risk Calculator questions

1. How old is your patient?
2. What is the sex of your patient?
3. What is your patient's BMI?
4. Which best describes your patient's health in general?
5. Does your patient have chronic lung disease, such as emphysema or chronic bronchitis?
6. Has your patient ever had cancer (excluding minor skin cancers)?
7. Does your patient have congestive heart failure?
8. Does your patient have diabetes or high blood sugar?
9. Which best describes your patient's cigarette use?
10. Does your patient have difficulty walking 1/4 mile (several city blocks) without help from other people or special equipment?
11. During the past 12 months, how many times was your patient hospitalized overnight?
12. Because of a physical, mental or emotional problem, does your patient need the help of others in handling routine needs such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or getting around for other purposes?
13. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty managing money - such as paying bills and keeping track of expenses?
14. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty with bathing or showering?
15. Because of a health problem, does your patient have difficulty pushing or pulling large objects like a living room chair?

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

(Neo-)Adjuvante Chemotherapie: bei kleinen, nodal-negativen Tumoren (T1)

Oxford

LoE GR AGO

■ Indikation zur Chemotherapie bei

■ TNBC

- > 10 mm neoadjuvant bevorzugt
- > 5–10 mm neoadjuvant oder adjuvant
- ≤ 5 mm adjuvant

■ HER2+ in Kombination mit Trastuzumab

- > 10 mm neoadjuvant oder adjuvant
- > 5–10 mm adjuvant
- ≤ 5 mm adjuvant

2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+/-
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+/-

Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)	1a	A	++
▪ Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)	1a	A	+
▪ „Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert	1b	B	+/-
▪ Wenn auf Anthrazykline verzichtet werden soll			
▪ Docetaxel plus Cyclophosphamid	1b	B	++
▪ Paclitaxel mono wöchentlich	1b	B	+/-
▪ CMF	1a	A	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Gray R et al., Lancet 2019

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oxford

LoE GR AGO

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$
- $NabPac_{125} \times 8-12 \rightarrow E_{90}C \text{ q2(3)w} \times 4$

1b A ++

1b B ++

1b A ++

1b B ++

1b B +

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

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2000} \text{ q2w}$

1b A ++

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Anthrazyklin-/ Taxan-basierte Regime

- *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC → D q3w
 - *EC → D q3w
 - DAC
- $A_{60}C$ q3w x 4 → D_{100} x 4
 $E_{90}C$ q3w x 4 → D_{100} x 4
 $D_{75}A_{50}C$ q3w x 6

Anthrazyklin-freie Regime

- 6 x DC entspricht EC → D oder 3 x (F)EC-3 x Doc
 - 4 x DC >> 4 x AC
 - Pac mono
 - CMF
- D_{75} C_{600} x 6
 D_{75} C_{600} x 4
 P_{80} q1w x 12

Taxan-freie Schemata

- EC (q3-2w) x 4-6
- $E_{90}C_{600}$ x 4-6

Oxford

LoE GR AGO

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

* Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Capecitabin-haltige Therapie bei TNBC* <ul style="list-style-type: none"> ■ adjuvant / neoadjuvant (zusätzlich zur Standardtherapie) 1a A +/- ■ postneoadjuvant bei non-pCR** <ul style="list-style-type: none"> ■ Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie 1a A ++ ■ Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie 5 D +/- ■ Anthrazyklin-freier adjuvanter Therapie bei TNBC (Kombination mit Taxan) 1b B + ■ Anthrazyklin-haltiger adjuvanter Therapie bei TNBC 5 D +/- ■ Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC / AC-Pac 1b A -- 			

* DPYD Genotypisierung zum Ausschluss einer DPD Defizienz erforderlich

** Studienlage bei Stadium II-III ohne Platin/Pembrolizumab-basierte Vortherapie

Van Mackelenbergh M et al., Eur J Cancer 2022

Effects of capecitabine as part of neo- / adjuvant chemotherapy

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

HR for DFS overall 0.952 (95%-C.I. 0.895-1.012, p = 0.115)
X add. 0.888 (95%-C.I. 0.817-0.965, p = 0.005)
X instead 1.035 (95%-C.I. 0.945-1.134, p = 0.455)

HR for OS overall 0.892 (95%-C.I. 0.824-0.965, p = 0.005)
X add. 0.837 (95%-C.I. 0.751-0.933, p = 0.001)
X instead 0.957 (95%-C.I. 0.853-1.073, p = 0.450)

Significance only for TNBC overall DFS 0.886 (95%-C.I. 0.789-0.994, p = 0.040)
OS 0.828 (95%-C.I. 0.720-0.952, p = 0.008)
X add.: DFS 0.818 (95%-C.I. 0.713-0.938, p = 0.004)
OS 0.778 (95%-C.I. 0.657-0.921, p = 0.004)

Adjuvante HER2-gerichtete Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Trastuzumab + Pertuzumab

- pN+
- pN-

1b	B	++
1b	B	+/-

■ Neratinib

- 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)
- 1 Jahr nach Trastuzumab / Pertuzumab / T-DM1 (HR-positiv, Stadium II-III)

1b	B	+
5	D	+/-

(Neo-)Adjuvante Therapie mit Trastuzumab / Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Beginn der Therapie

- **Simultan mit Taxanen**
- **Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie**

Dauer

- **Für 1 Jahr**
- **Für 0,5 Jahre (Trastuzumab)**
- **Für 2 Jahre**

Oxford		
LoE	GR	AGO

1a	A	++
1b	B	+
1a	A	++
1a	A	+
1b	A	-

(Neo-)Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Trastuzumab simultan mit

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

Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit

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

Radiotherapie simultan zu Trastuzumab / Pertuzumab

Oxford		
LoE	GR	AGO

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

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

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

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

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

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

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

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

HR positiv (pCR und non-pCR)

- Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)
- Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko¹
- Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2^{MUT}, bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3)²
- Capecitabin (bei non-pCR)

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

¹ entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

How to calculate CPS+EG Score?

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

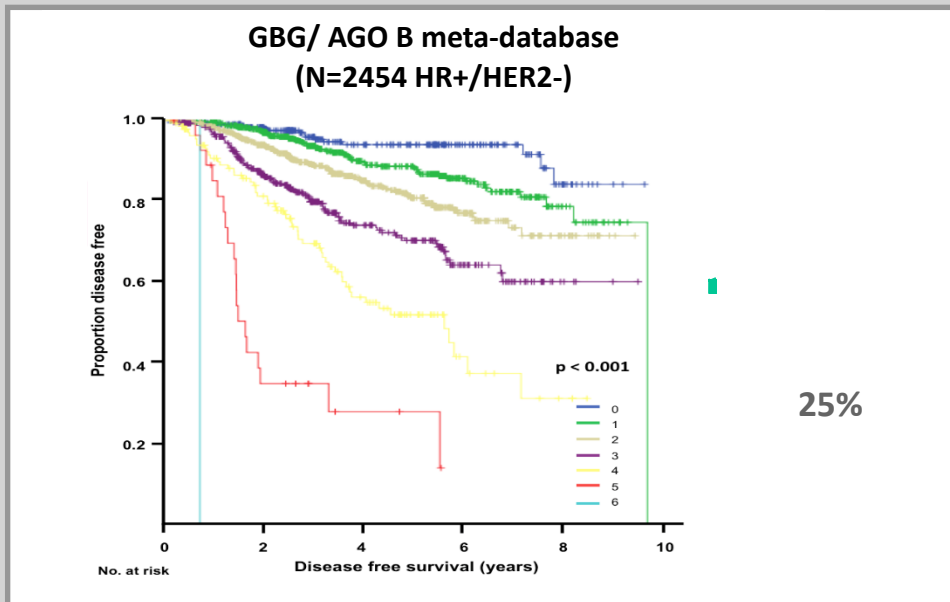
Guidelines Breast
Version 2024.1D

Point assignment for CPS+EG score

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2

Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2

Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B	NATALLEE
N	5,637	5,600	1,250	5101
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%	88%
Duration of CDK4/6i treatment	24 months	24 months	12 mths	36 months
Follow-up	42.0 months	24 months	43 months	33.3 months
Discontinuation rate	28%	42%	20%	35.5%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	17%	27%	5%	19.5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.664 (0.578-0.762) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525	0.749 (0.628-0.892) p = 0.0006
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%	93.5% vs. 92.0%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%	90.7% vs. 87.6%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%	

IDFS: invasive disease-free survival

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	+
<u>Non-pCR</u>			
▪ Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*			
▪ Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie*	1a	A	++
▪ Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie	5	D	+/-
▪ Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w	1b	B	+/-
▪ Olaparib (<i>gBRCA^{MUT}</i>) ¹	1b	A	++
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	++

¹ entsprechend Einschlusskriterien der OlympiA-Studie, Vorteil v.a. bei platin-freier NACT

* Studienlage bei Stadium II-III ohne Platin/Pembrolizumab-basierte Vortherapie

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2a	C	++
▪ High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+/-
<u>non-pCR</u>			
▪ T-DM1	1b	B	++
▪ Trastuzumab + Pertuzumab bei cN+ (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Zusätzlich nach 1 Jahr (erweiterte adj. Therapie)			
▪ Neratinib nach Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+
▪ Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv, Stadium II-III)*	5	D	+/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**
Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fasching / Fehm / Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux / von Minckwitz / Müller / Mundhenke / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Stickeler / Untch / Thill / Thomssen
- **Version 2024:**
Jackisch / Stickeler

Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

AGO

Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugen; Studienteilnahme empfohlen.

- **HR+ / HER2- mit „niedrigem Rückfallrisiko“**
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie ++
- **HR+ / HER2- mit „erhöhtem Rückfallrisiko“**
 - endokrine / endokrin-basierte Therapie (Abemaciclib ¹) ++
 - Bei Patientinnen mit Indikation zur chemo-endokrinen Therapie*:
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime) ++
- **Triple-negative (TNBC)**
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle AT-basirte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie +
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit ICPI (Pembrolizumab) +
- **gBRCA1/2^{MUT} (HR+/HER- o. TNBC)**
 - Olaparib¹ ++
- **HER2+**
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT) ++
 - Sequentielle AT-basierte Chemotherapie mit simultaner Gabe von T + anti-HER2-Therapie ++
 - Anthrazyklin-freie Chemotherapie + anti-HER2-Therapie ++

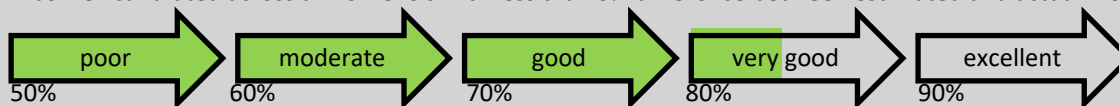
¹ gemäß Zulassung bzw. Studienpopulation (falls noch nicht zugelassen), * s. Prognosekapitel

Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

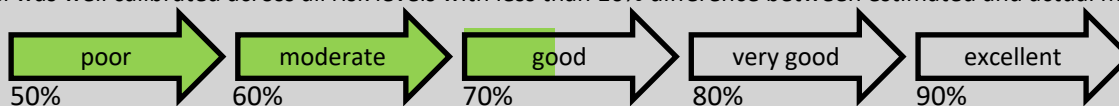
Lee Index

- This index was developed in 11,701 community-dwelling adults from the eastern, western and central United States who were interviewed in the Health Retirement Survey in 1998 (mean age 67, 57% female, 81% white, 12% 4-year mortality).
- The index was internally validated in 8009 Health Retirement Survey interviewees from the southern United States (mean age 67, 57% female, 71% white, 13% 4-year mortality) and externally validated in 7042 English Longitudinal Study on Ageing interviewees.
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died from patients who lived correctly 82% of the time (c-statistic). The life expectancy calculator sorts patients who lived longer from patients who lived shorter correctly 78-80% of the time in the validation studies
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 3% difference between estimated and actual mortality rates.



Schonberg Index

- This index was developed in 16,077 community dwelling older adults who responded to the 1997-2000 National Health Interview (NHIS) (27% > 80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality)
- The index was internally validated in a random sample of 8038 from respondents from the same data source from 2001-2004 and followed through 2006 (27% > 80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality). The index was internally validated in 16,063 respondents from the original development cohort and 8,027 respondents from the original validation cohort from 1997-2000 and followed through 2011 (10 and 14-year mortality).
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died within 5 years from patients who lived correctly 75% of the time (c-statistic). The discrimination was the same in the independent validation study. For 10 year and 14 year mortality the calculator sorts patients correctly 73% and 72% of the time.
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 10% difference between estimated and actual mortality.





Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

Risk Calculator questions

1. How old is your patient?
2. What is the sex of your patient?
3. What is your patient's BMI?
4. Which best describes your patient's health in general?
5. Does your patient have chronic lung disease, such as emphysema or chronic bronchitis?
6. Has your patient ever had cancer (excluding minor skin cancers)?
7. Does your patient have congestive heart failure?
8. Does your patient have diabetes or high blood sugar?
9. Which best describes your patient's cigarette use?
10. Does your patient have difficulty walking 1/4 mile (several city blocks) without help from other people or special equipment?
11. During the past 12 months, how many times was your patient hospitalized overnight?
12. Because of a physical, mental or emotional problem, does your patient need the help of others in handling routine needs such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or getting around for other purposes?
13. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty managing money - such as paying bills and keeping track of expenses?
14. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty with bathing or showering?
15. Because of a health problem, does your patient have difficulty pushing or pulling large objects like a living room chair?

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Anthracycline-free Taxan / Carboplatin Based Regimen for HER2+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Regimen	Pts. (n)	pCR rate (%)	OUTCOME
6 x TCH (TRIO B07)	34	47	Not published
6 x TCHP (TRYPHAENA)	75	64	3-yr-DFS: 90%
6 x TCHP (KRISTINE - TRIO - 021)	221	56	3-yr-EFS: 94.2
4 x TCHP (NSABP- B52; nur HR+)	155	41	Not published
9 x TxCHP (TRAIN-2)	206	68	3-yr-EFS: 93.6%

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford

LoE

GR

- Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Behandlung (insb. bei HER2 pos und TNBC) 1b A
- Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens stratifiziert wird) 1a A
- Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert 1b A
- Der RCB Score und die RCB Klasse sind subtypen-unabhängige Prognosefaktoren 2a B
- Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen 1b A
- Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation 1b A
- Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien 2b B
- Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen 1b B

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist	1b	A	++
■ Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen (insbesondere bei HER2 pos und TNBC)	1b	A	++
■ Inflammatorisches Mammakarzinom	2b	B	++
■ Inoperables Mammakarzinom	1c	A	++
■ Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung	1b	B	++

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	LoE ^{Oxford}	GR	AGO
▪ Junges Alter	↑	1a	A	+
▪ Adipositas	↓	2a	B	+
▪ cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3	↑↑	1a	A	++
▪ Negativer ER- und PR-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Triple negative (TNBC)	↑↑	1a	A	++
▪ Positiver HER2-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Frühes klinisches Ansprechen	↑	1b	A	+
▪ Invasives lobuläres Karzinom	↓	1a	A	+
▪ Metaplastisches Karzinom	↓↓	4	C	+

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR
Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR II

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint® (+ Blueprint®), Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, PAM50®, Breast Cancer Index®) 	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> HER2DX (27 Gene, Ansprechen auf Trastuzumab / Pertuzumab) 	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Ki-67 	↑	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Tumor-infiltrierende Lymphozyten** 	↑	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa) 	↑	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie) 	↑↑	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA Mutation (für Platin-Effekt) 	↔	2b	B	+/-

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

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

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Schemata



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Analog zu adjuvanten Standardschemata*	1a	A	++
▪ Taxan mono gefolgt von Anthrazyklin (umgekehrte Reihenfolge)	4	D	+/-
▪ Platinsalze beim TNBC (cT1 / cN0) (unabh. des BRCA-Status)	1b	A	+
▪ Platinsalze beim TNBC (ab cT1 / cN+ o. cT2) (unabh. des BRCA-Status)	1a	A	+
▪ Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel q1w (bei TNBC)	1a	A	+
▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carbo / Paclitaxel → 4x EC q3w (TNBC**)	1b	B	+

* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

** > 2 cm oder cN+, PD-L1 unabhängig

Empfohlene Schemata beim triple-negativen Mammakarzinom

Oxford

LoE GR AGO

Nicht-platinhaltige Regime

- **ddEC x 4 → Pacli₈₀ q1w x 12**
- **NabPac₁₂₅ q1w x 12 → E₉₀C q2(3)w x 4**

1b	B	++
1b	B	+/-

Platinhaltige Regime

- **NabPac₁₂₅ / Carbo_{AUC 2} q1w x 8 → ddEC x 4**
- **Pacli₈₀ q1w x 12 / Carbo_{AUC 6} q3w x 4 → ddAC / ddEC x 4**
- **Docetaxel / Carbo_{AUC 6} q3w x 6 oder Paclitaxel/Carbo_{AUC 1,5} q1w x 18**
- **NabPac₁₀₀ / Carbo_{AUC 6} q4w x 4**

1b	B	+
1b	B	+
2b	B	+
2b	C	+

Checkpoint-Inhibitoren

- **Pembro₂₀₀ q3w + Pac₈₀ / Carbo_{AUC 1,5} q1w x 12 → E₉₀C q3w x 4**
- **Pembro₂₀₀ q3w + Pac₈₀ q1w x 12 / Carbo_{AUC 5} q3w → E₉₀C q3w x 4**

1b	B	+
1b	B	+

ICPi plus Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Triple Negative Breast Cancer



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	GeparNuevo	IMpassion031	Keynote 522	neoTRIP
Phase	II	III	III	II
N	174	333	602 (pCR) 1174 (EFS)	280
Prim. endpoint	pCR	pCR	pCR + EFS	EFS
CPi	Durvalumab (24-26 weeks)	Atezolizumab (1 y)	Pembrolizumab (1 y)	Atezolizumab (24 weeks)
Chemo	NabPac ₁₂₅ q1w x12 → EC q2w x4	NabPac ₁₂₅ q1w x12 → EC q2w x4	Pac q1w x12 + carbo q3w AUC 5 or q1w AUC 1,5 → AC/EC q3w x4	NabPac ₁₂₅ + carbo AUC 2 q1w d1 and d8
Inclusion criteria	cT1b-cT4a-d	cT2-cT4, cN0-cN3	cT1cN1-2 or cT2 N0-2	cT1cN1; cT2cN1; cT3cN0
PD-L1 positive	87%	46%	83%	56%
pCR ITT	53.4% vs. 44.2% Δ 10.8% (n.s.)	57.6% vs. 41.2% Δ 16.5% (p < 0.01)	64.8% vs. 51.2% Δ 13.6% (p < 0.00055)	48.6% vs. 44.4% Δ 4.2% (n.s.)
pCR PD-L1 positive	58% vs. 50%	69% vs. 49%	69% vs. 55%	59.5% vs. 51.9%
pCR PD-L1 negative	44% vs. 18%	48% vs. 34%	45% vs. 30%	33,9% vs. 35.4%
Follow up/EFS/iDFS (months)/HR EFS/iDFS	43.7 months iDFS: 0.48 (p = 0.0389)	24 months EFS: 85% vs. 80% 0.76 (n.s.)	63.1 months EFS: 81.3% vs. 72.3% 0.63 (p = 0.00031)	54 months EFS: 70.6% vs. 74.9% 1.076 (p = 0.76)
EFS/iDFS adjusted to pCR/non-pCR	pCR 95.5% vs. 86.1% npCR 76.3% vs. 69.7%	---	pCR 92.2% vs. 88.2% npCR 62.6% vs. 52.3%	pCR vs. non pCR 90.3% vs. 55.7%

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Therapie Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Mammasonographie**
- **Palpation**
- **Mammographie**
- **MRT**
- **PET(-CT)**
- **Prätherapeutische Markierung der Tumorregion**
- **Prätherapeutische diagnostische Sicherung (core needle biopsy) und Markierung im Falle von cN+ (CNB) (wenn TAD geplant bei ≤ 3 suspekten Lymphknoten)**

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

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie (high-risk bei cT2-4 und / oder cN+)	2b	B	++
■ Trastuzumab in Kombination mit Standard-Kombinations-Chemotherapie (low-risk)*	1b	A	+
■ HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie	2b	B	+/-

* Trastuzumab + Monochemotherapie bevorzugt in der adjuvanten Therapie einzusetzen

Neoadjuvante Chemotherapie – Vorgehen je nach Ansprechen

Oxford

LoE GR AGO

Frühes Therapieansprechen:

- Fortführung der neoadjuvanten Therapie

1b A ++

Bei keiner Änderung:

- Komplettierung der NACT, anschl. Operation
- Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten Schema
 - AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12
 - DAC x 2 → NX x 4

2b C ++

2b B +

2b B +

1b B +

Bei Progression:

- Reevaluation der Tumorbiologie
- Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung
- Zusätzliche adj. Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Schemata

5 D +/-

4 D ++

4 D +/-

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN0)

							Oxford		
							LoE	GR	AGO
cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund			
cN0*	Keine OP vor NACT	ycN0	SLNE	++	ypN0 (sn)	Keine	2b	B	++
					ypN0 (i+) (sn)	ALND	2b	C	+/-
					ypN1mi (sn)	ALND	2b	C	+
					ypN1 (sn)	ALND	2b	C	++

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Axilläre operative Interventionen bei NACT (cN+)

Oxford

LoE

GR

AGO

cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	ycN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	AGO	ypN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund					
cN+*	pN+ ^{CNB}	ycN0	ALND	+	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++		
			TAD	+	ypN0	Keine	2b	B	+		
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+		
			SLNE	+/-	ypN0	Keine	2b	B	+/-		
					ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+/-		
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+		
			TLNE	+/-	ypN0	keine	2b	B	+/-		
					ypN0 (i+)	ALND	3b	B	+/-		
		ypN+ inkl. ypN1mi			ALND	3b	B	+			
				ycN+**	ALND	++	ypN0 / ypN+	Keine	2b	B	++

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; **Cave: In 30,3% falsch-positive Befunde, ggf. CNB

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operation (Mamma)

- **Prätherapeutische Vorstellung im Tumorboard (z. B. zur Festlegung des OP-Verfahrens)**
- **Frühzeitige Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation**
- **Resektion des Tumors / repräsentative Exzision des posttherapeutischen, markierten Tumorareals**
- **Exzision in neuen Tumorgrenzen**
- **Freie Resektionsränder**

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

Neoadjuvante systemische Therapie

Indikationen für Mastektomie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Positive Absetzungsränder trotz mehrfacher Nachresektion**
- **Radiotherapie nicht durchführbar**
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
 - **Inflammatorisches Mammakarzinom (bei pCR)**
 - **Multizentrisches Mammakarzinom**
 - **cT4a-c Mammakarzinom**

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

Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Therapiebeginn der NACT

- Therapieverzögerungen führen zu einer Prognoseverschlechterung

Zeitpunkt der Operation nach NACT

- 4-8 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus

Radiotherapie innerhalb von 2 Monaten nach der Operation

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

Neoadjuvante endokrine Therapie (NET)

- Gute klinische Praxis -



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Geeignet für Patientinnen, die**
 - **inoperabel sind.**
 - **keine Chemotherapie haben möchten / können.**
- **Datenlage in der Prämenopause im Gegensatz zur Postmenopause begrenzt.**
- **Die optimale Dauer der endokrinen Therapie ist mind. 4-6 Monate oder bis best response bzw. Progress.**
- **Die Wahl der endokrinen Therapie richtet sich nach dem Menopausenstatus.**
- **Eine Ki-67 Analyse nach zwei- bis vierwöchiger, präoperativer endokriner Therapie kann das Ansprechen auf eine endokrine Therapie vorhersagen (prognostische / prädiktive Evaluation).**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

NET bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Postmenopausale Patienten			
■ Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen	1b	A	+
■ Aromataseinhibitoren (mindestens 6 Monate)	1a*	B	+
■ Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)	2b	B	+/-
■ Prämenopausale Patientinnen			
■ Tamoxifen	2b	C	+
■ Aromataseinhibitoren + LHRHa	1b	C	+/-
■ Simultane chemo-endokrine Therapie	1b	A	-
■ Ki-67 Analyse nach kurzer (2-4 W.) präoperativer endokriner Therapie (Tam/AI +/-GnRHa) (prognost./prädikt. Information)	1b	B	+
■ Prognostischer Score:	1b	B	+
■ PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie			

* Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanter endokriner Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

HR positiv (pCR und non-pCR)

▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)	1a	A	++
▪ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie ¹	1b	B	+
▪ Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2 ^{MUT} , bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3) ²	1b	A	++
▪ Capecitabin (bei non-pCR)	1b	A	+/-

¹ entsprechend Einschlusskriterien der monarchE-Studie

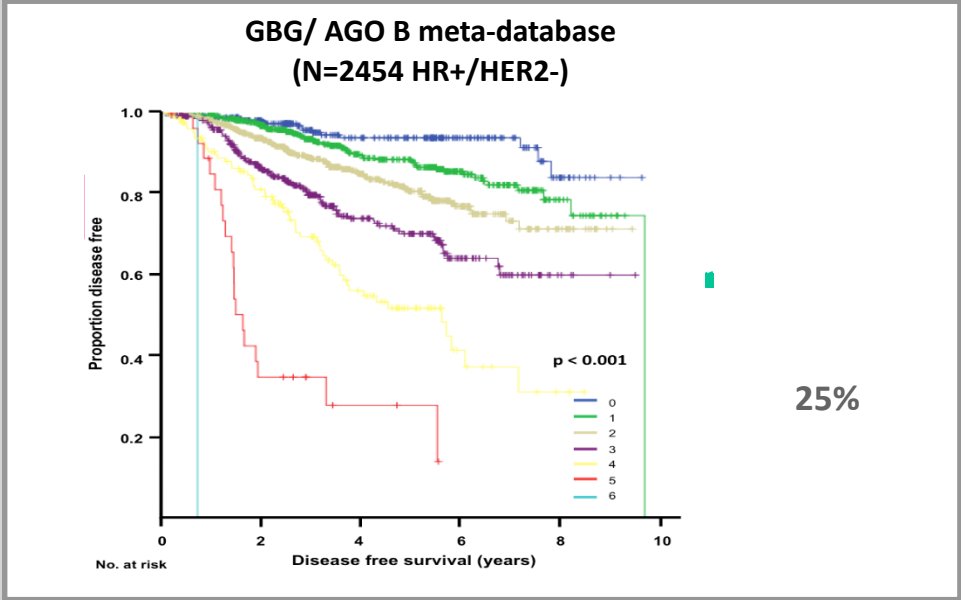
² entsprechend Einschlusskriterien der OlympiA-Studie

How to calculate CPS+EG Score?

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Point assignment for CPS+EG score			
Clinical Stage			
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2N2	
IIIB	2	T4N0-2	
Pathologic Stage			
0	0	T0/isN0	
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2 N2	
IIIB	1	T4 N0-N2	
Tumor Biologic Factors			
ER negative	1		
Nuclear grade 3	1		



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B	NATALLEE
N	5,637	5,600	1,250	5101
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%	88%
Duration of CDK4/6i treatment	24 months	24 months	12 mths	36 months
Follow-up	42.0 months	24 months	43 months	33,3 months
Discontinuation rate	28%	42%	20%	35,5%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	17%	27%	5%	19.5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.664 (0.578-0.762) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525	0.749(0,628-0.892) p = 0.0006
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%	93.5% vs. 92.0%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%	90.7% vs. 87.6%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%	

IDFS: invasive disease-free survival

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

pCR

- Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)

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

Non-pCR

- Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)¹

- Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie¹

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

- Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie

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

- Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w nach AT-Vorbehandlung

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

- Olaparib (*gBRCA^{MUT}*)²

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

- Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)

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

¹ Studienlage bei Stadium II-III ohne Platin/Pembrolizumab-basierte Vortherapie

² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie, Vorteil v.a. bei platin-freier NACT

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2a	C	++
▪ High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+/-
<u>non-pCR</u>			
▪ T-DM1	1b	B	++
▪ Trastuzumab + Pertuzumab bei cN+ (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Zusätzlich nach 1 Jahr (erweiterte adj. Therapie)			
▪ Neratinib nach Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+
▪ Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv, Stadium II-III)*	5	D	+/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002 – 2023:**
**Blohmer / Budach / Friedrich / Friedrichs / Göhring / Huober / Janni /
Krug / Kühn / Möbus / Rody / Scharl / Schmidt / Seegenschmiedt /
Solbach / Souchon / Thomssen / Untch / Wenz**
- **Version 2024:**
Blohmer / Budach / Krug

Vorbemerkung

- **Diese Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs basieren auf einer Konsensdiskussion zwischen Experten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).**
- **Für technische Details zur Durchführung der Strahlentherapie verweisen wir auf die entsprechenden aktualisierten Leitlinien der DEGRO.**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Radiotherapie (RT) nach brusterhaltenden Operationen (BEO; invasive Karzinome)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bestrahlung der operierten Brust	1a	A	++
▪ Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1a	A	++
▪ Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag bzw. 28,5 Gy, d.h. 5 Fraktionen in 5 Wochen = 1 Fraktion/Woche)	1b	B	+/-
▪ Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)	1a	B	+
▪ Bei Lebenserwartung < 10 Jahre und pT1, pN0, R0, ER / PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Risikos eines intramammären Rezidivs ohne Überlebensnachteil nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.	1a	B	+

Randomized controlled trials of radiotherapy omission after breast-conserving surgery in early breast cancer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Trial	N	Time-frame	Inclusion criteria	Follow up	Local recurrence (no RT)	Local recurrence (RT)	Hazard ratio
Toronto-British Columbia	769	1992-2000	≥ 50 years, T1/2 N0 R0 (ink) 80% HR+	5 y 8 y	7.7% 17.6%	0.6% 3.5%	8.3
BASO-II	204	1992-2000	< 70 J., T1, G1 L0	5 y	0.8% p.a.	0.2% p.a.	7.34
CALGB 9343	636	1994-1999	≥ 70 years, T1 (98%) cN0 ER+ (97%), R0 (ink)	5 y 10 y	4% 8%	1% 2%	5.55
ABCSG-8A	831	1996-2004	Postmenopausal T ≤ 3 cm N0, G1/2, ER+ and/or PR+	5 y 10 y	5.1% 7.5%	0.4% 2.5%	10.2
PRIME II	1326	2003-2009	≥ 65 years, T ≤ 3 cm N0, ER+ and/or PR+, R0 (≥1 mm)	5 y 10 y	4.3% 9.8%	1.3% 0.9%	10.4

Prospective observational studies of radiotherapy omission incorporating tumor biology and MRI

Trial	N	Time-frame	Inclusion criteria	Follow up	Local recurrence (95%-CI)
LUMINA	500	2013-2017	≥ 55 years, pT1 pN0 R0 (≥1 mm) ER ≥1% PR ≥20% HER2 neg. Ki67 ≤ 13.25% (central lab)	5 y	2.3% (1.2-4.1%)
IDEA	200	2015-2018	50-69 years, pT1 pN0 R0 (≥2 mm) ER/PR pos. HER2 neg., Oncotype Dx RS ≤ 18	5 y	50-59 y. 3.3% 60-69 y. 3.6%
PROSPECT	201	2011-2019	≥50 years, unifocal cT1 cN0, no LVI, no EIC, R0 (≥2 mm), ER/PR pos. and/or HER2-pos., preoperative breast MRI	5 y	1.0% (-5.4%)

- Discussion:

- Confidence intervals of local recurrence (LR) rates overlap with control arms of previous trials.
- Uncontrolled trials with limited follow up.
- CALGB 9343 and PRIME II showed a doubling LR rates after 10 years vs. 5 years in the control arms and an increasing benefit of radiotherapy with longer follow-up.
- In PRIME II, low ER expression was associated with an increased LR rate in the control arm.
- Compliance for endocrine therapy was higher than expected in clinical routine.

Boostbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)**

■ Prämenopausal	1b	B	++
■ Postmenopausal, sofern > T1*, G3, HER2-positiv, tripel-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)	2b	B	+

- **Techniken**

■ Perkutan (Photonen, Elektronen) als sequentieller Boost	1a	A	++
■ Multikatheter-Brachytherapie	1a	A	++
■ Perkutan als simultan integrierter Boost (bei konventionell fraktionierter RT)	1b	B	+
■ Perkutan als simultan integrierter Boost (bei hypofraktionierter RT)	1b	B	+
■ Intraoperative Radiotherapie (als vorgezogener Boost)	2b	B	+

- **Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Boostbestrahlung**

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

*kontinuierliche Variable bzgl. Rezidiv

EORTC 22881-10882: Boost vs no Boost (Endpoint: Ipsilateral Breast Recurrence)

@20 yrs (95% C.I.)	Boost (n = 2.661)	No boost (n = 2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<u>Overall Survival</u> (Δ = -1.4%)	59.7% (56.3–63.0)	61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<u>Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence</u>			
All patients	12.0% (9.8–14.4)	16.4% (14.1–18.8)	HR = 0.65 (0.52–0.81); p < 0.0001
≤ 40 years (Δ = 11.6%)	24.4% (14.9–33.8)	36.0% (25.8–46.2)	HR = 0.56 (0.34–0.92); p = 0.003
41–50 years (Δ = 5.9%)	13.5% (9.5–17.5)	19.4% (14.7–24.1%)	HR = 0.66 (0.45–0.98); p = 0.007
51–60 years (Δ = 2.96%)	10.3% (6.3–14.3)	13.2% (9.8–16.7)	HR = 0.69 (0.46–1.04); p = 0.020
> 60 years (Δ = 3.0%)	9.7% (5.0–14.4)	12.7% (7.4–18.0)	HR = 0.66 (0.42–1.04); p = 0.019

(Median F/U 17.2 y)

nach: Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56

EORTC 22881-10882: Boost vs. no Boost (Endpoint: Any First Recurrence)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

@15 yrs / 20 yrs (95% C.I.)	Boost (n = 2.661)		No boost (n = 2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<u>Overall Survival</u> (Δ = - 1.4%)	59.7% (56.3–63.0)		61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<u>Cumulative Risk of Any First Recurrence</u>				
All patients ($\Delta \geq 4\%$)	@15y @20y	28.1% 32,8%	32.1% 38.7%	HR = 0.92 (0.81-1.04), n.s.
≤ 40 years ($\Delta > 6\%$)	@15y @20y	41.5% 49.5%	48.1% 56.8%	HR = 0.80 (0.56-1.15), n.s.
41–50 years	@15y @20y	34.0% 38.6%	35.6% 44.2%	HR = 0.91 (0.71-1.16), n.s.
51–60 years	@15y @20y	28.5% 34.7%	28.7% 36.2%	HR = 0.96 (0.76-1.21), n.s.
> 60 years	@15y @20y	27.4% 32.1%	29.1% 32.8%	HR = 0.94 (0.74-1.19), n.s.

(Median F/U 17.2 y)

acc. Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56. Suppl.

Moderate hypofractionation with simultaneous-integrated boost

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	RTOG 1005 (ASTRO 2022)	IMPORT-HIGH (Lancet 2023)
Patient number	2262	2617
Schedule Breast	40 Gy in 15 fx	36 Gy in 15 fx 40 Gy in 15 fx
Schedule Boost	48 Gy in 15 fx	48 Gy in 15 fx vs. 53 Gy in 15 fx
Ipsilateral in-breast recurrence at 5 years	HR 1.32 (0.8-2.1) → Non-inferiority for SIB	HR 1.04 (0.56-1.92) → Non-inferiority for 48 Gy (absolute diff.) HR 1.76 (1.01-3.04) → Inferiority for SIB 53 Gy (absolute + relat.)
Toxicity	Toxicity grade ≥ 3 (ROTG) p = 0.79	Any moderate / marked breast AE p = 0.041 for SIB 48 Gy vs. sequential boost (less toxicity with SIB) p = 0.823 for SIB 53 Gy vs. sequential boost

Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford

LoE

GR

AGO

- Nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, >50 J., kein extensives DCIS. Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines.
- Postoperative Teilbrustbestrahlung
 - 3D-konformale Radiotherapie (15 x 2,67 Gy über 3 Wochen) 1b A ++
 - Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5 x 6 Gy über 1,5 Wochen) 1b A +
 - Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie 1b A +
 - 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,85 Gy über 1 Woche) 1b A -
 - Intrakavitäre Ballontechnik 2b B -
- Intraoperative Radiotherapie
 - Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)
 - > 50 Jahre 1b A +/-
 - > 70 Jahre 1b A +
- Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Teilbrustbestrahlung 2b B +

Meta-analyses on partial-breast irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Meta-analysis of 13 studies with 15,561 patients comparing partial breast irradiation (PBI) and whole-breast irradiation (WBI), median follow-up 8.6 years; Odds Ratio (95%-confidence interval)

	Overall	EBRT	EBRT/BT	BT	IORT	Absolute diff.
Local recurrence (primary site)	1.01 (0.65-1.59)	0.85 (0.52-1.39)	0.84 (0.56-1.27)	0.87 (0.25-3.02)	3.51 (1.36-9.11)	+0.02%
Local recurrence (elsewhere)	2.21 (1.53-3.20)	2.26 (1.12-4.55)	2.07 (1.31-3.27)	7.88 (0.42-146)	3.06 (0.1-91.59)	+0.64%

Meta-analysis of 11 studies with 15,438 patients comparing partial breast irradiation (PBI) and whole-breast irradiation (WBI); Hazard Ratio (95%-confidence interval)

	Overall	EBRT	EBRT/BT	BT	IORT	
Overall survival	1.02 (0.89-1.16)	1.06 (0.83-.37)	1.10 (0.90-1.35)	0.64 (0.36-.12)	0.95 (0.72-1.24)	

EBRT = external beam RT; BT = brachytherapy, IORT = intraoperative RT; EBRT/BT = both techniques were allowed on trial

Comparison of different techniques for partial breast irradiation

	Intraoperative radiotherapy	Multicatheter interstitial brachytherapy	External-beam radiotherapy
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Shortest possible treatment time • Direct visualization of the tumor bed 	<ul style="list-style-type: none"> • High conformality • Longest available follow-up data 	<ul style="list-style-type: none"> • Broad availability • Reproducibility
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of complete knowledge of risk factors (e.g. margin status, lympho-vascular invasion) • Potentially increased risk of fibrosis with additional whole-breast irradiation • Availability limited to specialized centers • Prolongation of anesthesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Availability limited to specialized centers • Additional invasive procedure • Additional hospital stay • Risk of target miss due to lack of visibility of the tumor bed 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of target miss due to lack of visibility of the tumor bed • Larger irradiated volume due to intra- and interfractional motion

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand – Indikation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ > 3 positive Lymphknoten	1a	A	++
▪ 1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)	1a	A	+
▪ 1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)	5	D	+/-
▪ T3 / T4	1a	A	++
▪ pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)	2b	B	+/-
▪ R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)	1a	A	++
▪ Bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko	2b	B	++
Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie	1a	A	
Inflammatorisches Karzinom: RT der Thoraxwand und der Lymphabflussregionen	2c	B	++

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe nächste Folie Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT)

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT) der Thoraxwand* – Fraktionierung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> Nach Brustrekonstruktion 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag bzw. 28,5 Gy, d.h. 5 Fraktionen in 5 Wochen = 1 Fraktion/Woche) 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) 	1a	B	+

* Zur Fraktionierung bei Bestrahlung der Lymphabflusswege siehe Folie „Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen“.

Radiotherapy of the Chest Wall After Mastectomy (PMRT) in Case of 1-3 Axillary Lymph Node Metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

PMRT
can be omitted
LoE 3b B AGO +

**ER pos, G1, HER2 neg, pT1
(at least 3 criteria present)**

Kyndi et al. 2009

PMRT
to be discussed
LoE 3b B AGO +/-

Patients, who
don't fulfill
the mentioned
criteria for
high or low
risk

PMRT
recommended
LoE 3b B AGO +

≥ 45 y. AND > 25% pos. ax. Lnn in case of
axillary dissection OR
<45 y. AND (ER neg. OR >25% pos. ax. Lnn in case
of axillary dissection OR medial tumor location)

Truong et al. 2005

< 40 y. OR
HER2 pos. OR
lymphovascular invasion

Shen H et al. 2015

G3 OR
lymphovascular invasion OR
triple negative

Different publications

**Comment: In case of an indication for radiotherapy of regional lymph nodes,
radiotherapy of the chest wall should also be administered**

Boost bei PMRT

Oxford

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

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

- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand hat keinen Einfluss auf das brustkrebsspezifische und Gesamtüberleben
- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand sollte nur bei nachgewiesener R1 / R2-Situation ohne Möglichkeit einer Nachresektion erfolgen
- Reicht der Tumor nach Mastektomie (unter Mitnahme der Pectoralisfaszie) an den pectoralen Absetzungsrand heran und ist ein faszienüberschreitendes Tumorwachstum klinisch nicht zu erkennen, ist von einer R0-Situation auszugehen. Eine Boostbestrahlung ist nicht erforderlich

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

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

Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten** ohne axilläre Dissektion



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ erfüllt	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV) 			
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt	1b	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 			
Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt oder ME und RT der Thoraxwand <u>nicht</u> geplant			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 	1b	B	++
<u>≥ 3 pos. SLN</u>			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 	1b	B	+

- * Studienteilnahme empfohlen
- ** Makrometastasen
- + < T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SN, keine NACT

Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand¹ +/- supra- /
infraklavikulärer und parasternaler RT²)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II³

Oxford

LoE

GR

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

pN-Status			
pN0(sn) / pN1mic(sn)	1b	B	--
pN0/+ nach ALND	1a	A	--
pN+(sn) analog ACOSOG Z0011 (keine ALND)	2b	B	+
pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011 → gemäß AMAROS-Studie⁴ (ALND nicht erfolgt)	1b	B	++
Ausgedehnte perinodale Fettgewebsinfiltration in der Axilla	2b	B	+
Axillärer Resttumor nach ALND	5	D	++

www.ago-online.de

¹Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. ²Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. ³Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. ⁴ < T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SN, RT immer in Kombination mit supra- und infraklavikulärer RT

Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand¹ +/- supra- /
infraklavikulärer und parasternaler RT²)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II³

Oxford

LoE

GR

AGO

N-Status prä/post NACT	pN-Status			
cN0 / ycN0	ypN0(sn)	5	D	-
cN0 / ycN0	ypN1mic(sn) / ypN+(sn) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN0 / ypN0(i+) (sn/TAD)	5	D	+/- ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN1mic(sn/TAD) / ypN+(sn/TAD) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN0/cN+	ypN0/+ nach ALND	2b	B	-
cN0/cN+	ypN+ mit ausgedehnter perinodaler Fettgewebsinfiltration in der Axilla	2b	B	+
cN0/cN+	ypN+ mit axillärem Resttumor nach ALND	5	D	++

¹ Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. ²Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. ³Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. ⁴Studienteilnahme empfohlen.



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Impact of axillary soft tissue involvement on regional recurrence

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Naoum et al. J Clin Oncol 2023 Nov 15;JCO2301009. doi: 10.1200/JCO.23.01009.

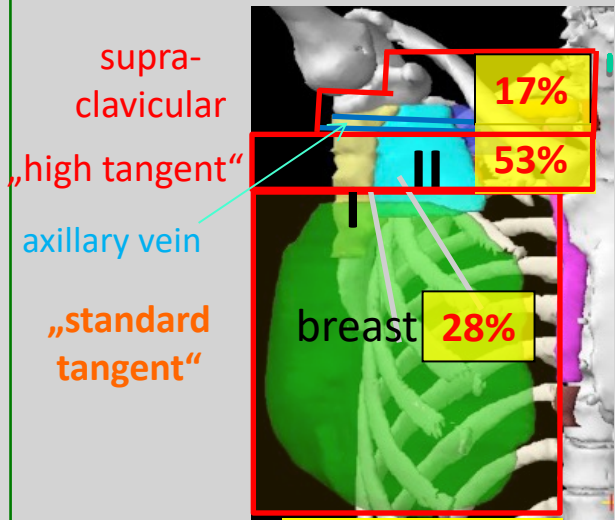
- Retrospective single center analysis, 2162 pat. with node-positive breast cancer treated 2000-2020.
- Analysis according to extracapsular extension (ECE) and axillary soft tissue involvement (AXT).
 - No ECE or AXT in 57.7%
 - ECE only in 24.9%
 - AXT only in 2.6%
 - ECE and AXT in 13.9%
- On multivariate analysis, AXT was significantly associated with distant failure (HR 1.61, $p < 0.001$), locoregional failure (HR 2.31, $p < 0.001$) and axillary failure (HR 3.33, $p = 0.003$).
- Regional nodal irradiation improved locoregional control in patients with ECT and/or AXT (HR 0.5, $p = 0.03$). Delivering a dose of < 50 Gy with conventional fractionation was associated with a higher risk of axillary failure.
- AXT was also associated with distant failure, locoregional failure and axillary failure in patients that underwent neoadjuvant chemotherapy.

Dose in the Axillary LN-levels I + II using different RT-Techniques

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

 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

ACOSOG Z0011 Trial
 45% micrometast. in the exp. arm



2% no RT

RT-volume
 % of patients

AMAROS

LN level 1	mean dose*	encompassed volume**
AMAROS	> 95%	> 95%
high tangent	86%	79%
standard tangent	66%	51%
IMRT ⁺	29%	1%
LN-level 2		
AMAROS	> 95%	> 95%
high tangent	71%	51%
standard tangent	44%	26%
IMRT ⁺	7%	0%

* in relation to the prescribed dose in the breast
 ** % volume receiving the prescribed dose
 + Lee et al. Medicine 2016 (3)

Data from 228/856 pat.

Jagsi (2): “The results of Z0011 should not be extrapolated to patients who receive RT using partial-breast or prone techniques, in which substantially less of the axilla is included”

Radiotherapie (RT) der lokoregionären Lymphabflussregionen

Oxford

LoE GR AGO

RT der supra- / infraklavikulären und Mammaria interna Lymphabflussregion

▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten ¹	1a	A	++
▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten ¹ - zentralem oder medialem Sitz - HR-negativ	1a	A	+
▪ pN0 und prämenopausal bei zentralem oder medialem Sitz und G3 und HR-negativ	1a	B	+
▪ klinischer Befall in den oben genannten Regionen	2b	B	+
▪ Für Mammaria interna: Bei linksseitigem Tumorsitz und erhöhtem kardialem Risiko oder simultaner Gabe von HER2-zielgerichteter Therapie	2b	A	-

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Regional nodal irradiation: EBCTCG-metaanalysis 2023

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	EBCTCG-metaanalysis („newer trials“, recruitment 1989 onwards)	
Patient number	12,167	
Median FU	13.7 years	
Design	7 randomized controlled trials and 1 national prospective cohort study	
Target volume	92% in the experimental arm had internal mammary irradiation	
Results	Absolute reduction at 15 years	Relative reduction
Any recurrence	2.6%	RR 0.88 (95%-CI 0.81-0.95)
pN0	2.3%	
pN1-3	2.9%	
pN4+	4.3%	
Breast-cancer mortality	3.0%	RR 0.87 (95%-CI 0.80-0.94)
pN0	1.6%	
pN1-3	2.7%	
pN4+	4.5%	
Mortality w/o recurrence	-3.0%	RR 0.90 (95%-CI 0.84-0.96)
Any death	-3.0%	RR 0.90 (95%-CI 0.84-0.96)

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)**
- **Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40–43,5 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)**
- **Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag)**

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

Hypofractionated regional nodal irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	START-P/A/B subgroups	Wang et al.	DBCg Skagen 1 (Abstract)	HypoG-01
Patient number	864	820	2963	1265
Fractionation	39-42.9 Gy in 13-15 fx	43.5 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx
Median FU	10 years	58.5 months	3 years	3 years
Primary endpoint	Late normal tissue effects	Locoregional recurrence	Lymphedema at 3 years	Lymphedema at 3 years
Statistical design	Retrospective analysis	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority
Results	No statistically significant differences for LRR or late normal tissue effects	Non-inferiority for LRR (primary analysis)	No increased risk of lymphedema or LRR (primary analysis)	Non-inferiority for lymphedema Superiority for LRR, DDFS, OS

Radiotherapie nach NACT

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*	Oxford	
		AGO	AGO	AGO	LoE	GR
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	++	++	++	1a/1a/1a	A/A/A
cT1-3 cN1**	ypT+ ypN0	++	+	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN1**	ypT0/is ypN0	++	+/- ¹	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN0 / cN1** (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	++	+	+	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT1-2 ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B

Lokal fortgeschritten: T4 oder cN2-N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. Benefit der lokoregionären Radiotherapie:

- Zentraler Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3

* bzgl. Erfassung von Axilla-Level I/II s. Folien „Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation“ / „Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie“. ** = durch Stanzbiopsie gesichert

Role of locoregional radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

Mamounas et al. SABCS 2023 – GS02-07 (NSABP B-51/RTOG 1304)

- Prospective randomized controlled trial, 1641 pts., 2013-2020, median follow-up 59.5 months
- cT1-3 cN1 (FNA/CNB) → ypN0 (SLNB/ALND) after standard neoadjuvant chemotherapy
- Randomization:
 - BCS: RT breast vs. RT breast + regional nodal irradiation
 - Mastectomy: No RT vs. Post-mastectomy RT + regional nodal irradiation
- Primary endpoint: Invasive breast cancer recurrence-free interval
 - 80% power to detect 4.6% absolute reduction (HR 0.65) – superiority trial, 172 events
- Patient characteristics: 80% cT1-2, 58% BCS, 55% SLNB, 78% pCR in breast, 20% TNBC, 20% Lum
- Results:
 - No improvement in BCRFI (HR 0.88), isolated locoregional recurrence-free interval (HR 0.37), distant recurrence-free interval (HR 1.00), DFS (1.06) and OS (HR 1.12)
- Discussion:
 - Short follow-up (benefit of RNI appeared in EBCTCG-metaanalysis after 10-15 years)
 - Underpowered for primary analysis (109/172 planned events)
 - Trial should have been designed as a non-inferiority trial
 - Underrepresented subgroups: cT3, ypT+
 - Not applicable to: cT4 cN2-3

Simultane Applikation von systemischen Therapien mit adjuvanter lokoregionärer Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Trastuzumab / Pertuzumab***
- **T-DM1**
- **Tamoxifen**
- **Aromatasehemmer**
- **Checkpointinhibitoren**
- **Capecitabin****
- **CDK4/6-Inhibitoren*****
- **Olaparib******

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

* Bei HER2-positiven Tumoren und linksseitigem Tumorsitz sollte eine simultane parasternale RT vermieden werden.

** bei hypofraktionierter RT bis ca. 40 Gy, Dosisreduktion von Capecitabin erwägen, Pat. mit hohem Rezidivrisiko

*** In bisherigen Phase III-Studien (monarchE, PALLAS, Penelope-B) Gabe erst nach Abschluss der RT, in der Palliativsituation bisher kein Anhalt für deutlich erhöhte Toxizität

**** In bisherigen Phase III-Studien nur sequentielle Gabe

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht
- Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden
- Es sollte empfohlen werden, nicht mehr zu rauchen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	
		++
		++



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

**Albert / Bauerfeind / Brunnert / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring / Hanf / Harbeck / Heinrich /
Hooper / Jackisch / Lisboa / Lück / Lüftner / Maass / von Minckwitz /
Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Park-Simon / Reimer/
Rody / Schaller / Scharl / Schmidt / Schneeweiss / Schütz / Solomayer /
Souchon / Stickeler / Thomssen / Untch**

- **Version 2024:**

Kolberg-Liedtke / Würstlein

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Nationale und internationale spezifische Leitlinien befassen sich mit verschiedenen Aspekten der evidenzbasierten supportiven Therapie von Karzinompatientinnen und -patienten.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden derartige (bes. deutsche) Leitlinienwerke genannt.

Hier soll insbesondere auf die Aspekte Wert gelegt werden, die Brustkrebspatientinnen betreffen:

- **S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen
Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL**

Toxizitätsbeurteilung

Akute Toxizität (nach WHO¹ oder NCI-CTC²)

Akute Toxizität nach jedem Therapiezyklus abfragen und dokumentieren

LoE 5 D AGO ++

Grad	Notwendige Informationen
0 keine	Beteiligte Organe
1 mild	Art der Toxizität
2 mäßig	Zeitintervall nach Behandlung
3 ausgeprägt	Effekt auf den Allgemeinstatus
4 lebensbedrohlich	Behandlungsnotwendigkeit
5 therapiebedingter Tod	Erreichen einer Verbesserung

Langzeittoxizität (= Sekundärerkrankungen nach Tumorthherapie)

**Langzeitnachsorge und regelmäßige Dokumentation (symptomorientiert nach ICPC³
oder diagnoseorientiert nach ICD-10-GM⁴)**

LoE 5 D AGO ++



Acute Toxicity (NCI CTCAE v 5.0, 2017)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Grade 1**
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- **Grade 2**
Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- **Grade 3**
Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.**
- **Grade 4**
Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- **Grade 5**
Death related to AE.

ADL = Activities of Daily Living

* Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

** Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Einsatz von eHealth (DiGA)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Anwendung von DiGA zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach einer Brustkrebstherapie*

Anwendung von PROs zur verbesserten Erhebung von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Lebensqualität

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

* Siehe aktueller DiGA-Status, verschreibbar

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkrankungen	Stoffwechsel- und Ernährungs.-Stör.	Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems	Augenerkrank.	Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths	Herzkrankungen	Gefäßerkrank.
Alkylantien												
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3
Antimetabolite												
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2
5-Fluorouracil*	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3
Capecitabin	4	3 (Lipom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-:	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline / Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
Liposom. Doxorubicin	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4
PEG-lipos. Doxorubicin	4	-	4	-	-	5	-	4	4	-	4	-
Mitoxantron	5	3	5	3	-	4	-	4	3	3	4	3
Taxane												
Paclitaxel	5	1	5	5	-	1	1	5	1	1	4	5
nab-Paclitaxel	4	-	5	3	-	5	4	5	4	4	4	4
Docetaxel	5	-	5	5	-	5	-	5	-	-	4	4
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin IV (PO)	5(5)	-	-(5)	2(-)	-	-	-(5)	-(5)	-(4)	-	2(3)	3(4)
Eribulin	4	-	4	-	-:	5	4	5	4	4	4	4

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (< 1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Substanz	Systemorganklasse											Besonderheiten
	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelk./Erbrechen)	Leber- und Gallenerkrankungen	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus.-, Bindegew.-u. Knochenkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang.-, Wochenbett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechtsorgane u. Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.		
Alkylantien												
Cyclophosphamid	2	4	4	5	-	5	-	4	5	-		Hyponatriämie
Antimetabolite												
Methotrexat	4	5	5	4	3	3	-	3	1	-		Mukositis, Risiko "third space"-Toxizität
5-Fluorouracil	5	5	3	5	-	-	-	-	5	-		Risiko DPD-Mangel: leicht 5%, schwer 0,1%; Diarrhoe, Herz
Capecitabin	4	5	4	5	4	3	-	3	5	-		Hand-Fuß-Syndrom (HFS), Risiko DPD-Mangel; Herz
Gemcitabin	5	5	5	5	4	5	-	-	5	-		Flu-like Symptome, Ödeme, Herz
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	5	4	4	-	5	-	3	5	-		Nierentoxizität, Ototoxizität, CIPN
Carboplatin	4	5	-	4	4	4	-	-	4	-		Kolitis, (Nierentox.)
Anthrazykline / Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	2	5	-	5	1	4	-	1	5	-		Kardiotoxizität (CHF), sek. Malignome, Paravast
Lipo. Doxorubicin	4	5	4	5	4	3	-	(4)	5	-		
PEG-lipo. Doxo.	4	5	-	5	4	-	-	4	5	-		Palmares und plantares Erythem (PPE)
Mitoxantron	4	5	3	5	-	3	-	3	4	-		Sek. AML, Kardiomyopathie
Taxane												
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-		Periphere Neuropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien
nab-Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-		Periphere Neuropathie (CIPN)
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-		Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin IV (PO)	3(4)	2 (5)	5(4)	2(5)	-(4)	2(4)	-	-	-	-		Phlebitis, GI-Tox (PO), CIPN
Eribulin	5	5	4	5	5	4	-	-	5	-		Obstipation, CIPN

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (< 1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusatzdiagnostik* vor Beginn einer 5-FU (i.v.) / Capecitabin-Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) - Defizienz Testung (DPYD-Genotyp bzw. Phänotyp)	1a	A	++

Phänotypische Untersuchungsverfahren (Uracil im Plasma / Urin, Bestimmung der DPD-Aktivität) weniger gut standardisiert

Systematischer Review (Krebspatienten unter 5-FU Behandlung):**

- DPYD-Varianten (heterozygot oder homozygot) 4,1 %
- Therapieassoziierte Mortalität 2,3 % (vs. 0,1 % ohne DPYD-Variante) - Risiko für therapie-bedingten Todesfall 25,6-fach erhöht

* Empfehlung gemäß Rote-Hand-Brief vom 4.6.2020

** Sharma et al, Oncologist 2021

Endokrine Therapie – Toxizitäten

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Tamoxifen	Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Fulvestrant	Elaestrant
Infektionen / parasitäre Erkrankungen	-	-	-	3	4	-
Neubildungen / Malignome	3	-	-	-	-	-
Blut / Lymphsystem	4	-	4	3	3	-
Immunsystem / Allergien	-	-	-	-	4	-
Endokrine Erkrankungen	3	-	-	-	-	5
Stoffwechsel- / Ernährungsstörungen	5	4	4	5	4	5
Psychiatrische Erkrankungen	-	5	5	4	-	5
Erkrankungen des Nervensystems	4	5	4	4	4	-
Augenerkrankungen	4	4	-	3	-	-
Erkrankungen des Ohrs / Labyrinth	-	-	-	-	-	-
Herzerkrankungen	-	4	-	3	-	-
Gefäßerkrankungen (inkl. Hitzewellen)	4	5	5	5	4	5

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (< 1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Endokrine Therapie – Toxizitäten

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Tamoxifen	Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Fulvestrant	Elacstrant
Erkrankungen von Atemwegen / Thorax / Mediastinum	3	-	-	3	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5	5	5	4	5	5
Leber- und Gallenerkrankungen	4	4	-	3	5	4
Erkrankungen von Haut / Unterhautgewebe	5	5	5	5	4	-
Skelettmuskulatur / Bindegewebe / Knochen	4	5	5	5	4	5
Erkrankungen von Nieren / Harnwegen	-	-	-	3	4	-
Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett,	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen von Geschlechtsorganen / Brustdrüse	5	5	-	4	3	-
Allergische Erkrankungen / Besonderheiten am Applikationsort	5	5	5	5	5	-
Kongenität, familiäre / genetische Erkrankungen	1	-	-	-	-	-
Besonderheiten	*	**	**	**	***	
* Hitzewallungen, selten: EndometriumCa / Thrombose ** Hitzewallungen / Arthralgie, Osteoporose, Kognition *** Hitzewallungen						

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (< 1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen – Antikörper

Oxford

LoE GR

Trastuzumab

Kardiotoxizität in der adjuvanten Therapie (1,0–2,0 %)

1b A

Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

2b B

Pertuzumab

Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

1b A

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie

1a A

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI: Neratinib, Lapatinib

Neratinib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad \geq 3 (%)
Diarrhöe	90	40,1
Nausea	43	2
Bauchschmerzen	36	2
Fatigue	27	2
Erbrechen	26	3
Hautausschlag	18	0,6
Stomatitis	14	0,6
Appetitverlust	12	0,2
Dyspepsie	10	0,4
ALAT-Erhöhungen	9	1,2
ASAT-Erhöhungen	7	0,7
Nagelstörungen	8	0,3
Trockene Haut	6	0

Lapatinib

UE, %	Alle Grade	Grad \geq 3
Diarrhöe	61 %	6 %
Nausea	18 %	4 %
Hautausschlag	60 %	6 %
Fatigue	16 %	4 %
Kardiale NW	3 %	< 1 % SAE
Hepatobiliäre NW	8 %	
Alle UE	92 %	SAE 6 %

LoE GR AGO

2b B ++

Primäre Prophylaxe mit
Loperamid

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI

Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

NW	Alle Grade (%)	≥ Grad 3 (%)
Alle Ereignisse	99.3	55.2
Diarrhoe	80.9	12.9
PPE Syndrom	63.4	13.1
Übelkeit	58.4	3.7
Fatigue	45.0	4.7
Erbrechen	35.9	3.0
Stomatitis	25.5	2.5
Red. Appetit	24.8	0.5
Kopfschmerz	21.5	0.5

Nebenwirkungen – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Oxford

LoE GR

Sacituzumab Govitecan

(Febrile) Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Diarrhoe, Übelkeit, Alopezie, Fatigue

1b A

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis, Polyneuropathie, Fatigue

1b A

Trastuzumab-Deruxtecan

Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit, Alopezie, Fatigue

1b A

Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

UE, %	All Grades	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	79,5/74,3/41,3	56,1/49,7/19,6	10,4/9,6/1,5
Leukopenia	39,0/32,9/20,8	24,1/19,8/7,3	0,7/1,2/0,3
Anemia	24,1/18,6/28,4	5,2/0,9/5,8	0,2/0,3/0
Thrombocytopenia	15,5/5,7/10,0	1,4/0,6/2,0	0,2/0/< 1,0
Fatigue	37,4/36,5/40,1	1,8/2,1/1,8	0/0,3/0
Nausea	35,1/51,5/38,5	0,2/2,4/0,9	0/0/0
Vomiting	15,5/29,3/28,4	0,5/3,6/1,2	0/0/0
Diarrhea	26,1/35,0/81,3	1,4/1,2/9,5	0/0/0
Alopecia	32,9/33,2/26,6	-	-
Exantheme	17,8/17,1/14,0	0,9/0,6/< 1,0	0/0/0
ALT elevated	9,9/15,6/15,6	1,7/7,5/5,8	0,1/1,8/0,3
AST elevated	9,7/15,0/15,0	2,5/4,8/3,0	0/0,9/0
Infections	60/50,3/39,1	6,0/3,6/4,0	1/0,6/0,9
QT-prolongation	N.A./7,5/N.A.	N.A./3,0/N.A.	N.A./0/N.A.
Palbociclib/Ribociclib/Abemaciclib			

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Interstitial Lung Disease (ILD) and CDK 4/6 Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Pulmonary toxicity of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors from the publicly available FDA Adverse Event Reporting System (FAERS):

- 2.1% of all reports for abemaciclib; 0.3% of all reports palbociclib / ribociclib
- Increased reporting found for
 - CDK4/6 inhibitors vs. other drugs (ROR = 1.50; 95% CI = 1.28–1.74)
 - Abemaciclib vs other anticancer agents (4.70; 3.62–5.98).

Overall incidence:

Systematic review of published data:

CDK 4/6i: Any grade 1.64% (0.68% control). Pooled RR 2.26, 95% CI: 1.60-3.19, $p < 0.00001$

CDK 4/6i: Grade 3/4 0.28% (0.06% control). Pooled RR 2.35, 95% CI: 0.37-15.08, $p = 0.37$

Monarch-E:

Abemaciclib any grade 2.9% (\geq G3 0.4% - 1 G5 event); control 1.2% (\geq G3 n = 1; 0%)

Venous Thromboembolic Events: Adjuvant Abemaciclib (Monarch-E trial)

Abemaciclib : All grade 2.3% (grade 3/4 1.2%)

Control arm: All grade 0.5% (grade 3/4 0.1%)

Characterization of VTE (DVT or PE)*

- VTE by first ET = AI
 - Abemaciclib: any grade 1.7% (G3/4 0.9%)
 - Control arm: any grade 0.5% (G3/4 0.2%)
- VTE by first ET = tamoxifen
 - Abemaciclib: any grade 4.1% (G3/4 2.2%)
 - Control arm: any grade 0.7% (G3/4 0.4%)

* *DVT* is a composite term for several forms of venous thrombosis; *PE* is a composite term including embolism and pulmonary embolism

QT-Interval-Prolongation: Ribociclib vs. Placebo

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Post-baseline prolongation QT-interval > 480 msec 6,9 % vs. 1,2 %

Post-baseline prolongation QT-interval > 500 msec 1,5 % vs. 0,3 %

Dicsontinuation due to QT-interval prolongation 0,3 % vs. 0,6 %

Prolongation of QT-interval is not associated with clinical symptoms, but with an increased risk of the life-threatening arrhythmia torsades de pointes (TdP)

Use of QT check tools might be helpful (www.arzneimitteltherapie.de)

Toxicities of mTOR-Inhibitor (Everolimus)

UE, %	All grades (%)	grade \geq 3 (%)
Stomatitis	11,6	1,6
Exanthema	7,4	0,02
Anemia	3,3	1,3
Fatigue	6,8	0,8
Nausea	5,6	0
Emesis / Vomiting	2,9	0
Diarrhea	6,2	0,02
Loss of appetite	6,0	0,02
Headache	3,9	0
Weight loss	3,9	0
Dyspnea	3,8	0,08
Arthralgia	3,3	0
Epistaxis	3,1	0
Edema	2,9	0
Constipation	2,6	
Pyrexia	2,9	0
Cough	4,5	0
ALT Elevated	2,6	0
Pneumonitis	0,2	0
Asthenia	2,4	0,04
Dysgeusia	4,3	0

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen Alpelisib (PI3K-Inhibitor) in Kombination mit endokriner Therapie

Alpelisib + Fulvestrant

UE, %	Alle Grade	Grad ≥ 3
Hyperglykämie	63,7 %	32,7 %
Diarrhö	57,7 %	6,7 %
Übelkeit	44,7 %	2,5 %
Appetitlosigkeit	35,6 %	< 1 % SAE
Hautausschlag	35,5 %	9,9 %
Erbrechen	27,1 %	< 1 % SAE
Gewichtsverlust	26,8 %	3,9 %
Stomatitis	24,6 %	2,5 %
Fatigue	24,3 %	3,5
Asthenie	20,4 %	1,8
Haarverlust	19,7 %	0
Mucositis	18,3 %	2,1

Berücksichtigung der Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement (Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom)

LoE	GR	AGO
2b	B	++

Toxicities of PARP-Inhibitors

– Olaparib, Talazoparib

Olaparib

AE. %	all grades (%)	grade \geq 3 (%)
AE, overall	97.1	36.6
Neutropenia	27.3	9.3
Anemia	40.0	16.1
Fatigue	28.8	2.9
Nausea	58.0	0
Emesis	29.8	0
Diarrhea	20.5	0.5
Appetite loss	16.1	0
Headache	20.0	1
Pyrexia	14.1	0
Cough	17.1	0
ALT elevated	11.2	1.5
AST elevated	9.3	2.4
PPE	0.5	
Treatm. discontinuation	4.9	

Talazoparib

AE. %	all grades (%)	grade \geq 3 (%)
AE, overall	98,6	31,8
neutropenia	34,6	20,9
Anemia	52,8	39,2
Fatigue	50,3	1,7
Nuasea	48,6	0,3
Emesis	24,8	2,4
Diarrhea	22,0	0,7
Appetite loss	21,3	0,3
Headache	32,5	1,7
Back pain	21,0	2,4
Dyspnea	17,5	2,4
Pleural effusion	2,1	1,7
PPE	1,4	0,3

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

- **PD-1 / PD-L1**

- PD-1**

- Nivolumab
 - Pembrolizumab

- PD-L1**

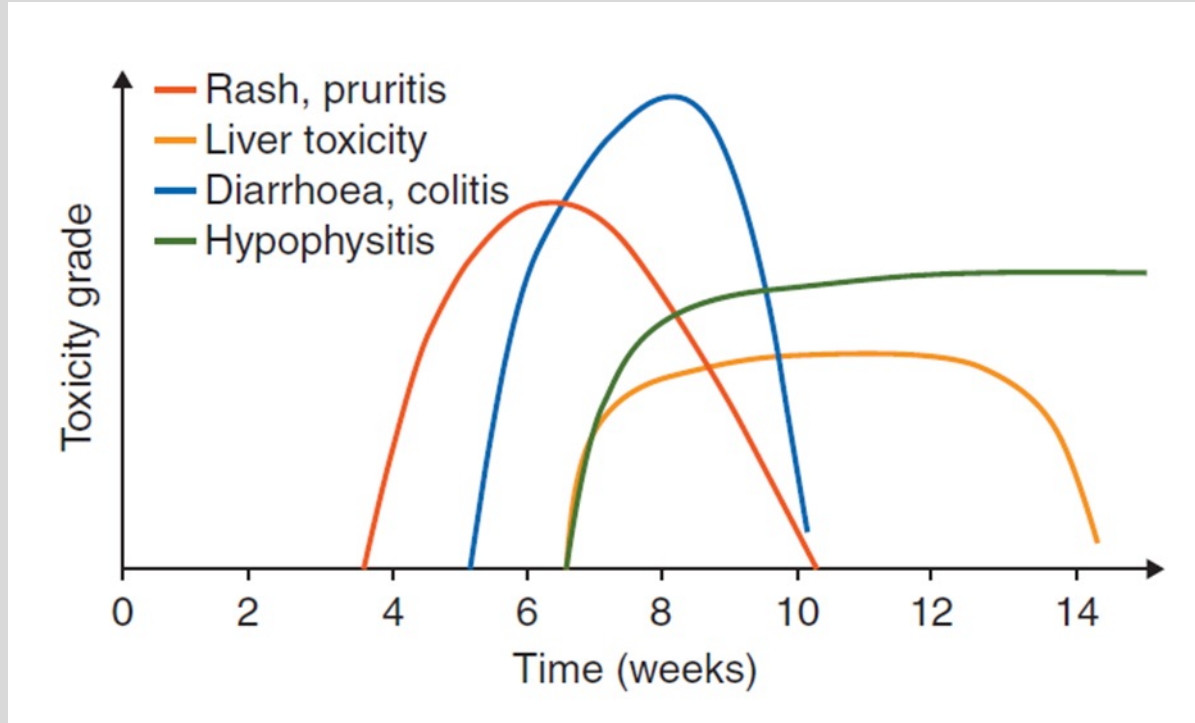
- Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Avelumab

Immune Checkpoint Inhibitors

Time Course of Adverse Events, e.g. Ipilimumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Immune Checkpoint Inhibitors

– Side Effects –

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Adverse events \geq grade 3**
 - diarrhea
 - fatigue
 - skin lesions (maculopapular exanthema, vitiligo, epidermolysis)
 - pneumonitis
 - colitis
 - hypophysitis
 - hepatitis
 - nephritis
 - thyroiditis (hyper- / hypothyroidism)
 - Guillain-Barré syndrome
 - cardiomyopathy
 - myopathy – myalgia – rhabdomyolysis
 - uveitis

Immune Checkpoint Inhibitors

Toxicities (Total in %)

	atezolizumab	nivolumab	pembrolizumab
diarrhea	18.6%	13%	18%
colitis	1.1%	2%	1%
exanthema	18.6%	15%	< 1%
hepatotoxicity	0.3%	1%	0.5%
hypophysitis	< 0.1%	< 1%	0.5%
pneumonitis	3.1%	3%	2.9%
thyroid dysfunction	hyper- 1.7% hypo- 4.7%	hyper -1% hypo- 4%	hyper- 1.2% hypo- 8.3%
nephritis	< 1%	1%	0.7%
neuropathy	0.2%	< 1%	< 1%

Immune Checkpoint Inhibitors

Principles of Adverse Event Management

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

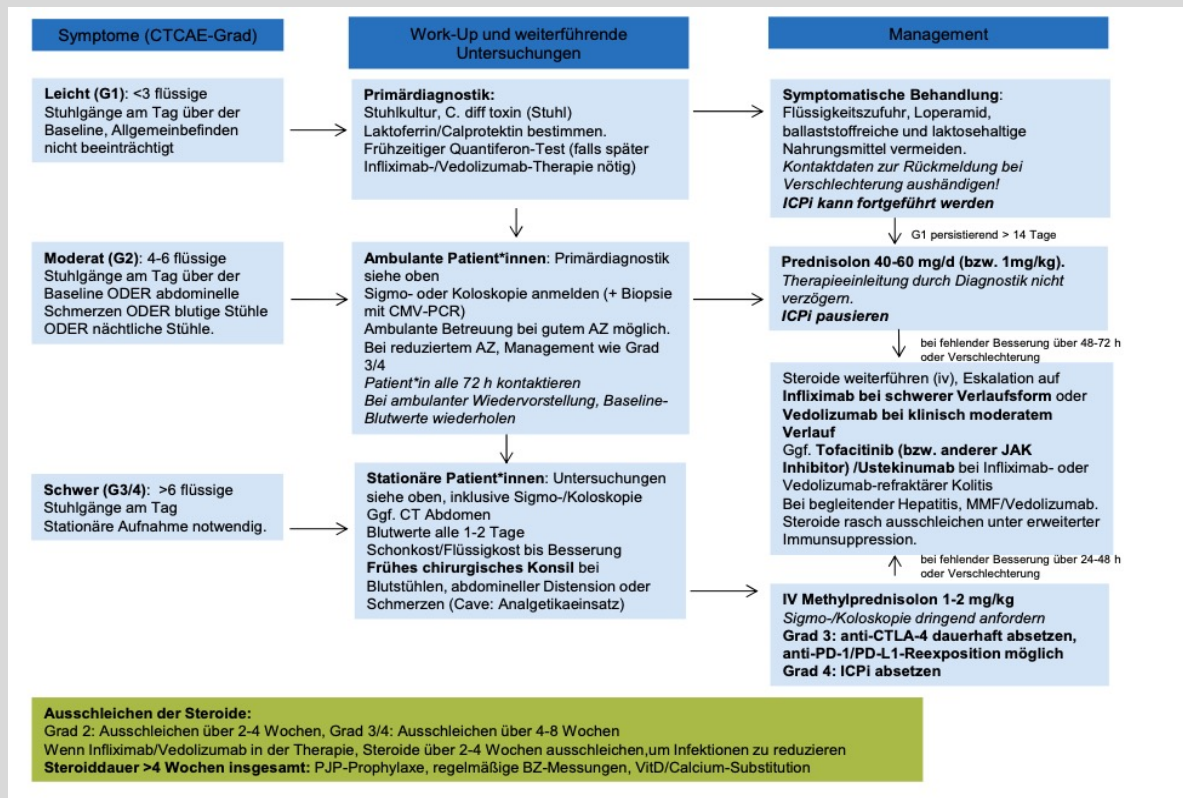
Guidelines Breast
Version 2024.1D

CTC AE-Grade	Management
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive therapy ▪ close examination ▪ exclusion of infective complications ▪ patient information
2	<p>Like grade 1 but</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intermission of therapy until recovery of all irAE to grades 0-1 ▪ consider corticosteroids
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive therapy ▪ IV steroids (e.g. 1-2 mg/kg prednisolone) <p>In case of no improvement within 48 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ consider additional immunosuppressive therapy (infliximab, MMF) ▪ consider further organ specific diagnostics (eg. colonoscopy) ▪ consider specialists consultations ▪ exclusion or treatment of infection ▪ stop of treatment, re-initiation after recovery to CTC AE grades 0, 1 ▪ slow reduction of steroids (3-6 weeks)
4	Like grade 3 but persistent withdrawal of therapy

Diarrhoea and Colitis

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

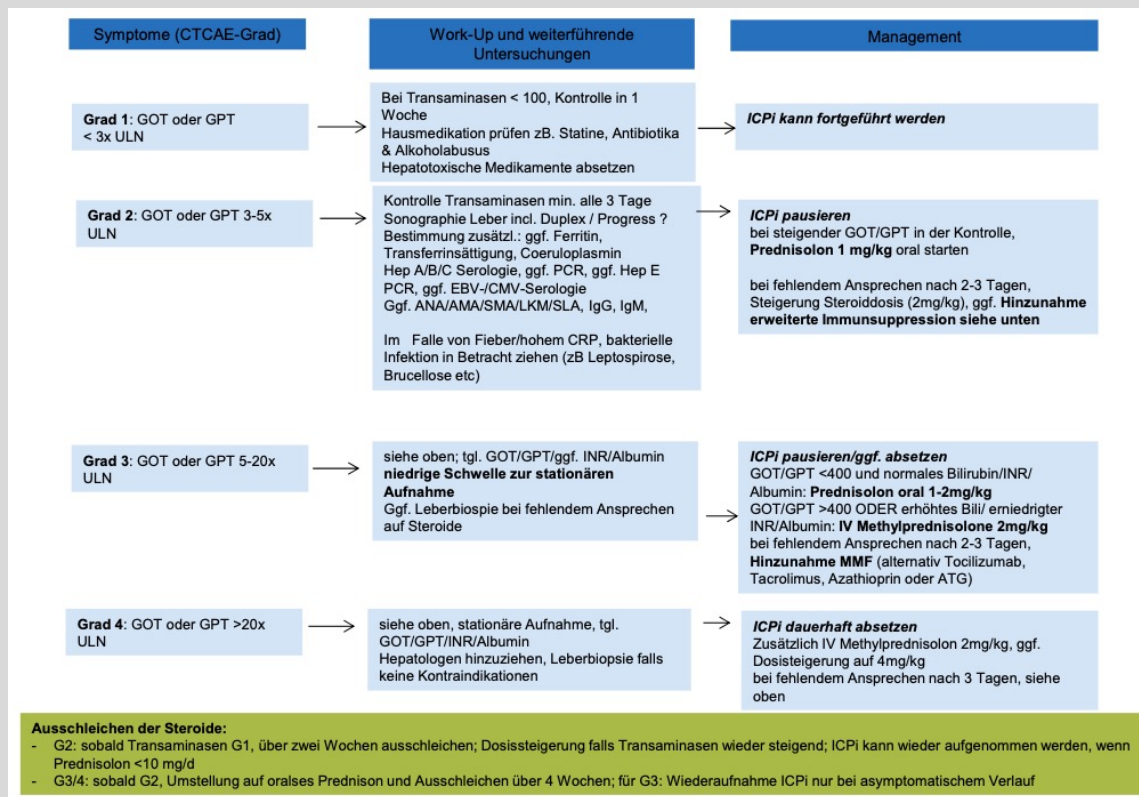
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Hepatitis

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

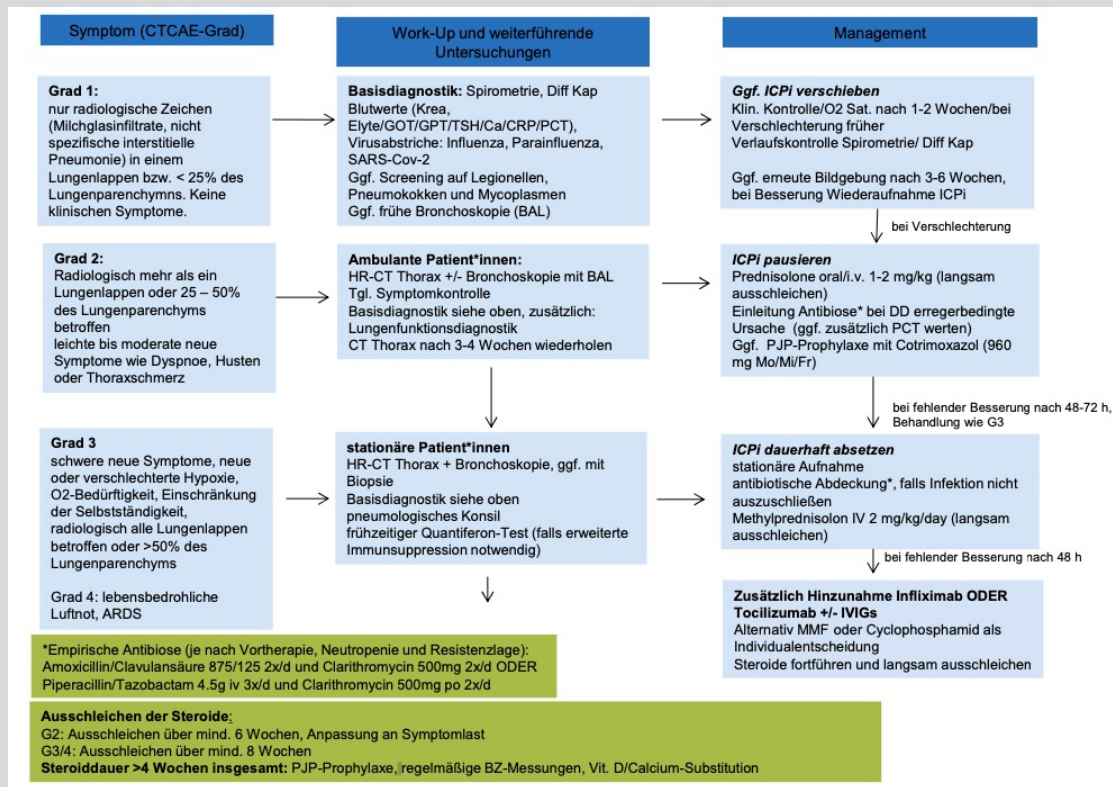
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Pneumonitis

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

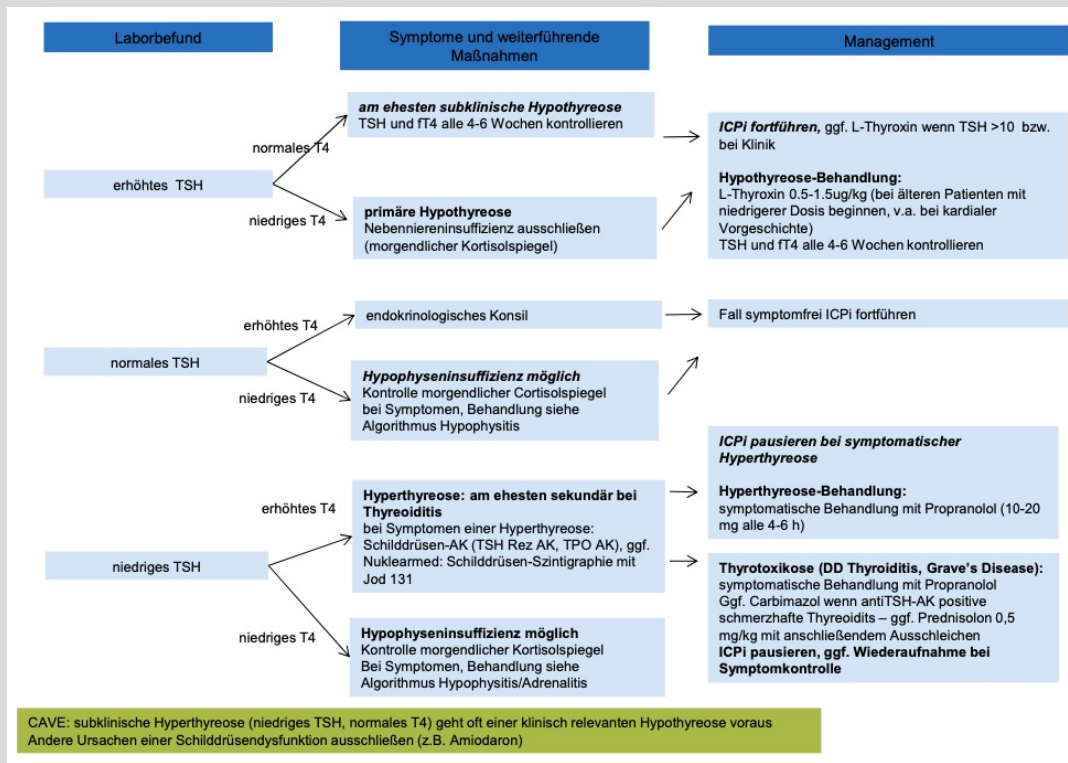
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Thyreoiditis

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

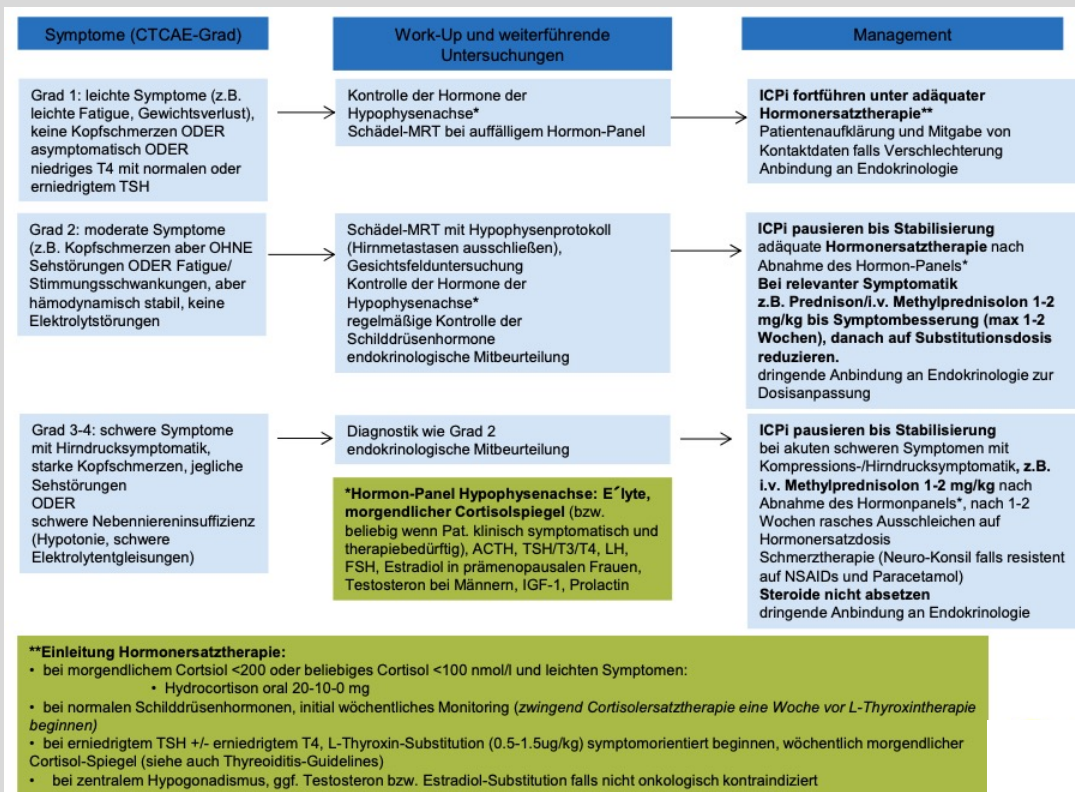
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Hypophysitis

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

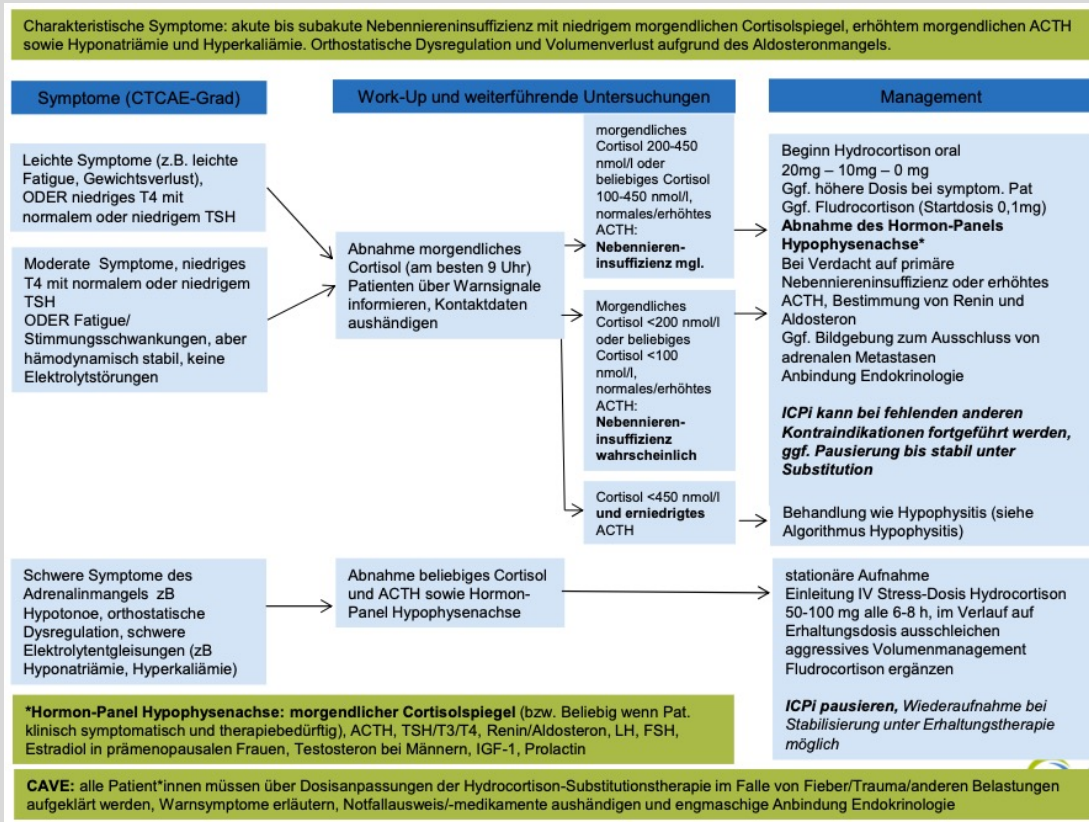
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Adrenalitis

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

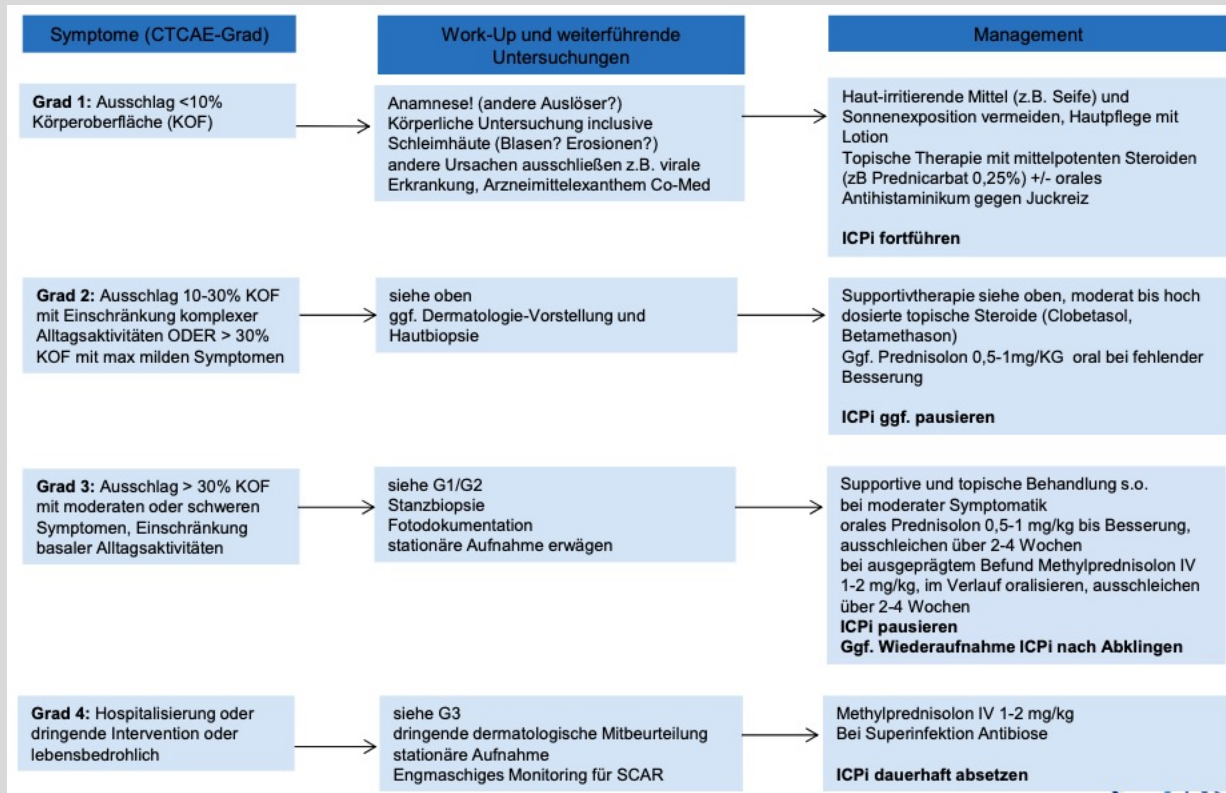
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Cutaneous Toxicity

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

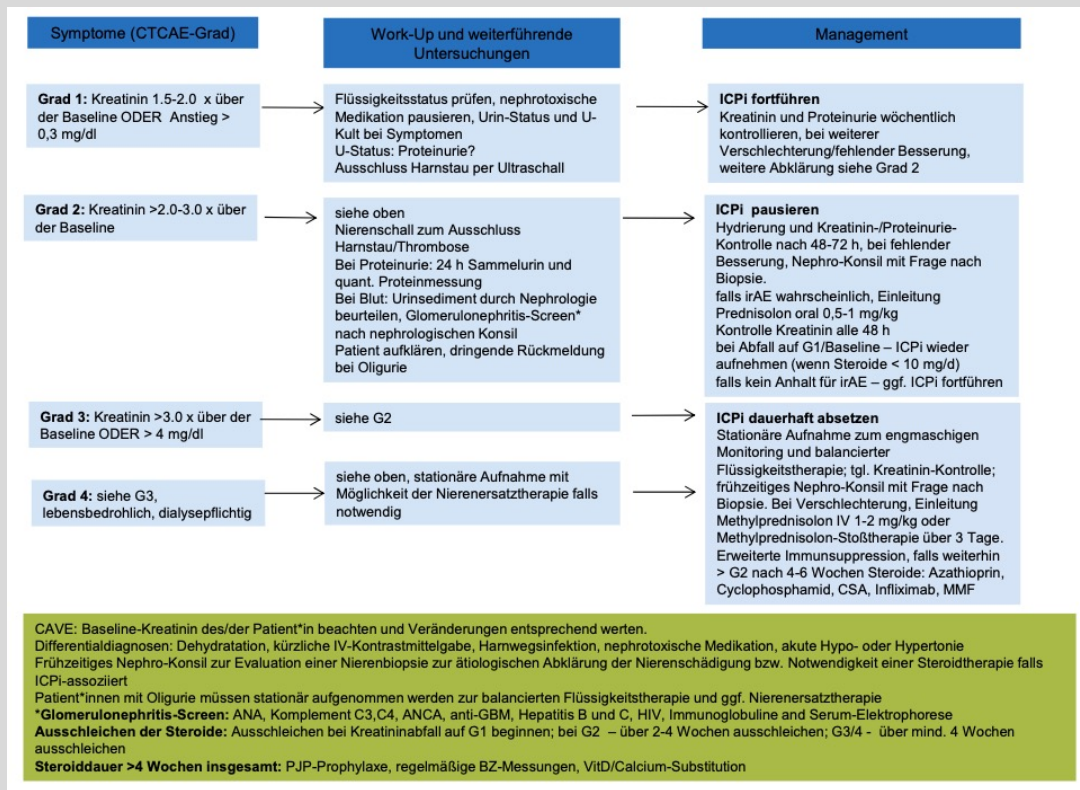
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Nephrotoxicity

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

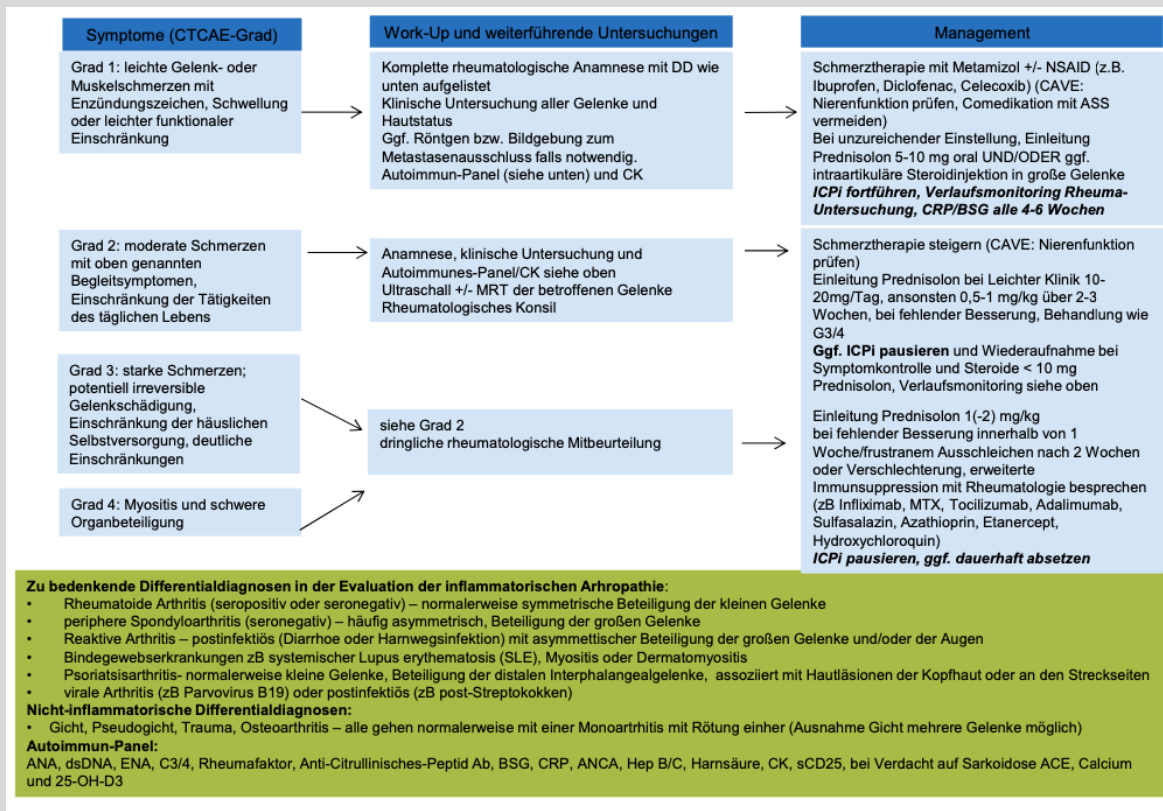
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Arthritis, Arthralgia, Myalgia

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

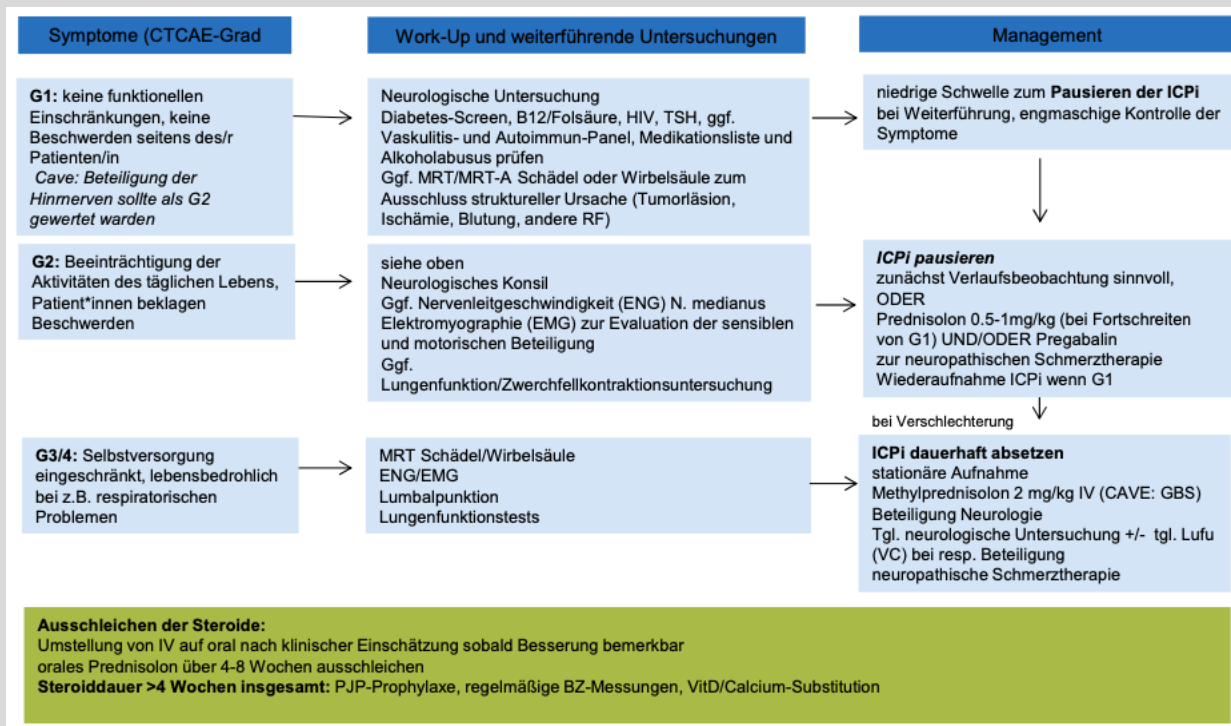
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Peripheral Neurotoxicity (I)

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

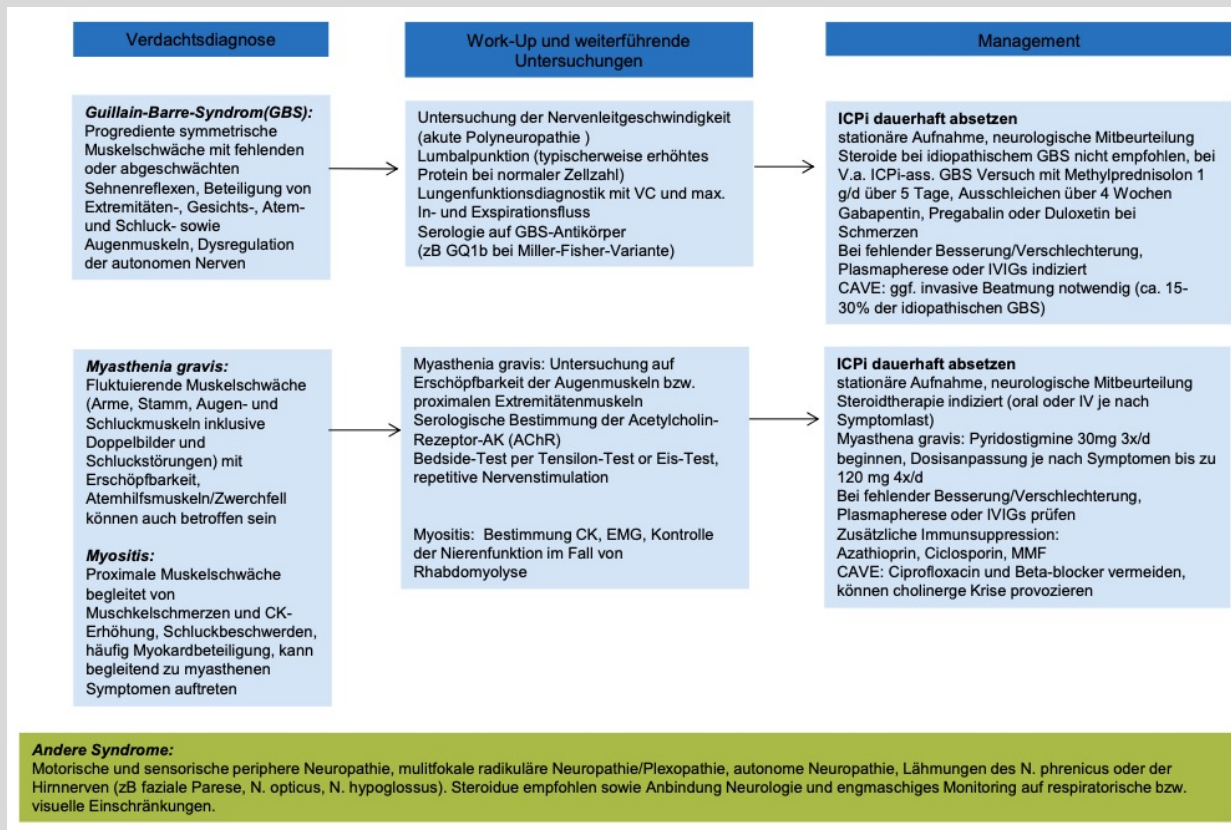
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Peripheral Neurotoxicity (II)

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

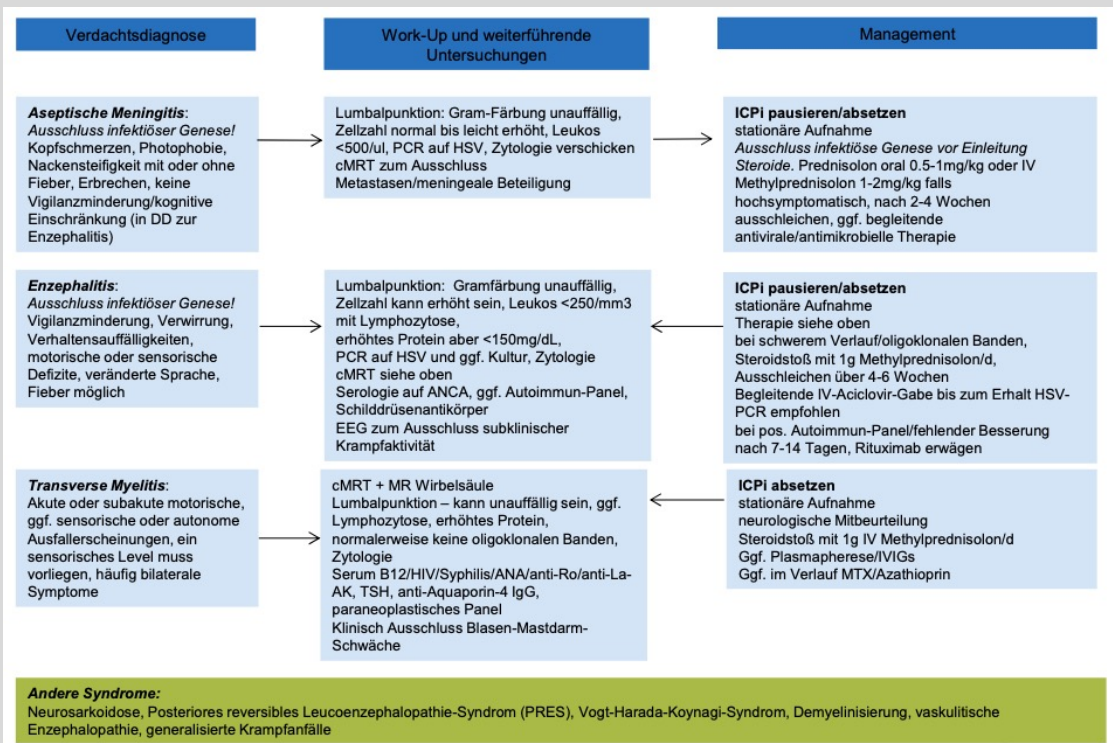
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Central Neurotoxicity

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

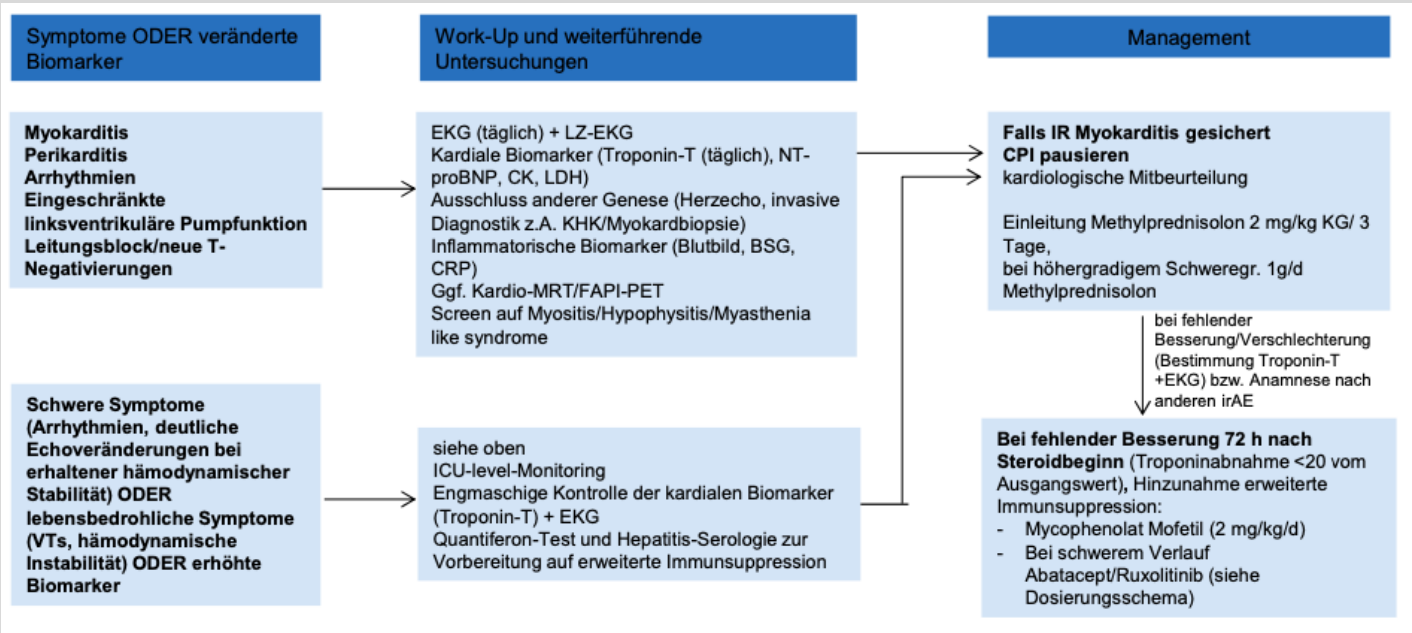
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Cardiovascular Toxicity

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

 Guidelines Breast
 Version 2024.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

1. Infektionen

Allgemeine Infektionsprophylaxe

Hepatitis B-Screening

**Covid-19 (s. gemeinsame Stellungnahme mit
DGHO)**

Allgemeine Infektionsprophylaxe

NB nur selten für solide Tumoren wie MaCa anwendbar

ASCO Practice Guideline „Antimicrobial Prophylaxis...“ 2018

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren / Umgebungen	5	D	+
Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus vor Beginn der Therapie gemäß RKI, STIKO, DGHO	5	D	+
Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten	1a	B	-
Prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten* (z. B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit:			
Antibiotika	1a	A	++
Antimykotika (Triazol-Antimykotika)	1a	B	+/-
Virostatika bei soliden Tumoren	5	D	-
Granulopoese-stimulierende Faktoren	1a	A	++

* Definition Hochrisiko: vermutete Neutropeniedauer < 100/ μ l \geq 7d

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

**Hepatitis B-Screening vor Beginn einer Chemotherapie
(HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)**

Bei Reaktivierung bzw. bei positiver Serologie

**Prophylaktische Therapie mit Virustatika bei Nachweis von
HBV-DNA (entsprechend AGIHO / DGHO – Empfehlungen)**

Hepatitis C-Screening vor Beginn einer Chemotherapie

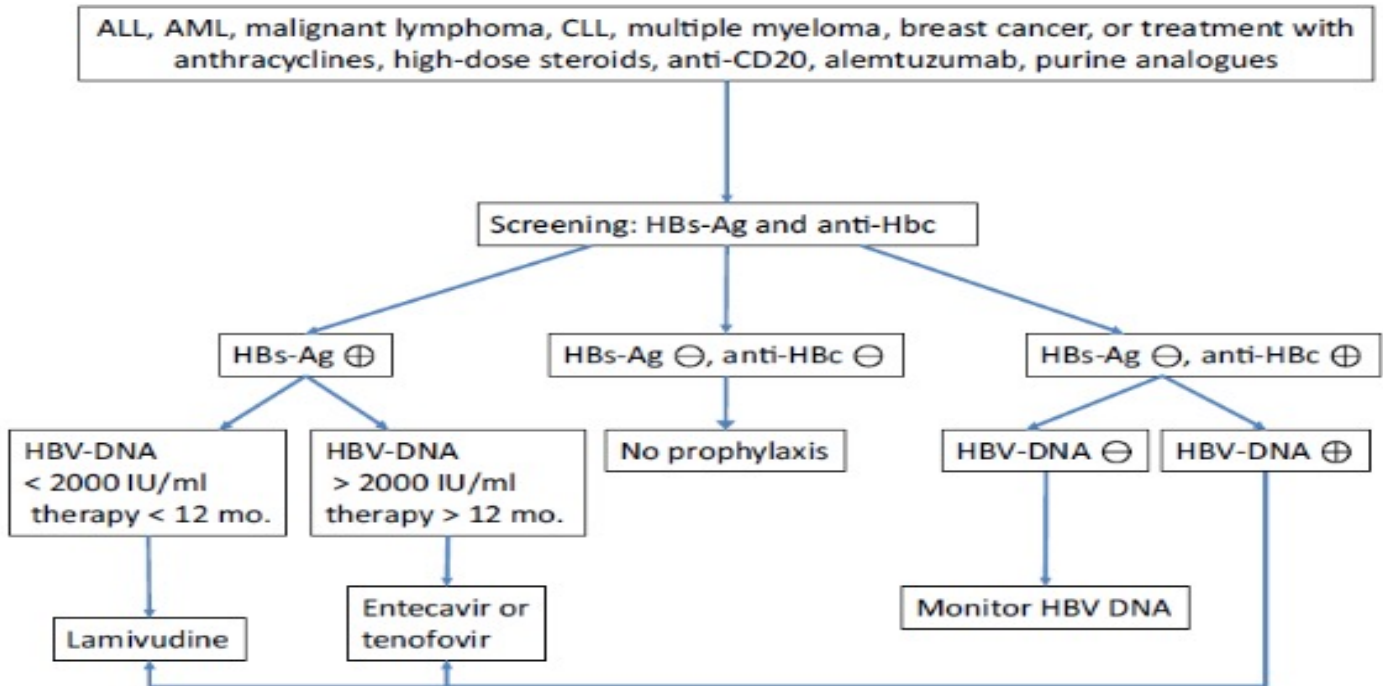
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	2c	B	+
	1b	A	++
	5	D	+/-

AGIHO / DGHO – Recommendations on Hepatitis B Virus Screening in Oncology



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

2. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sekundäre Malignome I

Oxford

LoE GR

- Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten
- Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2–0,4 % innerhalb von 10–15 Jahren
- Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2–1,7 % innerhalb von 8–10 Jahren
- PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0,5–1 %
- Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2–0,4 %
- Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (bei Therapiebeginn ab 55. Lj.)

2a

2a

2a

2b

2b

2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford

LoE

1a

**Eine Radiotherapie (PMRT, BET) kann das Risiko für ein ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (10–15/10.000)
(Auftreten 5–10 Jahre nach PMRT)**

Erhöhtes Risiko besonders für Raucher

2b

Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)

2c

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämie

Neutropenie

Febrile Neutropenie

Anämie – Indikationen für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

Oxford

LoE GR AGO

- **Indiziert bei asymptomatischer Anämie**
- **Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CTx-induzierter Anämie**
 - **Adjuvante Situation**
 - **Neoadjuvante / metastasierte Situation**
 - **Bei dosisdichter / dosiseskalierter CTx (iddETC)**

Therapie beginnt bei Hb-Werten < 10 g/dl

Ziel-Hb 11–12 g/dL

**Verbesserung der Prognose
(krankheitsfreies Intervall, Gesamtüberleben)**

**ESF erhöht das Risiko von thromboembolischen
Komplikationen**

1a	B	-
1a	A	+
1b	A	+
1a	A	+/-
1b	A	+
1a	A	+
1a	A	+
1a	B	--
1a	A	

Practical Use of ESAs

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Epoetin α and Darbepoetin are equieffective**
- **Dosage:**
 - Epoetin α : 150 IU/kg 3 x weekly s.c. or
40.000 IU 1 x /week s.c. or
80.000 IU q2w s.c. or
120.000 IU q3w s.c.
 - Epoetin β : 30.000 IE weekly s.c.
 - Darbepoetin: 2,25 μ g/kg s.c. weekly or 500 μ g s.c. q3w
- **Weekly hematologic blood controls**
 - Dose reduction if Hb-increase > 1g/dl within 2 weeks
 - Dose increase if Hb-increase < 1g/dl within 4-6 weeks
- **In case of FID (“functional iron deficiency”) iron supplementation, preferably i.v.**
- **Stop ESA-treatment if there is no Hb increase after 9 weeks**

Granulozyten-Kolonie- stimulierende Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FN)			
Bei Risiko für FN 10–20 %	1b	B	+/-
Im Falle zusätzlicher individueller Risiken	3b	C	+
Bei FN-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)	1a	A	++
Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FN oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)	1b	A	++
Therapeutischer Nutzen bei FN	1a	A	+/-
Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie			
Pegfilgrastim Tag 2	1b	A	++
Lipegfilgrastim Tag 2	1b	A	++
Filgrastim / Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl > 2–3 x 10 ⁹	1b	A	++

Management der febrilen Neutropenie

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)
der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) www.dgho-infektionen.de

Definition (orale Temp. > 38,5 °C oder zwei konsekutive Messungen > 38 °C über 2 h in einer Patientin mit einem ANC < 500 cells/mm³ oder erwarteter Abfall < 500 cells/mm³)

Oxford

Klinische Untersuchung

LoE GR AGO

5 D ++

Tägliche Kontrollen

5 D ++

Hospitalisierung von Hochrisikopatienten

1b A ++

Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich

1b A +

Differentialblutbild

5 D ++

Blutkulturen

5 D ++

Bildgebung der Lunge

3 C ++

Sofortige empirische antibiot. Therapie

1a A ++

Empirische antimykotische Therapie nach 4–7 d bei keiner Besserung unter der antibiotischen Therapie

1b A ++

G-CSF als therapeutische Maßnahme

2b B +/-

EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Risk Assessment

Step 1: Assess frequency of FN associated with the planned chemotherapy regimen



Step 2: Assess factors that may increase the risk of FN:

- High risk:** Age > 65 years
- Increased risk:** (level I and II evidence)
 - Advanced disease
 - History of prior FN
 - No antibiotic prophylaxis
- Other Factors:** (level III and IV evidence)
 - Poor performance (ECOG > 1)
 - Female gender
 - Haemoglobin < 12 g/dL
 - Liver, renal or cardiovascular disease
 - Nutritional status

Step 3: Define the patient's overall FN risk for planned chemotherapy regimen



Prophylactic G-CSF recommended

G-CSF prophylaxis not indicated

Reassess at each cycle

4. Nebenwirkungen am Ovar

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Therapie-assoziierte Amenorrhoe (CRA, CIA, TIA)

Oxford

LoE

Eine CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein (abhängig vom Alter der Pat. und der Art der Chemotherapie)

2b

Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer

2b

CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität

5

Eine adjuvante endokrine Therapie mit einem GnRHa induziert eine reversible Amenorrhoe, und verschiebt eine Konzeption in eine weniger fertile Phase

5

Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert

2b

CRA ist mit einer verbesserten Prognose (DFS / OS) assoziiert

1b

Synonyma: Chemotherapie / Therapie-induzierte Amenorrhoe (TIA/CIA)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

5. Psychiatrische Erkrankungen

Depression

Fatigue

Kognitive Störungen

Schlafstörungen

(Therapie-assoziierte) Depression

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AG O
2a	B	
1b	A	
1b	A	
2b	B	+

**Depressive Episoden bei 20–30 % der
Mammakarzinompatientinnen**

**Psychosoziale Interventionen verbessern Depression,
allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität**

**Antidepressiva können Depression bei
Brustkrebspatientinnen verbessern**

**Körperliches Training kann Depression bei
Brustkrebspatientinnen verhindern**

(Therapie-assoziierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30–60 %)	2a	B	
Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue	1a	A	++
Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern	1a	A	++
Körperliches Training kann Fatigue verbessern	1b	D	+
Yoga kann Fatigue verbessern	2b	B	+
Methylphenidate oder Kortikosteroide (Kurzzeit-Gabe) können Fatigue verbessern	1a	D	+

(Therapie-assoziierte) Kognitive Störungen

Oxford

LoE GR

**Therapiebedingte kognitive Störungen
(sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75 %)**

2a B

Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern

2b B

**Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen
mit Krebs verbessern**

3a C

**Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive
Störungen beobachtet (insbes. Wortgedächtnis)**

1a B

(Therapie-assoziierte) Schlafstörungen

Oxford

LoE GR AGO

2a B

**Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinom-
patientinnen während und nach Therapie
beschrieben (20–70 %)**

1b A ++

**Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von
Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität**

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

6. Erkrankungen des Nervensystems

Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Inzidenz Grad 1–2 nach Taxanen 20–50 %

Inzidenz Grad 3–4 nach Taxanen 6–20 %

Risikofaktoren: Art der Chemotherapie, Dosierung, BMI, fehlende körperliche Aktivität

Individuelle Risikofaktoren

Diabetes mellitus

Nutritiv toxische Substanzen ins. Alkohol

Niereninsuffizienz

Hypothyreose

Kollagenosen / Vaskulitiden

Vitaminmangel

HIV-Infektion

CMT-Genmutation

Unklar:

Andere genetische Faktoren (SNP, Mutationen)

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie – Prävention –



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Nicht-medikamentöse Prävention

Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)

Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe)

Kühlhandschuhe und Kühlstrümpfe

Elektro-Akupunktur

Medikamentöse Prävention

Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der CIPN

Venlafaxin

Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.

**Alpha-Liponsäure, Amifostin, Amitriptylin,
Acetyl-L-Carnitin, Carbamazepin, Elektrolytlösungen, Glutathion, Goshajinkigan
(GJG), Oxcarbazepin, Vitamin B, Vitamin E oder andere Substanzen¹**

Oxford

LoE

GR

AGO

5

D

+

2b

B

+

2b^a

B

+

1b

B

-

2a

C

+/-

5

D

+/-

1b

A

-

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie

– Therapie –



Oxford

LoE GR AGO

Nicht-medikamentöse Therapie

Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)

2a C +

Physiotherapie / physikalische Therapie

5 D +

Akupunktur

2b B +

Medikamentöse Therapie

Menthol lokal (1 %), Capsaicin / Lidocain lokal

5 D +

Baclofen / Amitryptilin / Ketamin-Creme

2b B +

Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN

1b B +

Opiode zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN

5 D +

Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.

5 D +/-

Venlafaxin

5 D +/-

Gabapentin, Pregabalin

1b B +/-

Amitryptilin / Nortripylin, Imipramin / Desipramin

1b B +/-

Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

1b B -

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

Oxford

LoE GR AGO

Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m² kum. Dosis)

2b

B

Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin

1b

B

Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität

2b

B

Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus

Überwachung der Herzfunktion:

Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)

3b

C

+

EKG (QT-Intervall)

1a

A

+

Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

2b

B

+/-

Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie

2a

B

+/-

Trastuzumab Adjuvant Überwachung hinsichtlich CHF

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford LoE: 5

GR: D

AGO: ++

Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

- Anamnese, klinische Untersuchung (Ödeme, Hepatomegalie)
- Echokardiographie (Alternative zu MUGA)

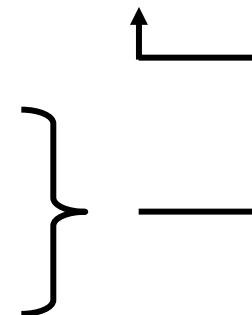


**Bestimmung
der LVEF**

Während und nach der Trastuzumab-Therapie

Regelmäßige Dokumentation von

- Herzfrequenz; bei Anstieg > 15 % über das individuelle Ausgangsniveau
- Körpergewicht; bei Anstieg ≥ 2 kg/Woche
- Kardiale Zeichen und Symptome



LVEF alle 3 Monate

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford
LoE GR AGO

Kardiale Toxizität

Trastuzumab simultan zur Radiotherapie

2b B +

Trastuzumab simultan zu Epirubicin

2b B +/-

Trastuzumab simultan zu Doxorubicin

2b B -

Anthrazykline simultan zur Radiotherapie

2c C -

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

Tamoxifen simultan zu Radiotherapie

3 C +/-

Chemotherapie simultan zu Radiotherapie

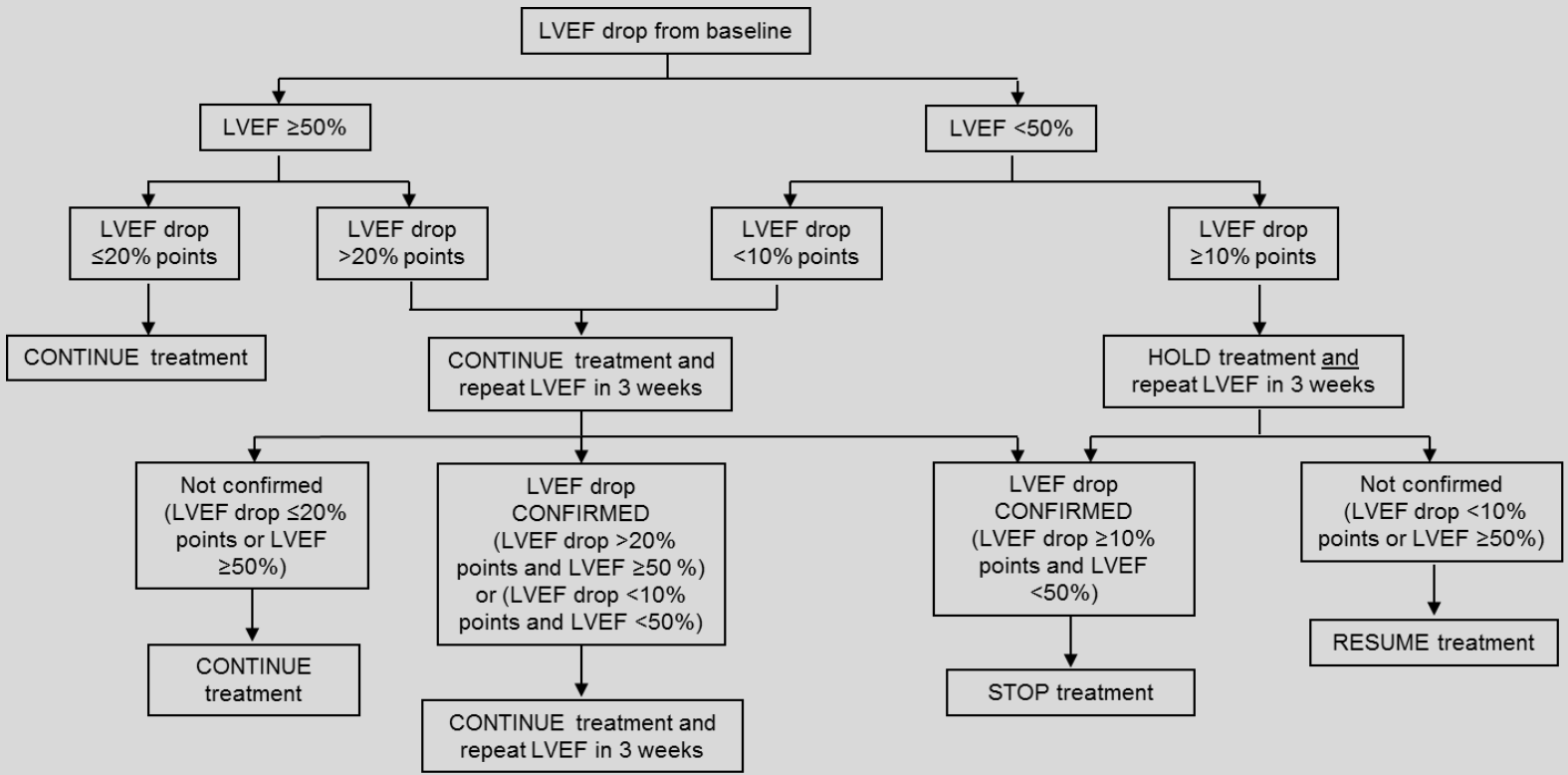
1b B -

Side Effects of Trastuzumab / Pertuzumab: Algorithm in Case of Cardiac Toxicity



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Nausea, Emesis (Übelkeit, Erbrechen)
- Mukositis
- Stomatitis (Everolimus)
- Diarrhoe
- Obstipation

Antiemetische Therapie

nach MASCC und ASCO

Oxford

LoE GR AGO

Abschätzen des emetogenen Potenzials des jeweiligen Therapie-Protokolls (oral, i.v., s.c., i.m.)

5 D ++

Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

1b A ++

Dexamethason (auch bei Kombinationen mit ICPI)

1a A ++

5-HT₃-Antagonisten

1b A ++

Feste Kombination mehrerer Substanzen

1b A ++

Reserveantiemetika (Rescue Medication)

- Olanzapin
- Levomepromazin, Benzodiazepine
- Cannabinoide, Ingwer

1b A +
3b C +
3b C +/-

ICPi = Immun-Checkpoint Inhibitor

Antiemetic Therapy

<https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS				
High Non-AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁ +/- OLZ*
High AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁ +/- OLZ*
Carboplatin	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁
Moderate (other than carboplatin)	5-HT ₃	+	DEX		
Low	5-HT ₃	or	DEX	or	DOP
Minimal	No routine prophylaxis				

5-HT₃ = serotonin₃ receptor antagonist

DEX = DEXAMETHASONE

NK₁ = neurokinin₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)

OLZ = OLANZAPINE

DOP = dopamine receptor antagonist

NOTE: If the NK₁ receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃ receptor antagonist.

* **OLZ:** Olanzapine may be added particularly if nausea is a concern.

Antiemetic Therapy

<https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

DELAYED Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	DEX or (if APR 125mg for acute: (MCP + DEX) or (APR + DEX)) +/- OLZ*
High AC	NONE or (if APR 125mg for acute: DEX or APR) +/- OLZ*
Carboplatin	NONE or (if APR 125mg for acute: APR)
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide	DEX can be considered
Moderate (other)	No routine prophylaxis
Low and Minimal	No routine prophylaxis

DEX = DEXAMETHASONE

MCP = METOCLOPRAMIDE

APR = APREPITANT

OLZ = OLANZAPINE

Supportive Therapy

Antiemetics

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Antiemetic potential
Serotonin-antagonists	Ondansetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	8 mg i.v., 2 x 4-8 mg p.o. 5 mg i.v., 5 mg p.o. 1-3 mg i.v. 0.25 mg i.v.	Headache, diarrheea, flush, elevated transaminases, intestinal atony (higher doses)	Very high
NK1-Antagonists	Aprepitant Fosaprepitant Rolapitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Activation of cytochrome-P-450-, dose reduction of dexamethasone (2 x 8 mg). No combination with Astemizole, Terfenadine, Cisaprid	Very high
Dopamin-antagonists/ substituted Benzamides	Metoclopramid Alizaprid	Up to 120 mg/24h als continuous infusion or drop bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesia (Antidote: Biperiden) Anxiety, depression, diarrhoea	high
Oxazapine	Olanzepin	10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4	Sedation, weight gain	high
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, reduction of seizure threshold, transient elevation of liver enzymes	intermediate
Corticosteroids	Dexamethasone Prednisolone	8-20 mg i.v. 1-3 x/d 100-250 mg i.v. 1-3 x/d	Hyperglycaemia, psychosis, flush, hypertension	intermediate
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	Up to 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, respiratory depression	Low
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	Fixed combination	NE 300 mg PA 0,5 mg		Very high

Mucositis Prevention

<https://www.mascc.org/mascc-guidelines>

Multidisciplinary S3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL): „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“

Oxford

LoE	GR	AGO
2b		++

- **Standardized mouth hygiene for prophylaxis of oral mucositis should be adhered to by all age groups and during all cancer-related therapies with any risk for oral mucositis.**

This entails:

1. Patient:
 - Regular mouth washes (H₂O, NaCl)
 - Soft toothbrushes
 - Interdental care: flossing or using interdental brush
 - Avoidance of alcohol, tobacco, hot food, sour food
 - Regular screening for lesions
2. Risk adjusted prophylaxis by dentist
3. Continuous clinical control

There is no evidence with regard to the use of one of the following compounds: allopurinol, capsaicin, glutamine, honey, camomile, camomile oil or extract, chewing gum, kefir, methadone, nystatin, pentoxifylline, povidone-iodine, vitamine A / E / combinations

Prevention of Everolimus-Induced Stomatitis Using Corticosteroid-based Mouthwash

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Study design: single arm phase II-trial (SWISH)**
- **Cohort: 92 pts., treated with everolimus 10 mg and exemestane 25 mg**
- **Schedule: 10 mL of alcohol-free dexamethasone 15 mg per 5 mL oral solution (swish for 2 min and spit) for at least 8–12 weeks***
- **Results: after 13 wks exposition all-grade incidence of stomatitis 27% (BOLERO 67%), \geq grade 2 events 9% (BOLERO 27%)**

* Alternatively Hydrocortison: Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5% with Lidocainhydrochlorid and Dexpanthenol (Germany: Arzneibuchrezeptur NRF 7.14.)

Mucositis

<https://www.mascc.org/mascc-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Desinfecting / antiphlogistic measures:** :
Mouth rinsing with infusions of chamomile or salvia, extracts of chamomile, etheric oils, polyvidon-iodine, hexetidine. Local therapy with crystal violet solution 0.5% or tinctura myrrhei, H. mometasonfuroate + propylene glycol
- **Mucosa protecting measures (during / after application of chemotherapy):**
Sucking ice cubes (especially from pineapple juice) during 5-fluorouracile- or HD-melphalane. Calcium folinate (Leucovorin-mouth gel®) every 4–6 hrs for HD-methotrexate:
do not start earlier than 24 hours after end of MTX-Infusion (otherwise potential loss of efficacy of MTX!).
Dexpanthenole (Panthenol®-Solution. 5%) mouth rinsing.
- **Local antimycotic treatment:**
Amphotericin B, nystatin, fluconazole
- **Local antiviral treatment**
Aminoquinuride / tetracaine-HCl , Aciclovir®
- **Local anaesthesia:**
Benzocaine, Doxepin 0,5% p.o.
- **Pain Therapy:** Opioids if indicated

Diarrhea

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Adsorbent agents**
 - Carbo medicinalis; *caoline / pectine, Al-Mg-silicate hydrate*
- **Analgetics, opioids**
 - Loperamide; *codeine, morphine IV, tinctura opii (tincture of opium), butylscopolamine*
- **Off-label: Somatostatin-Analagon Octreotid s.c. (starting at grade 3)**
- **Pseudomembranous colitis**
 - Metronidazole *or (if not effective) vancomycin*
- **Initial dose escalation to reduce grade 3/4 diarrhea**
 - **CONTROL trial (dose escalation of neratinib: 120 mg/d day 1-7, 160 mg/d day 8-14, 240 mg/d afterwards)**

Constipation

Important Side Effect of Opioid Treatment

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Bulging agents**
 - Psyllium, flaxseed (shredded)
- **Osmotic laxatives**
 - Macrogol > Lactulose (Cochrane review [LoE 1a, AGO +](#))
 - Oral radio-opaque material: ultima ratio e.g. sodium amidotrizoate
 - Sorbitol
- **Motility stimulating laxatives**
 - Senna, Ricinus (Castrol Oil), Bisacodyl, sodium-picosulfate
- **Emollients** (Internal lubricants e.g. paraffin)
- **Opioid-receptor-antagonists (in opioid-related constipation)**
 - Methylnaltrexone

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

**Vermeidung einer ausgeprägten chemotherapie-
induzierten Alopezie durch Kopfhautkühlung***

**Eine Prophylaxe des HFS mit harnstoffhaltigen 5-
10 % Cremes kann erfolgen (mehrfach tägl.)**

**Unter Docetaxel sollte eine Prophylaxe der
Nagelveränderungen / HFS durch Kühlung erfolgen**

Oxford

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

1b		+/-
-----------	--	------------

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

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

Scalp Cooling: Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial (SCALP) and 3 Metaanalyses

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

AGO: +/- LOE 2b B

Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial JAMA. 2017 Feb 14;317(6):596-605.

Primary Outcome: hair preservation

Cooling: 50.5% success vs. 49.5% failure

Non-cooling: 0% success vs. 100% failure

Fisher's exact test $p < 0.001$

Two Meta-analyses: AGO: +/- LOE 1b

Scalp cooling reduced relative risk (RR) of alopecia by 43% (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.72; $I^2 = 11%$; $p < .00001$). (Rugo & Voigt, Clinical Breast Cancer 2018; 18(1): 19-28.)

Incidence rate of scalp metastasis (SC vs. no-SC) 0.61% vs. 0.41%; $p = 0.43$. (Rugo & Voigt; BCRT 2017)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen *(siehe Kapitel Osteoonkologie)*

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

11. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Paravasate mit potenziell nekrotisierenden Substanzen (Anthracycline, Taxane, Vinorelbin)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Ausnahme liposomales A)

Hyaluronsäure zur Behandlung von Taxan / Vinorelbin-Paravasaten (off-label use)

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

Extravasation of Chemotherapy

Role of Dexrazoxane / Hyaluronic Acid

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Dexrazoxane for treatment of anthracyclines paravasates

Day 1: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 hrs

Day 2: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 hrs

Day 3: 500 mg/m² (max. 1000 mg), IV 1–2 hrs

Otherwise or if treatment with dexrazoxane is not indicated, following measures are recommended:

- 1. Local cooling: ice packs for 15 min every 6 hrs, for at least 3 days, alternatively: 24 h continuous ice cooling**
- 2. Local application (with swab) of dimethylsulfoxid 99% (DMSO) every 3-4 hours for at least 3 days (better 14 days), allow it to air dry. The interval may be extended to 6 hours from day 4 onward.**

Hyaluronic Acid in case of Taxan/Vinorelbin Paravasates:

- **1–10 Amp a 150 IU**
- **1 ml dissolvent (e.g. NaCl 0.9%)**
- **Local anaesthesia**
- **No thermotherapy after taxanes**
- **Dry warmth 4 x daily 20 min during vincaalkaloids**

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

12. Lunge

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Diagnostische Abklärung mittels CT-Thorax

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	++

Therapie je nach Schweregrad und auslösender Noxe*

**Kortikosteroidtherapie (Beginn mit $\geq 0,5$ mg/kg/d
Prednisolon-Äquivalent)**

1a B ++

**Dosisunterbrechung bzw. Therapieabbruch*
(s. jeweilige Fachinformation)**

1b B ++

Management ILD -Trastuzumab Deruxtecan

Monitor for suspected ILD/P



- Interrupt T-DXd if ILD/P is suspected
- Rule out ILD/P if radiographic changes consistent with ILD/P or if acute onset of new or worsening pulmonary symptoms develop

Confirm ILD/P by evaluation

- High-resolution CT, pulmonologist consultation, blood culture and CBC, bronchoscopy or BAL, PFTs and pulse oximetry, arterial blood gases, PK analysis of blood sample (as clinically indicated and feasible)^a
- **All ILD/P events regardless of severity or seriousness should be followed until resolution including after drug discontinuation**

Manage ILD/P

Grade 1	Grade 2 (symptomatic)	Grade 3 or 4
<ul style="list-style-type: none"> • Interrupt T-DXd • T-DXd can be resumed if the ILD/P resolves to grade 0 <ul style="list-style-type: none"> – If resolved in ≤28 days from onset, maintain dose – If resolved in >28 days from onset, reduce dose by 1 level^b 	<p>Permanently discontinue T-DXd</p>	<p>Permanently discontinue T-DXd</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Discontinue T-DXd if ILD/P occurs beyond day 22 and has not resolved within 49 days from the last infusion 		
<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitor and closely follow-up in 2-7 days for onset of clinical symptoms and pulse oximetry • Consider: <ul style="list-style-type: none"> – Follow-up imaging in 1-2 weeks, or as clinically indicated – Starting systemic glucocorticoids (e.g. ≥0.5 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement, followed by gradual taper over ≥4 weeks <p><i>If diagnostic observations worsen despite initiation of corticosteroids, then follow grade 2 guidelines.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Promptly start systemic glucocorticoids (e.g. ≥1 mg/kg/day prednisone or equivalent) for ≥14 days until complete resolution of clinical and chest CT findings, followed by gradual taper over ≥4 weeks • Monitor symptoms closely • Re-image as clinically indicated • If worsening or no improvement in clinical or diagnostic observations in 5 days: <ul style="list-style-type: none"> – Consider increasing dose of glucocorticoids (e.g. 2 mg/kg/day prednisone or equivalent), and administration may be switched to i.v. (e.g. methylprednisolone) – Reconsider additional workup for alternative etiologies as described above – Escalate care as clinically indicated 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalization required • Promptly start empirical high-dose methylprednisolone i.v. treatment (e.g. 500-1000 mg/day for 3 days), followed by ≥1.0 mg/kg/day of prednisone (or equivalent) for ≥14 days or until complete resolution of clinical and chest CT findings, followed by gradual taper over ≥4 weeks • Re-image as clinically indicated • If still no improvement within 3-5 days: <ul style="list-style-type: none"> – Reconsider additional workup for alternative etiologies as described above – Consider other immunosuppressants (e.g. infliximab or mycophenolate mofetil) and/or treat per local practice
<p>We suggest considering steroids for selected grade 1 cases that show extensive lung involvement or in patients at increased risk for progression of ILD/P</p>		

Andere supportive und palliative Fragestellungen

- **Seltene Symptome (aus der ESMO-Leitlinie für orphan symptoms 2020):**
 - Muskelkrämpfe
 - Myoklonus
 - Geschmacksveränderungen
 - Trockener Mund (Xerostomie)
 - Hustenreiz, Schluckauf
 - Rectal tenesmus
 - Restless legs-Syndrom

- **Weitere Fragestellungen**
 - Ernährung
 - Schmerztherapie
 - Palliative Care
 - ZNS Metastasierung (siehe entsprechendes Kapitel)



Nutrition Deficiency

- **Nutrient deficiency is a common medical problem affecting 15-40% of cancer patients. It impairs their quality of life and can affect the success of treatment.**
- **Integration of nutritional advice into clinical management recommended.**
- **For nutrition see S3 guideline Palliative care and supportive therapy.**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Analgesia

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Non-opioids; WHO Step 1**
Diclofenac resinate, ibuprofen and / or metamizole,
paracetamol (acetaminophen)
- **Mild opioids; WHO Step 2**
Tramadol (preferentially „retard“-formulations)
or tilidine / naloxone (also as „retard“-formulations)
- **Strong opioids; WHO Step 3**
Morphine, buprenorphine (sublingual or transdermal), fentanyl
(transdermal), hydromorphone, oxycodone, as a back-up levomethadone.
The dose of opioids should be titrated step by step according to the
analgetic effect.
- **Additional drugs – „adjuvants“**
Canabinoide, Gabapentin, pregabalin, carbamazepine, amitriptyline,
bisphosphonates

Palliative Versorgung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.**
- **Bei Patienten mit Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollte eine vorausschauende Versorgungsplanung („advance care planning“) inkl. Patientenverfügung angeraten werden**
- **Spezialisierte Palliativversorgung soll in onkologische Entscheidungsprozesse integriert werden, z. B. durch Beteiligung an interdisziplinären Tumorkonferenzen.**
- **Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, die in Strukturen der spezialisierten Palliativmedizin betreut werden (Palliativstation, ambulante spezialisierte Versorgung wie z. B. SAPV) sollen Zugang zu onkologischer Beratung haben.**

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs: Spezielle Situationen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2005–2023:**

**Dall / Ditsch / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber / Gluz / Göhring /
Harbeck / Huober / Janni / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lück / Lux / Maass /
Mundhenke / Müller / Oberhoff / Rody / Scharl / Schmidt / Schneeweiss /
Schütz / Sinn / Solomayer / Stickeler / Thomssen**

- **Version 2024:**

Harbeck / Sinn / Thomssen

Inhaltsverzeichnis – Spezielle Situationen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 40 Jahre**
- **Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit**
- **Behandlung der älteren Patientin**
- **Geriatrische Einschätzung**
- **Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie**
- **Inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)**
- **Okkultes Mammakarzinom – axillärer CUP („Cancer of Unknown Primary“)**
- **Morbus Paget**
- **Maligner und Borderline Phylloides-Tumor**
- **Sarkome, Angiosarkome**
- **Metaplastisches Karzinom**

Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 40 Jahre

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Meist ungünstige Tumorbiologie mit schlechter Prognose	2a	B	
▪ Lokaltherapie altersunabhängig	2b	B	+
▪ Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie (siehe Therapiekapitel)	1b	A	++
▪ ET Unterbrechung (max. 2 Jahre nach mind. 18 Monate Vortherapie) bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil	2b	B	+
▪ GnRHa zur ovariellen Protektion (siehe Kap. Gyn. Probleme)	1a	B	+
▪ Angebot zur genetischen Beratung und Fertilitätsberatung	2b	B	++
▪ Frühzeitige Beratung zur Verhütung	2b	B	++

Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit*

– Diagnostik und OP –

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Mammadiagnostik wie außerhalb der Schwangerschaft (keine grundsätzliche MRT-Indikation)	4	C	++
▪ Staging: wenn indiziert (Knochenszintigraphie nach Entbindung)	5	D	+
▪ Ganzkörper MRT ohne Kontrastmittel	4	C	+/-
▪ OP wie bei Nicht-Schwangeren	4	C	++
▪ Sentinel-Node Biopsie (nur Technetium)	2a	B	+
▪ SLNE im 1. Trimester	5	D	+/-
▪ Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Stillzeit); Stillen sollte für 24 Stunden vermieden werden	4	C	++
▪ Farbstoffblau (keine Studiendaten in der Schwangerschaft)	4	C	--

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit

– (Neo-)adjuvante Therapie –



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Bestrahlung während der Schwangerschaft**
- **(Neo-)adjuvante Chemotherapie ab dem zweiten Trimenon (Indikation wie bei Nicht-Schwangeren)**
 - Antrazykline: AC, EC
 - Dosisdichte Regime mit Einsatz von kurz-wirksamen GCSF
 - Taxane
 - Platinsalze (Carboplatin, Cisplatin)
 - MTX (z. B. CMF)
- **Endokrine Therapie**
- **Anti-HER2-Therapie**
- **Checkpointinhibitoren**
- **Bisphosphonate, Denosumab**

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

Die Behandlung (Systemtherapie, Operation, RT) des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft soll so nah wie möglich an der Standardbehandlung junger, nicht-schwangerer Patientinnen mit Mammakarzinom ausgerichtet sein.

Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit*

– Entbindung und Stillen –

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Entbindung erst bei ausreichender kindlicher Reife**
- **Eine Beendigung der Schwangerschaft verbessert den mütterlichen Erkrankungsverlauf nicht**
- **Entbindungsmodus wie bei gesunden Schwangeren; Entbindung im Leukozytennadir nach Chemotherapie sollte vermieden werden**
- **Sollte eine Systemtherapie nach der Entbindung fortgeführt werden, kann Stillen evtl. kontraindiziert sein (cave: Toxizität !)**

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

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit*

– Familienplanung –



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Oxford

LoE GR AGO

- **Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.**
- **Assistierte Reproduktion nach Mammakarzinom**
- **Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.**
- **Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinom-erkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus und auch gBRCA Status.**

5 D ++

4 C +/-

3b D

2a B

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs in Schwangerschaft und Stillzeit*

– Prognose –

Oxford
LoE

- **Mammakarzinom während Schwangerschaft**
 - Prognose wird nicht verschlechtert, wenn korrekte Behandlung **3a**
- **Mammakarzinom während der Stillzeit bzw. im ersten Jahr nach der Schwangerschaft**
 - Prognose schlechter als während der Schwangerschaft und ohne Bezug zur Schwangerschaft **3a**
- **Schwangerschaft / Laktation nach Mammakarzinom**
 - Prognose wird nicht verschlechtert **3a**

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Behandlung der „rüstigen älteren“ Patientin

(Lebenserwartung > 5 Jahre und akzeptable Komorbidität)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes**
- **Leitliniengerechte Behandlung**
 - Operation wie bei „jüngeren“ Patientinnen
 - Endokrine Therapie (bei HR+)
 - Chemotherapie (Standard Regime)
 - ≤ 70 Jahre
 - > 70 Jahre
 - Radiotherapie
 - Verzicht auf Radiotherapie bei „low risk“, bei endokriner Therapie
 - Anti-HER2-Therapie

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

* Studienteilnahme wird empfohlen



Therapie der „gebrechlichen älteren“ Patientin

(Lebenserwartung < 5 Jahre, erhebliche Komorbiditäten)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Reduzierte Standardtherapie**
- **Therapieoptionen abgeleitet aus Studien mit älteren Patientinnen:**
 - **Keine Brustoperation (endokrine Therapie erwägen)**
 - **Keine Axilla-Op. (≥ 60 Jahre, cN0, Rez. pos.)**
 - **Keine Radiatio (< 3 cm, pN0, Rez. pos.)**
 - **Hypofraktionierte Radiatio**
 - **Keine Chemotherapie ≥ 70 Jahre bei negativer Risiko-Nutzen-Abwägung**

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

Geriatric Assessment

Links to current frailty indices:

- **Ability to tolerate treatment varies greatly („functional reserve“)**
- **Comprehensive geriatric assessment describes a multidisciplinary evaluation of independent predictors of morbidity & mortality for older individuals (CGA)**
 - Physical, mental, and psycho-social health
 - Basic activities of daily living (dressing, bathing, meal preparation, medication management, etc.)
 - Living arrangements, social network, access to support services
- **General assessment tools:**
 - Charlson Comorbidity Index (CCI, widely used; good predictor over a 10-year period)
 - 12 prognostic indicators to estimate 4-year mortality risk
 - Short screening tests (more qualitative evaluation)
 - IADL (IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale with 8 domains of function, that are measured)
 - G8 (Age plus Malnutrition Assessment, MNA)
 - Geriatric Prognostic Index (GPI), 3 parameters in oncological patients (food intake in the last 3 months, > 3 prescribed drugs, mobility and autonomy)
 - Timed-up-and-go-test
 - Frailty Index (FI), Carolina Frailty Index (CFI)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Mammakarzinom des Mannes*: Diagnostik und lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen	4	C	+
▪ Ultraschall	2b	B	++
▪ Mammographie	3b	C	+
▪ Standard-Op: Mastektomie	4	C	++**
▪ BET (Tumor-Brust-Relation!)	4	C	++**
▪ Sentinel-Node Biopsie (SLNE)	2b	B	+
▪ Bei Mammakarzinom mit okkultem Primärtumor	2b	B	+
▪ Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+
▪ Genetische Beratung-(siehe Kapitel Genetik)	2b	B	++
▪ Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der DKG e.V.	GCP		++

* Behandlung in zertifizierten Brustzentren empfohlen; **Teilnahme an Registerstudie empfohlen



Mammakarzinom des Mannes: Prognosefaktoren

- **Nodalstatus**
- **Alter**
- **Tumorgröße**
- **ER / PR Expression**
- **Ki-67 Expression**
- **Grading**
- **Genomische Signaturen**

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



Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ (Neo-)adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen	2a	B	++
■ HER2 zielgerichtete Therapie (falls HER2 pos.)	5	D	++
■ Endokrine Therapie bei HR pos.	4	D	++
■ Tamoxifen	2b	B	++
■ GnRHa + AI	4	C	+
■ Aromataseinhibitoren ohne GnRHa	2b	B	-
■ Fulvestrant (metastasiert)	4	C	+/-
■ CDK4/6i (in Kombinationstherapie)	2b	B	+
■ Palliative Chemotherapie wie bei Frauen	4	C	++

Inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)

Oxford

LoE GR AGO

- | | LoE | GR | AGO |
|---|-----|----|-----|
| ▪ Stadium cT4d definiert durch invasive Komponente in der Mamma und klinische Zeichen einer Inflammation (z. B. $\geq 1/3$ der betroffenen Brust) | | | ++ |
| ▪ Staging (inkl. adäquate Mamma-Bildgebung) | 2c | B | ++ |
| ▪ Hautbiopsie (mind. 2; Detektionsrate jedoch < 75 %) | 2c | B | + |
| ▪ Leitliniengerechte Systemtherapie (neoadjuvant bzw. adjuvant - wie bei non-IBC) | 2c | B | ++ |
| ▪ Mastektomie nach Chemotherapie | 2c | B | + |
| ▪ Brusterhaltende Therapie im Fall von pCR (Individualfall) | 2b | C | +/- |
| ▪ Spätrekonstruktion (zweizeitig) | 3b | C | + |
| ▪ Sentinel-Node-Biopsie | 3b | C | - |
| ▪ Postoperative Radiotherapie der Brustwand inklusive Lymphabflußwege unabhängig vom Therapieansprechen | 2c | B | ++ |

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Bildgebende Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammadiagnostik inkl. Mamma-MRT	3	B	++
■ Ausschluss eines kontralateralen Tumors	3	B	++
■ Staging (CT-Thorax, CT-Abdomen/Becken, Skelettszintigramm)	3	B	++
Falls Histologie nicht eindeutig:			
■ Ausschluss eines anderen Primarius (v. a. NEC, weibl. Genitaltrakt, Lunge, Schilddrüse, Magen, Haut, HNO)	5	D	++
■ PET / PET-CT	3b	B	+



Axillary Metastasis in Occult Breast Cancer (Cancer of Unknown Primary – Axillary CUP)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Incidence: < 1% of metastatic axillary disease**
- **In > 95% occult breast cancer, < 5% other primary**
- **Immunohistology**
 - ER-positive: 55%
 - HER2 3+: 35%
 - Triple-negative: 38%
- **Nodal status:**
 - 1 - 3 Ln-Met. in 48%
 - > 3 Ln-Met in 52%
- **Outcome similar or better compared to breast cancer with similar tumor biology and tumor stage**



Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Pathologie, Molekularpathologie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Immunhistologie: ER, PR, HER2, Ki-67, GATA3 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Immunohistochemie (z. B. Ck5/6, Ck7, Ck20, SOX-10, PAX-8, TTF1, Synaptophysin u.a.) zum Ausschluss anderer Primärtumoren bei TNBC oder ungewöhnlicher Histologie, z.B. neuroendokrine Ca, weibl. Genitaltrakt, Lunge, Kopf-Hals-Tumoren, Schilddrüse, Magen, Haut 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Genexpressionsprofile zur Bestimmung des Primarius (z. B. CUPprint, Pathwork, TOT, CancerTYPE) 	2c	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> NGS, Epigenetik zur Bestimmung des Primarius (Panel-Sequenzierung, z. B. EPICup) 	2c	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Prognostische Genexpressionstests 	5	D	--

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Axilladisektion	3a	C	++
■ Targeted axillary dissection nach NACT (bei klinischer Komplettremission)	3b	C	+/-
■ Bestrahlung der regionären LK	3b	B	+
■ Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT (wie BET)	2c	B	+
■ Mastektomie bei unauffälligem MRT	3a	C	--
■ Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie	5	D	++



„BCT“ in Patients with Axillary Met's and Occult Primary (AxCUP, OBC)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Kim H, Park W, Kim SS et al. Prognosis of patients with axillary lymph node metastases from occult breast cancer analysis of multicenter data. Radiat Oncol J. 2021 Jun;39(2):107-112.

Retrospective analysis, n=53 with AxCUP and OBC (adenocarcinoma); exclusion of a primary by extensive imaging. Eleven pts received blind upper quadrantectomy, 42 no breast surgery; 46 pts received whole breast irradiation (WBI), 7 did not; median F/U 85 months .

Result: 2 in-breast recurrences, 1 RLN rec., 1 combined in-breast and RLN, no distant metastases.

5 year DFS with WBI: 97.8% without WBI 83,3% (p = 0.01 univariate; in multivariate analysis nor biology nor extent of the disease nor therapy had a significant impact).

Discussion: ..in patients confirmed to have no lesion in the breast by contemporary imaging studies, it is necessary to include the ipsilateral breast in the radiation field in females with OBC presenting as AxCUP.

Tsai C, Zhao B, Chan T, Blair SL. Treatment for occult breast cancer: A propensity score analysis of the National Cancer Database. Am J Surg. 2020 Jul;220(1):153-160.

Given the equipoise in overall survival among the treatment options, we conclude that after axillary clearance, **breast preservation and radiation therapy alone may be sufficient** in the treatment of patients with occult breast cancer.

Morbus Paget der Mamille (MPD)

Diagnostik

„Mammary Paget Disease is a Sentinel Sign“

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Bioptische histologische Sicherung*			++
■ Mammographie, Mammasonographie	4	D	++
■ Mamma-MR (falls andere Bildgebung nicht aussagekräftig)	4	C	+
■ Immunhistologie (ER, PR, HER2, CK7) zur Abgrenzung benigner und HER2-negativer Befunde	5	D	++

* unter Mitnahme aller Hautschichten (z. B. Punchbiopsie oder Keilexzision)

Paget's Disease of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Definition: Paget's disease of the breast is characterized by an intraepidermal tumor manifestation originating in intraductal or invasive breast cancer.**
- **Clinical presentation: skin eczema of the nipple, areola and surrounding skin; thickening, pigmentation and scaly skin**

Feature	Frequency
Presentation	Paget's disease with invasive Ca. (37-58%) Paget's disease mit DCIS (30-63%) Isolated Paget's disease (4-7%) Isolated Paget's disease with invasion (rare)
IHC	HER2-positive (83-97%) ER-positive (10-14%) AR-positive (71-88%)
Prognosis and tumor biology	Better in isolated Paget's disease Worse if in combination with invasive breast cancer or DCIS compared to isolated Paget's disease



Morbus Paget der Mamille Therapie

Oxford

LoE GR AGO

- **Morbus Paget mit Mamma-Tumor (invasives MaCa, DCIS)**
 - Therapie entsprechend Standards der Grunderkrankung
 - Operation mit R0 Resektion
- **Isolierter Morbus Paget des NAC:**
 - R0-Resektion inkl. NAC
 - keine adjuvante Bestrahlung bei R0
 - Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

5	D	++
1c	B	++
1c	B	++
4	D	++
2b	B	--

Borderline und maligner Phylloidestumor - Diagnostik -

- **Mammographie / Mamma-Ultraschall (MG / MS)**
- **Stanzbioptische Diagnostik, Dignitätsbeurteilung am Resektat**
- **Mamma-MRT**
- **Staging nur beim malignen PT (CT Thorax / Abdomen, Skelettszintigramm)**

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



Borderline and Malignant Phyllodes Tumor

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Name derived from greek term of “Phyllon” (leaf) due to its lobulated histological aspect**
- **Differential diagnosis may be problematic on core biopsy**
- **Resection margin is independent prognostic parameter**
- **Comparable rates of recurrence in association with BCT or mastectomy**
- **In-Breast recurrence relatively frequently seen (10-30%)**
- **Distant metastasis relatively rare (< 10%) and almost exclusively seen in malignant phyllodes tumor.**
- **Adverse pathological criteria: marked stromal cellularity and overgrowth, increased nuclear atypia, presence of large necrohemorrhagic areas, and high mitotic activity associated with increased risk of distant recurrence**

Phyllodes Tumor

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Frequency 0.3 – 1% of all primary breast tumors

parameter	frequencies
Grading (3-STEP histological grading system)	Benign (75%) Borderline (16%) Malignant (9%)
Median age at time of diagnosis	Benign PT: 39 y Borderline PT: 45 y Malignant PT: 47 y
Local recurrence	Benign PT: 4 – 17% Borderline PT: 14 – 25% Malignant PT: 23 – 30%
Metastasis	Benign PT: < 1% Borderline: PT: 1.6% Malignant PT: 16-22%

10 y OS: 86–90% (range: 57–100%) depending on subtype and unfavorable histological criteria



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Borderline und maligner Phylloides tumor - Operative Therapie -



Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroepitheliale Läsionen, mit einer Größe von > 3 cm oder schnellem Wachstum sollen (unabhängig vom Befund der Stanzbiopsie) exzidiert werden 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei unklarem oder auf PT verdächtigem Befund der Stanzbiopsie, soll eine Exzision mit läSIONsfreien Rändern durchgeführt werden 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SLNE / Axilladisektion (wenn klinisch unauffällig) 	4	C	--
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie des Lokalrezidivs <ul style="list-style-type: none"> ▪ R0-Resektion oder einfache Mastektomie 	4	C	++

Phyllodes Tumors of the Breast: Canadian National Consensus Document Using Modified Delphi Methodology



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Canadian Phyllodes Tumor Consensus Panel (23 panelists): Example of one out of 109 statements on diagnosis and therapy of phyllodes tumors that were discussed (73 with consensus).

The following statements are referring to MALIGNANT phyllodes (diagnosed on biopsy)

- If the diagnosis of malignant PT is known preoperatively, malignant PT should under-go wide excision (clinical 1 cm), with the goal of negative microscopic margins 87%
- In patients with negative margins who undergo wide excision (clinical 1cm) – if the microscopic margin is:
 - < 2 mm: reexcision of margin can be offered 82%
 - 2–10 mm: no re-excision should be offered 65%
 - > 10 mm: no reexcision should be offered 100%
 - Patients with tumor on ink after breast conservation, should be offered reexcision (this includes “shelled out” and positive margins) 96%

Borderline und maligner Phylloides tumor - Sicherheitsabstand -



- **Anzustrebender operativer Randsaum***

- Borderline PT: ≥ 2 mm
- Maligner PT: ≥ 10 mm

- **Minimaler pathologischer Randsaum***

- Borderline PT: negativ
- Maligner PT: ≥ 2 mm

- **Nachresektion empfohlen**

- Borderline PT: Rand* positiv (Tumor on ink)
- Maligner PT: < 2 mm

Oxford

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

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

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

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

* Randsaum nur bezogen auf Brustgewebe (nicht auf Haut bzw. Brustwand)

Borderline und maligner Phylloidestumor - Adjuvante Radiotherapie -

Adjuvante Radiotherapie der Brust / Brustwand mit dem Therapieziel der lokalen Kontrolle

Oxford

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

- **BEO, R0-Resektion**
 - Borderline PT: nein
 - Maligner PT: ja (unabhängig von der Größe der Läsion)
- **Mastektomie, R0-Resektion**
 - Borderline PT: nein
 - Maligner PT: < 5 cm: nein
 - Maligner PT: ≥ 5 cm: wenn besonders aggressiver Tu
- **Mastektomie, R1-Resektion**
 - Borderline PT: nein
 - Maligner PT: ja (unabhängig von der Größe der Läsion)

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

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

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

Borderline und maligner Phylloidestumor - Systemische adjuvante Therapie -



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Therapie (Chemotherapie, endokrine Th.) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adjuvante endokrine Therapie (unabh. vom ER/PR-Status) 5 D - ▪ Adjuvante Chemotherapie 4 C - ▪ Primär syst. Th., wenn nicht in-sano operabel (Adriamycin/Ifosfamid) 4 C + ▪ Adjuvante Therapie des Lokalrezidivs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion 4 C +/- ▪ Fernmetastasen (sehr selten) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorstellung im Sarkomboard 5 D ++ ▪ Therapie wie bei Weichteilsarkomen 4 C ++ ▪ Chirurgische Metastasenresektion 4 C + 			

Primäres Angiosarkom der Brust*

- Diagnostik -



- **MG / MS zur Bestimmung der Tumorausdehnung**
- **Präop. MRT zur Bestimmung der Tumorausdehnung**
- **Diagnose durch Stanzbiopsie**
- **Diagnose durch Feinnadelbiopsie**
- **Staging (CT Thorax, Abd.; bei Angiosarkom MRI Kopf)**
- **Prognostische Faktoren:**
Größe, Grading, Tumorränder

Oxford

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

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

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

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

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

4	D	++
---	---	----

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

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Sarcomas of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Not infrequently associated with familial syndromes (Li-Fraumeni, familial adenomatous polyposis, neurofibromatosis type 1)**
- **Primary sarcomas: angiosarcoma, undifferentiated sarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma**
- **Secondary malignancies of the breast:**
 - Radiotherapy-Associated Angiosarcoma
 - Breast Implant Associated Large-Cell Anaplastic Lymphoma (BI-ALCL)
- **Rare: intramammary sarcoma metastases**
- **Staging: TNM (UICC) or AJCC scheme of the soft tissue sarcoma analogous to sarcoma of the breast**
- **Grading: Analogous to the FNCLCC system for sarcoma or according to Rosen (1988) for angiosarcomas**



Primary Angiosarcoma of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Most common primary sarcoma of the breast**
- **Young age (median: 24–46 years)**
- **Indistinct tumor borders**
- **Large tumor (median: 5–7 cm)**
- **Uncharacteristic findings on mammography and sonography**
- **High local recurrence risk, even after mastectomy**
- **More unfavorable prognosis than other primary sarcoma of the breast**
- **Metastasize early, often to the lung and liver**



Primäres Angiosarkom der Brust - Therapie -

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Operation mit weiten freien Tumorrändern,
i.d.R. Mastektomie**
 - Brusterhaltende Therapie
- **SLNE oder axilläre Dissektion im Falle cN0**
- **Adjuvante Chemotherapie
(Anthrazyklin / Taxan-basiert)**
- **Adjuvante Radiotherapie, wenn high risk
(Größe > 5 cm, R1)**

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

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Sekundäres Angiosarkom der Brust - Therapie -



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Resektion (BEO / Mastektomie) Die Radikalität der Operation führt nicht zu einer Prognoseverbesserung 	3a	C	+
<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)adjuvante Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> Trimodale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Angiosarkom erwägen (neoadjuvant Taxane => neo-adjuvante Radiochemotherapie => chirurgische Resektion) 	3a	C	+ /-
<ul style="list-style-type: none"> Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1) 	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Regionale Hyperthermie (Verbesserung lokale Kontrolle) plus Chemotherapie und / oder Radiotherapie 	2b	B	+/-

Trimodality Therapy Improves Disease Control in Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast (RAASB)

38 patients (median age 69 years) with RAASB; median F/U 5,6 y

- **Trimodality therapy** consisted of
 - (i) taxane induction therapy, followed by
 - (ii) concurrent taxane and irradiation therapy, followed by
 - (iii) surgical resection with wide margins.

Results:

- n = 16 trimodal therapy: pCR 12/16.
Loc.rec.: 0/16; dist.met.: 1/16; death 1/16
Wound break / sec. wound-healing: 100%
- n = 22 monotherapy/dual therapy:
Loc.rec.: 10/22; dist.met.: 8/22; death 7/22
Wound break / sec. wound-healing: 48% (p < 0.001)
- **RFS; 93.8% vs. 42.9%; P = 0.004; HR, 7.6 (95% CI: 1.3-44.2)**

Secondary (Radiotherapy-associated) Angiosarcoma of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Cumulative incidence of radiotherapy-associated sarcoma: 3.2 per 1,000 after 15 years**
- **Clinical presentation**
 - > 5 years after BCT or mastectomy with irradiation
 - usually intracutaneously or subcutaneously in the irradiation area with livid discoloration
 - multiple foci
 - most often in advanced stages (II - III)
 - metastasis mostly pulmonary
 - lymph node metastasis possible
- **Prognosis is more unfavorable than in non-radiotherapy-associated sarcoma**
- **Survival: after 5 yrs. up to 50.5%, after 10 yrs. up to 25.2%**



Angiosarkome der Brust

Therapie von Lokalrezidiven und Metastasen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Therapie des Lokalrezidivs:

- R0-Resektion
- Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)

Fernmetastasierung / nicht resektable Tumoren:

- Therapie wie bei Weichteilsarkomen (gemäß S3-Leitlinie)
- Paclitaxel weekly / liposomales Doxorubicin (bei Angiosarkomen)
- Antiangiogene Therapie (z. B. bei Angiosarkom)

Bei klinischer Therapieresistenz

- Molekulare Diagnostik (molekulares Tumorboard)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
R0-Resektion	4	C	++
Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)	4	C	+/-
Therapie wie bei Weichteilsarkomen (gemäß S3-Leitlinie)	4	C	++
Paclitaxel weekly / liposomales Doxorubicin (bei Angiosarkomen)	2b	B	+
Antiangiogene Therapie (z. B. bei Angiosarkom)	4	C	+/-
Molekulare Diagnostik (molekulares Tumorboard)	5	D	+



Metaplastisches Mammakarzinom*

- high-grade -

Referenzpathologie und Subtypisierung empfohlen.

- Operative Therapie und axilläres Staging wie bei NST
- Neoadjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)*
 - ER pos.
 - ICPI (Pembrolizumab)-basierte PST (TNBC)
 - HER2 pos. (inkl. Anti-HER2-Therapie)
- Adjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)
 - Mesenchymale Differenzierung (v.a. spindelzellig):
mit Platin / Taxan
- Adjuvante endokrine Therapie (HR+)
- Adjuvante Radiotherapie (wie bei NST)

Oxford

LoE GR AGO

LoE	GR	AGO
4	C	++
4	C	--
4	C	+/-
4	C	+
4	C	+/-
4	C	+
4	C	+
4	C	++

* Cave: engmaschige lokale Kontrolle zur Kontrolle des Ansprechens

Metaplastisches Mammakarzinom – low grade mit unsicherem malignem Potential (fibromatoseartiges und adenosquamöses Ca.)*



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Operative Therapie und axilläres Staging (wie bei NST)	4	C	++
▪ Adjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)	4	C	-
▪ Neoadjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)	4	C	--
▪ Adjuvante endokrine Therapie (entfällt, da low-grade immer triple-negativ)	4	C	-
▪ Adjuvante Radiotherapie (wie bei NST)	4	C	+

* Referenzpathologie empfohlen

Metaplastic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Definition: Metaplastic transformation of epithelial tumor cells

- Epithelial differentiation: squamous cell carcinoma, spindle-cell carcinoma
- Heterologous (mesenchymal) differentiation: chondroid, osseous or otherwise metaplastic breast cancer

Clinical and pathological characteristics:

- < 1 % of malignant breast neoplasms
- Similar age group as NST breast cancer
- Localized, mostly palpable
- Rapidly growing, poor response to chemotherapy
- > 90 % triple-negative

Subtypes:

- Highly aggressive with squamous cell or high-grade spindle-cell differentiation
- Less aggressive (low-grade) with mesenchymal, low grade adenosquamous or fibromatosis-like differentiation

Frequent mutations:

- *TP53*, *EGFR*, *PIK3CA*, *PTEN*
- Possible association to *gBRCA1*-mutation/HRD-positivity



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Brustkrebs Nachsorge



Brustkrebs Nachsorge

Versionen 2002–2023:

Bauerfeind / Bischoff / Blohmer / Böhme / Costa / Diel / Friedrich / Gerber / Gluz / Hanf / Heinrich / Huober / Janni / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Kümmel / Lüftner / Lux / Maass / Möbus / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Oberhoff / Rody / Scharl / Solbach / Solomayer / Stickeler / Thomssen / Wöckel

Version 2024:

Mundhenke / Schmidt

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Brustkrebs Nachsorge Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

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

Früherkennung von heilbaren Rezidiven

Intramammäre Rezidive

1a B ++

Lokoregionäre Rezidive*

1a B ++

Früherkennung kontralateraler Karzinome

1a B ++

Früherkennung von Metastasen

Früherkennung symptomatischer Metastasen

3b C +

Früherkennung asymptomatischer Metastasen

1a A -

* Das lokoregionäre Rezidiv ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei nodalpositiven, PR-negativen, jüngeren Patientinnen und einem kurzen Zeitintervall von Erstdiagnose bis Rezidiv verbunden.

Brustkrebs Nachsorge

Ziele

Oxford

LoE GR AGO

Verbesserung der Lebensqualität

2b B +

Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

2a B +

**Reduktion bzw. zeitnahe Erkennung
therapiebedingter Nebenwirkungen**

2b B +

(wie z. B. Osteoporose, Herzinsuffizienz, Fatigue, Neurotoxizität,
Lymphödeme, web axillary pain syndrome (abakterielle
Lymphgefäßwandentzündung), sexuelle Beschwerden, kognitive
Einschränkungen, Sterilität, Zweitmalignome) **und**

Veranlassung notwendiger Therapien

**Teilnahme an Interventionsprogrammen in der
Nachsorge (z. B. Lifestyle, Therapieadhärenz etc.)**

3b B +

Monitoring nach kardiotoxischer Therapie (z. B. Anthrazyklin; Anti-HER2)

Nach Anthrazyklin / Trastuzumab:

- **EKG und Echokardiographie:**
 - nach Therapieabschluss: 6, 12, 24 Monate
 - Nach Therapieende: jährlich bis 5. Jahr
 - Ab dem 5. Jahr: alle 5 Jahre, bei Symptomatik jederzeit
- Bei kardiovaskulären Risikofaktoren zusätzlich:
 - Blutdruck mindestens jährlich, Lipidprofil und HbA1c jährlich.
- Modifizierbare Risikofaktoren einstellen:
 - Nikotin, Gewicht, BMI, WHR
- Aufklärung über individuelles Risikoprofil, Patientenedukation zum Lebensstil

Risikofaktoren:

linksseitige Radiatio, Nikotin, Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Übergewicht, Alter ≥ 60 J., kardiale Vorerkrankung: reduzierte Pumpfunktion, Zustand nach Myokardinfarkt, \geq mittelgradiges Vitium

Brustkrebs Nachsorge

Inhalte

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	++

Evaluation laufender adjuvanter Therapien

- inkl. Überprüfung der Adhärenz endokriner Therapien
- Überprüfung des Menopausenstatus z. B. bei CT-induzierter Amenorrhoe
6-monatlich (FSH und / oder Blutungsanamnese bei Patientinnen < 45
Jahre) und ggf. Hinzunahme der ovariellen Suppression (bis zu 2 Jahre
nach der CT) oder Umstellung der AHT

Pro-aktive Verbesserung der Adhärenz anstreben durch:

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

- Patientenaufklärung über die Daten einer 5- bis 10-jährigen adj.
endokrinen Therapie
- Frühzeitige Therapie von Nebenwirkungen (z. B. Sportintervention, NSAID,
Vitamin D / Calcium-Substitution)

Brustkrebs Nachsorge

Inhalte

Oxford

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

4	C	+
---	---	---

Psychosoziale Aspekte der Beratung

Schwangerschaft, Kontrazeption, Sexualität, Lebensqualität,
Menopausensyndrom, Angst vor Rezidiv
Einbeziehung von Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde,
Betreuer)

Zweitmeinung zur Primärtherapie

2c	B	++
----	---	----

Allgemeine Beratung (z. B. Überprüfung der
aktuellen Indikation zur genetischen Beratung (z. B.
bei neu aufgetretenem Mamma-/ Ovarial-/
Pankreas-/ Prostata-Ca. in der Familie), HRT,
prophylaktische Operationen, Brustrekonstruktion)

2c	C	+
----	---	---

Brustkrebs Nachsorge

Empfohlene Interventionen

Interventionen hinsichtlich Begleiterkrankungen und Lebensstil, um einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu reduzieren

Oxford

LoE GR AGO

Einstellung Diabetes mellitus (Typ II) (> 25 % unerkannter DM bei postmenopausalem MaCa, AHT erhöht DM-Risiko)	2a	B	++
Gewichts/Lifestyleintervention (bei BMI < 18,5 und > 30)	2a	B	+
Nächtliche Nahrungskarenz > 13 h	2b	B	+
Fettreduzierte Diät (mindestens 15 % Kalorienreduktion durch Fett, verbessertes Gesamtüberleben bei HR- MaCa)	2b	B	+
Intervention bei Nikotinabusus (durch Rauchen 2 x erhöhte brustkrebspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebspezifische Mortalität)	2b	B	++
Alkoholkonsum reduzieren unter 6 g/d	2b	B	+
Moderate Sportintervention bei Bewegungsmangel (mind. 150 min/Woche, 2 x/Woche)	1b	A	++
Distress-Reduktion	3b	B	+

Nightly Fasting

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Prolonged nightly fasting improves prognosis in breast cancer patients

retrospective cohort study:

2413 BC-pat. (no diabetes), nightly fasting more or less than 13 hrs

Fasting < 13 hrs: HR 1.36, 36% increase of risk for recurrence
HR 1.21, n.s. increase of risk for mortality

every 2-hrs-prolonged fasting was correlated with a 20% increase of sleeping duration

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

Oxford

Untersuchungen

Anamnese (spezifische Symptome)

LoE GR AGO

1a A ++

Untersuchung

1a B ++

Brust-Selbst-Untersuchung

5 D +

Mammographie

1a A ++

Mammasonographie

2a B ++

Mamma-MR in der Routine*

3a B +/-

Mamma-MR bei unklarer Mammographie /-sonographie

3b B +

Gynäkologische Untersuchung

5 D ++

DXA-Scan zu Therapiebeginn und risikoadaptiert in regelmäßigen Abständen bei Frauen mit frühzeitiger Menopause und Frauen unter AI-Therapie

5 D +

* Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Routinelabor (inkl. Tumormarker)**
- **Labor zum Monitoring der Akut- und Spättoxizitäten der Therapien**
- **Lebersonographie / Skelettszintigraphie / Thorax-Röntgen**
- **CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen und Becken)**
- **Detektion isolierter / zirkulierender Tumorzellen**
- **ctDNA**
- **PET-CT / Ganzkörper-MRT**

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

Background for Toxicity Management

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Tamoxifen:	Cholesterol, Triglycerides, Bilirubin, ALAT, ASAT, gamma-GT, Glucose
Aromatase-Inhibitors:	Cholesterol, Triglycerides, Bilirubin, ALAT, ASAT, gamma-GT
Anthracyclines:	pro-BNP, possibly Troponin
Trastuzumab:	pro-BNP, possibly Troponin
Checkpoint-Inhibitors:	Bilirubin, ALAT, ASAT, gamma-GT, Creatinine, TSH, fT3/T4, Myoglobin

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Lokoregionäre Rezidive (Thoraxwand, intramammäre Rezidive):

Inzidenz 7–20 %
(abhängig von der Zeit der Nachbeobachtung)

Brust-Selbst-Untersuchung	5	D	+
Klin. Untersuchung, Mammographie & US	1a	A	++
Mamma-MR bei unklarer Mammographie /-sonographie*	3a	B	+/-

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

Oxford

LoE GR AGO

Kontralaterales Mammakarzinom:

<ul style="list-style-type: none"> Rel. Risiko: 2,5 - 5 Inzidenz: 0,5 - 1,0 %/Jahr 			
<ul style="list-style-type: none"> Brust-Selbst-Untersuchung 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> Klin. Untersuchung, Mammographie & US 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> Mamma-MR* 	3b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Männliches Mammakarzinom: Vorgehen analog wie beim Karzinom der Frau bei unklarer Mammographie /-sonographie** 	5	D	+

* Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

** S. Kapitel „Brustkrebs: Spezielle Situationen / Männliches Mammakarzinom“

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

Oxford

LoE GR AGO

Sonstige Zweitkarzinome:

**MDS (RR 10,9), AML (RR 2,6–5,3), Kolorektal RR 3,0;
Endometrium RR 1,6; Ovar RR 1,5; Lymphome RR 7**

**Screening auf Zweitmalignome entsprechend der
gültigen Leitlinien**

5 D ++

Gyn. Krebsfrüherkennungsuntersuchung

5 D ++

**Routinemäßige transvaginale Sonographie /
Biopsie des Endometriums**

1b B -

Nachsorge bei invasiven und nicht invasiven Karzinomen

Synopsis

Empfehlung für asymptomatische Patientinnen

(mod. nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 2022, ESMO 2019 und S3-Leitlinie 2017)

		Nachsorge / Follow-Up*					Screening / Follow up
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	> 5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Mon. in situ: alle 6 Mon.			alle 6 Mon.		alle 12 Mon.
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen bzw. Monitoring der Nebenwirkungen der Therapie					
Mammo- graphie und ergänzende Sonographie	BET**	beidseits: alle 12 Monate					
	Mastektomie	kontralateral alle 12 Monate					
Echokardiografie		6, 12, 24 Monate, dann jährlich bis 5 Jahre <u>nach Abschluss Anthrazyklin- oder Trastuzumab-haltiger Therapie</u> (v. a. bei Risikofaktoren); danach alle 5 Jahre					

* Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie

** nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio

Brustkrebs Nachsorge

Dauer und „Breast Nurses“

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Dauer der Nachsorge

- Bis zu 5 Jahre
- Bis zu 10 Jahre

Nachsorge durch spezialisierte „Breast nurses“

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

* Studien empfohlen

Luminal-like, HER2-positive and Triple-negative Breast Cancer Patients

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Intrinsic typing of breast cancer leads to subgroups with different course of disease. Thus, postoperative surveillance should be adapted to specific time-dependent hazards of recurrence.**
- **ER-positive patients have stable risk over many years requiring long term surveillance.**
- **However, patients with HER2-positive disease and TNBC have more risk in the early phase of follow-up and should therefore receive more intense surveillance in the first years of follow-up.**

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**
**Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Ditsch / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck / Heil /
Gerber / Gluz / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Lux / Maass /
Mundhenke / Rezai / Rody / Simon / Solbach / Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz / Wöckel**
- **Version 2024:**
Dall / Kühn

Loco-Regional Recurrence Incidence and Prognosis

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Localization	10-y. incidence (%)	5-y. Overall Survival (%)
Ipsilateral recurrence¹ (post BEO + irradiation)	10 (2–20)	65 (45–79)
Chest wall¹ (post mastectomy)	4 (2–20)	50 (24–78)
As above plus supraclavicular fossa² Axilla:	34	49 (3-y. OS)
After ALND¹	1 (0.1–8)	55 (31–77)
After SLNE⁴	1	93
Multiple localizations²	16 (8–19)	21 (18–23)

¹ Haffty et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(2):293-298, 1991;

² Reddy JP. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1453-7, 201;

³ Karabali-Dalamaga S et al. Br Med J 2(6139):730-733,1978;

⁴ Andersson Y, et al. Br J Surg 99(2):226-31,2012

Lokoregionäres Rezidiv Staging

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Untersuchung vor Behandlung

- **Histologische Sicherung**
- **Re-Evaluierung von ER, PR, HER2**
- **Komplettes Re-Staging (Schnittbildgebung)***
- **„Liquid biopsy“**

Oxford

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

3b	B	++
3b	B	++
2b	B	++
5	D	-

* Standard: CT Thorax / Abdomen / Becken und Skelettszintigraphie, im Einzelfall kann auch ein Ganzkörper-MRT oder ein ¹⁸F FDG PET-CT eingesetzt werden

Risikofaktoren für ein nochmaliges Rezidiv*

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

	Oxford		AGO
	LoE	GR	
▪ Tumorgröße	2a	B	
▪ Multifokalität	2a	B	
▪ Lokalisation	2b	B	
▪ Negativer Progesteronrezeptor	3b	B	
▪ Hohes Grading	3b	C	
▪ Verzicht auf Radiotherapie beim ersten Rezidiv	3b	C	
▪ Unzureichende Systemtherapie beim ersten Rezidiv	3b	C	
<u>Risikofaktoren für Metastasen / Überleben</u>			
▪ Frühes (< 2–3 J.) vs. spätes Rezidiv	2b	B	
▪ LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv)	3b	B	
<u>Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen</u>			
▪ HER2	2b	B	++
▪ ER und PR	2b	B	++

* Bzgl. Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv s. Kapitel Prognosefaktoren beim frühen Mamma-Ca.

Ipsilaterales lokoregionäres Rezidiv – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Nach Mastektomie: weite Exzision (Ziel R0)	3b	B	++
▪ Nach BET:			
▪ Mastektomie (Ziel: R0)	3b	B	++
▪ Re-Brusterhaltende Operation mit R0-Resektion + Partialbrustbestrahlung*	2b	B	+
▪ Re-Brusterhaltende Operation mit R0-Resektion	2b	B	+/-
▪ rcNO			
▪ axilläre Intervention nach prim. Axilladisektion	4	C	-
▪ Re-SLNE nach prim. SLNE	2a	B	-
▪ Bei histologisch gesichertem axillären Rezidiv: Exzision im Gesunden	5	C	+
▪ Palliative Resektion (wenn R0 nicht erreichbar oder M1-Situation); z. B. bei Schmerz, Ulzeration, psychosozialer Indikation	5	D	+

* Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für erneutes Rezidiv (z. B. lange Zeit zur Primärdiagnose, kleine Tumorgröße)



Mastectomy vs. BCS + Partial Breast Irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **1327 pts. from 7 European countries with first local recurrence 01/1995 - 06/2017**
- **ME vs. BCS + Brachytherapy**
- **Propensity Score matched control (1:1): clinical and histopathological factors**
- **Primary endpoint: 5-y OS; secondary endpoints: e.g. 5-y-DFS, complications**
- **Median follow-up 75.4 months**
- **No differences in 5-y OS and sec. Endpoints: 5-y -OS: 88 vs. 87%**
- **cumulative incidence 2. recurrence: 2.3 vs. 2.8%**
- **5-y incidence of mastectomy after 1. recurrence 3.1%**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

LoE GR AGO

- | | LoE | GR | AGO |
|---|-----|----|-----|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PR, HER2) und unter Berücksichtigung der Vortherapie, des therapiefreien Intervalls und der Komorbiditäten bzw. Patientinnenpräferenz | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren | 2b | B | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Chemotherapie (ggfs. präoperativ) beim ersten HR-negativen lokoregionären Rezidiv | 2b | B | + |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie | 5 | D | + |

Loco-Regional Recurrence Chemotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **CALOR Trial update (CHT vs. no CHT)**
 - **n = 163 (2003 - 2010), median follow-up of 9 years, all R0 resection**
 - **Time interval until recurrence: 3.6 years (ER neg)
6.8 years (ER pos)**
 - **CHT is effective in ER neg disease (primary tumor and recurrence)**
 - **CHT is not effective in ER pos disease (primary tumor and recurrence)**
 - **The results were independent from the site of recurrence, previous chemotherapy and time interval from primary surgery**

Loco-Regional Recurrence Chemotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

■ CALOR Trial update

Endpoint	ER-positive			ER-negative		
	CT	No-CT	HR (95%CI)	CT	No-CT	HR (95%CI)
10-yr DFS	50%	59%	1.07 (0.57 – 2.00)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
Interaction P-Value =0.013						
10-yr OS	76%	66%	0.70 (0.32 – 1.55)	73%	53%	0.48 (0.19 – 1.20)
Interaction P-value =0.53						
10-yr BCFI	58%	62%	0.94 (0.47 – 1.85)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
Interaction P-value = 0.034						

Lokoregionäres Rezidiv (R1-Resektion / Inoperabilität) – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<p>Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PR, HER2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation ▪ Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation 	2b	B	++
	2b	B	++

Operables ipsilaterales Rezidiv nach primärer BEO - Strahlentherapie



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Nach Re-BEO

- **Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)**
- **Zweit-Bestrahlung mittels Partialbrustbestrahlung / perkutane RT (falls adjuvante RT erfolgt ist) ***

3b	C	++
2b	B	+

Nach Mastektomie

- **Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre Lymphknoten (falls zuvor keine adjuvante RT erfolgte; in Abhängigkeit von Risikofaktoren)**
- **Dosiseskalation der Bestrahlung**
- **Zweit-Bestrahlung**
 - **Bei R0-Resektion (in Abhängigkeit von Risikofaktoren)**
 - **Bei R1-Resektion (ggf. als Brachytherapie)**
 - **Hinzunahme einer regionalen Hyperthermie (insbesondere bei R1)****

2b	B	+
3b	C	-
3b	B	+/-
3b	B	+
2a	B	+/-

* Eine Evaluation strahlentherapeutischer Behandlungsreserven sollte präoperativ erfolgen.

** In Zentren, die auf der DKG-Website gelistet sind

<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html>

Operables Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie oder axilläres Rezidiv – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

<ul style="list-style-type: none"> Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte <ul style="list-style-type: none"> Kurative Situation: Bestrahlung der Brustwand +/- regionären LK 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Zweit-Bestrahlung der Thoraxwand <ul style="list-style-type: none"> Bei R0-Resektion Bei R1-Resektion (ggf. als Brachytherapie) Hinzunahme einer regionalen Hyperthermie (v.a. bei R1)* 	3b	B	+/-
	3b	B	+/-
	3b	B	+
	2a	B	+

Axilläres Rezidiv

<ul style="list-style-type: none"> Bestrahlung der Axilla nach R0-Resektion <ul style="list-style-type: none"> Keine adjuvante Axillabestrahlung erfolgt Adjuvante Axillabestrahlung erfolgt 	3b	C	+
	5	D	+/-

* In Zentren, die auf der DKG-Website gelistet sind

<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html>

Inoperables lokoregionäres Rezidiv (cM0)

Lokoregionäre Therapien



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Kurativ-intendierte Radiotherapie (falls zuvor keine adjuvante RT erfolgte) <ul style="list-style-type: none"> Hinzunahme einer geeigneten Systemtherapie zur Steigerung der Effektivität der Strahlentherapie Zweit-Bestrahlung bei vorangegangener Strahlentherapie <ul style="list-style-type: none"> Hinzunahme einer regionalen Hyperthermie* Intra-arterielle Chemotherapie Elektrochemotherapie 	2b	B	++
	3b	C	+
	3b	B	+
	2a	B	+
	4	C	+/-
	3b	C	+/-

* In Zentren, die auf der DKG-Website gelistet sind

<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html>

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2023:**

Albert / Banys-Paluchowski / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner/ Lück / Lux / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiß / Schütz / Stickeler / Thill / Untch / Witzel / Wöckel

- **Version 2024:**

Fehm / Hartkopf

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

Auch drohender Organausfall und/oder symptomatische viszerale Metastasierung stellen nicht zwingend eine Indikation zur Chemotherapie dar und eine endokrin-basierte Therapie kann bei endokrin-sensitiver Erkrankung individuell eingesetzt werden.

Oxford LoE: 2b

GR: B

AGO: +

Cave: Der Rezeptor-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte dieser an einer Metastase erneut bestimmt werden.

Vergleich ER / PR und HER2 Metastase vs. Primärtumor (n = 5.521)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Metaanalyse basierend auf 39 (überwiegend retrospektiven) Analysen ausschließlich Vergleich Primärtumor – Metastase (keine Lymphknoten):

Gepoolte relative Diskordanz:

- 19,3 % (95 % CI 1/4 15.8 % to 23.4 %) für ER
- 30,9 % (95 % CI 1/4 26.6 % to 35.6 %) für PR
- 10,3 % (95 % CI 1/4 7.8 % to 13.6 %) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von positiv zu negativ

- 22.5 % (95 % CI = 16.4 % to 30.0 %) für ER
- 49.4 % (95 % CI = 40.5 % to 58.2 %) für PR
- 21.3 % (95 % CI = 14.3 % to 30.5 %) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von negativ zu positiv

- 21.5 % (95 % CI = 18.1 % to 25.5 %) für ER
- 15.9 % (95 % CI = 11.3 % to 22.0 %) für PR
- 9.5 % (95 % CI = 7.4 % to 12.1 %) für HER2

Endokrine Therapie (ET)

Gute klinische Praxis - GKP

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.
- Eine prämenopausale Patientin unter GnRHa-Therapie oder nach Ovarektomie kann analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden.
- In dem vorliegenden Kapitel beziehen sich die Empfehlungen auf prä- und postmenopausale Frauen, es sei denn, der Menopausenstatus wird explizit erwähnt (bei prämenopausalen Patientinnen erfolgt i.d.R. die Kombination mit GnRH-Agonisten).

Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarzinom



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression \geq 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ GnRHa + Fulvestrant + CDK4/6i	2b	B	++
▪ GnRHa + AI + Ribociclib	1b	B	++
▪ GnRHa + AI + Palbociclib / Abemaciclib	3b/5	C	+
▪ GnRHa + Tamoxifen + Palbociclib / Abemaciclib	2b	B	+/-
▪ GnRHa + Tamoxifen	1a	A	+
▪ Tamoxifen	2b	B	+/-
▪ GnRHa + AI (first + second line)	2b	B	+
▪ GnRHa + Fulvestrant	1b	B	+
▪ Aromataseinhibitoren ohne OFS	3	D	--

Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom



Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Ribociclib	■ + nicht-steroidaler AI	1b	A	++
	■ + Fulvestrant	1b	A	++
■ Abemaciclib	■ + nicht-steroidaler AI	1b	A	+
	■ + Fulvestrant	1b	A	++
■ Palbociclib	■ + nicht-steroidaler AI	1b	A	+
	■ + Fulvestrant	1b	A	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Paloma-2	Monarch-3	Monaleesa-2	Monaleesa-7
Treatment arms	Letrozole +/- palbociclib	Nonsteroidal AI +/-abemaciclib	Letrozole+/- ribociclib	Goserelin + nonsteroidal AI or tamoxifen+/- ribociclib
Patients	666	493	668	672
Randomization	2:1	2:1	1:1	1:1
Primary endpoint	PFS	PFS	PFS	PFS
Menopausal status	post	post	post	pre
Progression-free survival (months, m)	27.6 vs. 14.5 m (+ 13.1 m) (HR 0.563)	29.0 vs. 14.8 m (+ 14.2 m) (HR 0.53)	25.3 vs. 16.0 m (+ 9.3 m) (HR 0.568)	23.8 vs. 13.0 m (+ 10.8 m) (HR 0.55)
Overall survival (months, m)	53.9 vs. 51.2 m (+ 2.7 m) (HR 0.956, n.s.)	66,8 vs. 53,7 m (+ 13,1 m) (HR 0,804 n.s.)	63.9 vs. 51.4 m (+ 12.5 m) (HR 0.76)	58.7 vs. 48.0 m (+ 10.7 m) (HR 0.76)

Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor der Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Abemaciclib Monotherapie***
- **CDK4/6-Inhibitor beyond progression im met. Setting (mit Wechsel der endokrinen Therapie)**
- **CDK4/6-Inhibitor-Wechsel aufgrund Toxizität**

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

CDK4/6 Inhibitors beyond Progression

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	MAINTAIN (Phase II)	PACE (Phase II)	PALMIRA (Phase II)
N	119	166	198
CDK4/6i	Palbo → Ribo (86%) Ribo → Ribo (14%)	Palbo → Palbo (93%) Ribo → Palbo (4%) Abema → Palbo (3%)	Palbo → Palbo (100%)
Endocrine therapy	AI → Fulvestrant (83%) Fulvestrant → AI (27%)	AI → Fulvestrant (100%)	AI → Fulvestrant (88%) Fulvestrant → AI (12%)
initial treatment duration ≥12 months	67%	78%	85%
Median PFS ET alone	2.76 (2.66-3.25) mo	4.8 (2.1-8.2) mo	3.6 (2.7-4.2) mo
Median PFS ET + CDK4/6i beyond progression	5.29 (3.02-8.12) mo	4.6 (3.6-5.9) mo	4.2 (3.5-5.8) mo
HR	0.57 (0.39-0.95)	1.11 (0.74-1.66)	0.8 (0.6-1.1)
p-value	0.006	0.62 (ns)	0.206 (ns)

Endokrin-basierte Therapien 2nd Line und höher beim HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom (unabhängig vom Nachweis therapierelevanter Mutationen)

Oxford

LoE GR AGO

■ CDK4/6i + ET*	1A	A	++
■ Everolimus			
■ + Exemestan	1b	A	+
■ + Tamoxifen / Fulvestrant	2b	B	+
■ + Letrozol	2b	B	+/-
■ CDK 4/6i beyond Progression	2b	B	+/-
■ Endokrine Monotherapie (AI / Fulvestrant) nach CDK4/6i-Vortherapie	1b	B	+/-

* falls nicht in der 1st-line erfolgt



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapien 2nd Line und höher beim HR+ / HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom

(Nachweis von therapierelevanten Mutationen / Alterationen notwendig)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ESR1</i>-mutiert und Z. n. CDK 4/6i-Therapie: Elacestrant* 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PIK3CA</i>-mutiert Alpelisib + Fulvestrant 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis von <i>PIK3CA/AKT1</i> oder <i>PTEN</i>-Alterationen Capivasertib + Fulvestrant** 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>gBRCA</i>-mutiert Olaparib 	1b	A	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Talazoparib 	1b	A	++

* bevorzugt bei längerem Ansprechen auf vorheriger CDK 4/6i-Therapie

**noch keine EMA-Zulassung (Stand 01/2024)

Weitere endokrine Therapieoptionen beim HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom 1st-Line oder höher (wenn keine zielgerichtete oder Kombinationstherapie möglich)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Fulvestrant 500 mg**
- **Aromataseinhibitor***
- **Tamoxifen**
- **Fulvestrant 250 mg + Anastrozol**
- **ET + Bevacizumab als 1st-line Therapie**
- **Frühere endokrine Behandlungslinien wiederholen**

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

* Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors

Endokrin-basierte Therapie des HR-positiven HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Abemaciclib + Fulvestrant + Trastuzumab (≥ 3rd line, nach T-DM1)	2b	B	+
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab	1b	B	+/-
▪ Aromatase-Inhibitor + Lapatinib	1b	B	+/-
▪ Fulvestrant + Lapatinib	1b	B	+/-

Geringe Wirksamkeit einer alleinigen endokrinen Therapie.

Eine Induktions-Chemotherapie zusammen mit einer anti-HER2-Therapie (gefolgt von endokriner plus anti-HER2-Erhaltungstherapie) sollte in Erwägung gezogen werden!

In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen.

Simultane oder sequenzielle endokrin-zytostatische Behandlung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Simultane endokrin-zytotoxische Therapie <ul style="list-style-type: none"> ■ Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens ■ Kann Nebenwirkungsrate / Toxizität erhöhen 	1b	A	-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrine Erhaltungstherapie +/- Anti-HER2 Therapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie +/- Anti-HER2 Therapie 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Bevacizumab 	1b	B	+/-



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom

* Es werden nur Substanzen mit publizierten Studienergebnissen basierend auf zumindest einer publizierten Studie Phase III oder IIb berücksichtigt

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**
**Albert / Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner / Lux / von Minckwitz /
Möbus / Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt / Schmutzler /
Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**
- **Version 2024:**
Park-Simon / Schmidt

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

Oxford
LoE

- **Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in Studien gezeigt**
- **Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)**
- **Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt**

1b

1b

1b

Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarziom

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression \geq 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Marker zur Indikationsstellung

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
▪ Elacestrant	autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>) (Metastase, Plasma)	1b	B	++
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
▪ Capivasertib	<i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
▪ Trastuzumab Deruxtecan	HER2-low oder HER2-positiv	1b	A	++
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 Positivität [#] (IC, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
	MSI/TMB	3	C	+
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
	<i>sBRCA1/2</i> / <i>gPALB2</i>	2b	B	+

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index***
- **Indiziert bei**
 - langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression
 - Resistenz oder Progression unter endokrin-basierter Therapie

■ **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - ausgeprägten Symptomen
 - viszeraler Krise (ABC 5-Definition)
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität



Definition of Visceral Crisis (ABC 5)

- **Visceral crisis** is defined as severe organ dysfunction, as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemtherapie

GR: A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen)**
- **Regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, subjektiver und objektiver Toxizitäten, des AZ und von Symptomen**
- **Dosierung entsprechend publizierten Protokollen**
- **Beurteilung der Tumorlast ca. alle 2 Monate, d. h. alle 2–4 Zyklen; bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel**

Metastasiertes Mammakarzinom

Dauer der Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie bis zur Progression ▪ Therapie bis zum besten Ansprechen ▪ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression ▪ Therapiestopp bei <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progression ▪ Nicht tolerabler Toxizität 	1a	A	++
	2b	B	+
	2b	B	+/-
	2b	B	+/-
	1c	A	++

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Systemtherapie beim mBC

Allgemeine Überlegungen

AGO: ++

- **Teilnahme an Studien wird empfohlen**
- **Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:**
 - ER/PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status (ggf. sBRCA-Status, ggf. PALB2), *PIK3CA*, *AKT*, *PTEN*, ggf. MSI, NTRK, ggf. *mESR1*, andere (siehe Mutationsdiagnostik NGS Panel präferiert)
 - Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)
 - Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie
 - Progressionsfreies Intervall und Remission der vorherigen Therapie
 - Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen
 - Geschätzte Lebenserwartung
 - Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)
 - Erwartungen und Präferenzen der Patientinnen / Patienten

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie (wenn indiziert)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Monochemotherapie:			
▪ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
▪ Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
▪ Vinorelbin	3b	B	+
▪ Capecitabin	2b	B	+
▪ Nab-Paclitaxel	2b	B	+
■ Polychemotherapie:			
▪ A + T	1b	A	++
▪ Paclitaxel + Capecitabin	2b	B	+
▪ Docetaxel + Capecitabin nach adj. A	1b	A	+
▪ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
▪ A + C oder A _{lip} + C	1b	B	++

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

* bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Paclitaxel (q1w)
- Docetaxel q3w
- Capecitabin
- Nab-Paclitaxel
- Peg-liposomales Doxorubicin*
- Eribulin
- Vinorelbin
- Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin

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

* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

mBC HER2-negativ / HR-positiv nach Vorbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Trastuzumab Deruxtecan (falls HER2-low)**
- **Sacituzumab Govitecan**
- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge****
- **Anthrazyklin Re-Challenge****
- **Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)**

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

* Siehe entsprechenden Zulassungstext hinsichtlich der Vorbehandlung

** Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

mBC - HER2-Negative / HR-Positive*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Trastuzumab Deruxtecan HR-pos / HER2-low (331 patients)	Hazard Ratio relative to control	Sacituzumab-Gov. HR-pos / HER2-neg (272 patients)	Hazard Ratio relative to control
previous lines of chemotherapy in mBC	all patients		all patients	
1 line	61%	0.66 for OS	0%	
2 lines			44%	0.85 for OS n.s.
≥ 2 lines	40%	0.76 for OS n.s.		
≥ 3 lines			60%	0.75 for OS
PFS (months)	9.6	0.37	5.5	0.66
OS (months)	23.9	0.69	14.4	0.79

* Data from two different phase 3 studies with differently pretreated patients
kA: keine Angabe, n.s.: not significant, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival

Triple negative mBC PD-L1+ unabhängig von Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$ (wenn TFI ≥ 6 Monate)	1b	B	++
■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ (wenn TFI ≥ 12 Monate)	1b	B	+
■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$	1b ^a	B	-
■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS $\geq 20^{\#}$	1b ^a	B	+/-

(siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

TFI = Therapie-freies Intervall

Triple negative mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Sacituzumab Govitecan nach ≥ 2 TL
- Bevacizumab 1st line in Kombination mit
 - Paclitaxel (wöchentlich)
 - Capecitabin
 - Nab-Paclitaxel
- Carboplatin (vs. Docetaxel)
- Gemcitabin / Cisplatin (vs. Gem / Pac)
- Nab-Paclitaxel / Carboplatin (vs. Carbo / Gem)
- Trastuzumab Deruxtecan (bei HER2 low)

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

* gemäß Zulassungstext

mBC mit Mutation für *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)**
- **PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)**
 - **HER2-negativ, *BRCA 1/2* Keimbahnmutation**
 - Olaparib
 - Talazoparib
 - **Somatische *BRCA 1/2* Mutation (Keimbahntestung Standard)**
 - Olaparib
 - ***PALB2* Keimbahnmutation**
 - Olaparib

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

HER2-pos. mBC

1st line ohne Vortherapie oder nach Trastuzumab

Oxford

LoE GR AGO

Primär metastasiert

▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	C	+

Nach Trastuzumab adjuvant (TFI > 6 Monate)

▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	C	+
▪ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab	3b	B	+

Nach ausschließlich Trastuzumab adjuvant (TFI ≤ 6 Monate)

▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	4	D	+
▪ T-DM1	2b	B	+/-
▪ Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	4	D	+/-

HER2-pos. mBC

1st line nach Trastuzumab / Pertuzumab +/- TDM-1

Oxford

LoE GR AGO

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant

▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)	4	D	++
▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	4	D	+
▪ T-DM1 (TFI < 6-12 Monate)	5	D	+/-
▪ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+/-

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant und T-DM1 post-neoadjuvant

▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)	4	D	+
▪ T-DXd	5	D	+
▪ Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab	5	D	+
▪ Capecitabin + Lapatinib	5	D	+/-

HER2-pos. mBC

2nd line

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	1b	B	++
▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vortherapie)	1b	B	++
▪ Tucatinib + T-DM1	1b	B	+/-
▪ T-DM 1	1b	A	+
▪ Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab	1b	B	+/-
▪ TBP: 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab	2b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor)	2b	B	+/-

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)

HER2-pos. mBC

≥ 3rd-line

Oxford

In Abhängigkeit der Vortherapie (Substanz)

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab Deruxtecan
- T-DM 1
- Capecitabin + Trastuzumab / Lapatinib
- Capecitabin + Neratinib

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

HER2-pos. mBC

Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)	2b	B	+
▪ Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant	2b	B	+
▪ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)	2b	B	+
▪ Trastuzumab mono	2b	B	+/-



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit



Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

Banys-Paluchowski / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Harbeck / Huober / Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / Maass / Nitz / Oberhoff / Reimer / Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt / Solbach / Solomayer / Souchon /

- **Version 2024:**

Reimer / Rhiem

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	++
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

Oxford

LoE GR AGO

■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1b	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	+
■ Progression unter Bisphosphonaten	4	C	+/-
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen**
 - ¹⁸⁶Rhenium-HEDP (hydroxyethyliden-diphosphonat)
 - ¹⁵³Samarium-EDTMP
 - ⁸⁹Strontium
 - ²²³Radium
 - ¹⁷⁷Lu-EDTMP
 - ¹⁸⁸Rhenium-HEDP

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

Cave: die potentiellen Vorteile sollten gegenüber der Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie abgewogen werden

Longer-Interval vs. Standard Dosing of Bone-Targeted Agents

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **CALGB 70604 trial**: n = 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study
SRE after 2 years:
 - 29.5% zoledronic acid every 4 weeks
 - 28.6% zoledronic acid every 12 weeks
- **OPTIMIZE-2 trial**: n = 416 women with metastatic breast cancer, prior exposure to zoledronate or pamidronate for approx. 1 year or more
SRE after 1 year:
 - 22.0% zoledronic acid every 4 weeks
 - 23.2% zoledronic acid every 12 weeks
- **REaCT-BTA trial**: n = 263 metastatic cancer (160 breast, 103 prostate)
Denosumab (n = 148), zoledronate (n = 63) or pamidronate (n = 52) q4w vs. q12w
Primary endpoint (non-inferiority of q12w vs. q4w in HRQoL) reached
Cumulative SSE after 1 year:
 - 7.6% bone-targeted agent every 4 weeks
 - 16.6% bone-targeted agent every 12 weeks (p = 0.27)

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Clodronat p.o. 1600 mg täglich	1a	A	++
▪ Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w	1a	A	++
▪ Pamidronat i.v. 90 mg			
▪ q3w / q4w	1a	A	++
▪ q12w	2b	B	+/-
▪ Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w	1a	A	++
▪ Ibandronat p.o. 50 mg täglich	1a	A	++
▪ Zoledronat i.v. 4 mg			
▪ q4w	1a	A	+
▪ q12w	1a	A	++
▪ Denosumab 120 mg s.c.			
▪ q4w	1a	A	++
▪ q12w (REaCT-BTA trial)	1b	B	+/-
▪ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z. B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--
▪ Geplanter sequentieller Einsatz von verschiedenen Substanzen	2b	B	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Operationsindikatoren

Oxford LoE: 2b

GR: C

AGO: ++

- **Spinales Kompressionssyndrom**
 - Mit progredienter neurologischer Symptomatik
 - Mit pathologischen Frakturen
- **Instabilität der Wirbelkörper**
- **Läsionen in vorbestrahlten Teilen der Wirbelsäule**

Knochenmetastasen – Spinales Kompressionssyndrom / Paraplegie

Oxford

LoE GR AGO

- **Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule**

2b C ++
- **Bestrahlung der Wirbelsäule (< 24 h)**

 - Bestrahlungsregime (1 x 8-10 Gy vs. mehrere Fraktionen) in Abhängigkeit von der Gesamtprognose, Allgemeinzustand und Präferenz der Patientin

3b C ++
- **Sofortiger Therapiebeginn**

1c D ++
- **Steroide (Beginn bei ersten Symptomen)**

 - Dexamethason 16-24 mg/d, dann Reduktion über 2 Wochen

2a C +

In klinischen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen!

Knochenmetastasen: Operationstechniken

Wirbelsäule und Extremitäten

Oxford LoE: 3b

GR: C

AGO: +

- **Marknagelung**
- **Plattenosteosynthesen**
- **Verbundosteosynthesen (Osteosynthese und Einbringen von PMMA)**
- **Wirbelkörperersatz durch Titanspacer**
- **Tumorendoprothesen**
- **Vertebroplastie / Kyphoplastie +/- Thermoablation des Tumors**
- **Kypho-IORT (nur in Studien)**
- **Resektion einzelner Knochenmetastasen in der oligometastatischen Situation (Sternum, Rippen, Wirbelkörper)**

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

- **Einmalige RT ***
- **Fraktionierte RT ***
- **Radionuklidtherapie**
- **MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall**
- **Radiofrequenzablation**
- **Kryoablation**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Einmalige RT *	3b	C	++
Fraktionierte RT *	3b	C	++
Radionuklidtherapie	2b	B	+
MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+
Radiofrequenzablation	4	C	+
Kryoablation	4	C	+

* Dosis und Fraktionierung hängt von der Lokalisation, vom Intervall zur letzten Strahlentherapie sowie von Dosis und Fraktionierung der ersten Strahlentherapie ab.

Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Dmab)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-BP	1b
▪ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Dmab (1,4–2,8 % / 1,3–3,2 %)	1b
▪ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von antiangiogenetischen Therapien	3b
▪ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)	1b
▪ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Dmab) 10–30 %	1b
▪ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %	1b
▪ Atypische Femurfrakturen (absolutes Risiko: 11/10.000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b
▪ Erhöhtes Frakturrisiko nach Absetzen von Dmab	3b
▪ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Behandlung mit BPs	4

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Knochenmetastasen

- **Mit Frakturrisiko**
- **Mit Funktionseinschränkung**
- **Mit Schmerzen**
einmalige RT = fraktionierte RT
- **Mit neuropathischem Schmerz**
- **Asymptomatische isolierte Metastasen**
- **Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerz-
zunahme mit Dexamethason**
- **Strahlentherapie mit Hyperthermie**

Oxford		
LoE	GR	AGO

1a	B	++
1a	B	++
1a	B	++
2a	B	++
1b	B	++
2b	B	+/-
1b	B	+
2b	B	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Prophylactic Radiation Therapy versus Standard of Care for Patients with High-Risk Asymptomatic Bone Metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

A multicenter randomized controlled Phase II clinical trial

- **Cohort:** 78 adult patients (24% breast) with high-risk bone metastases (n = 122), stratified by histology and planned SOC (systemic therapy or observation), randomly assigned in a 1:1 ratio to receive RT to asymptomatic bone metastases or SOC alone
- **Results:** 1 year: RT vs. SOC: SRE in one of 62 bone metastases (1.6%) vs. 14 of 49 bone metastases (29%) ($P < .001$) with significantly fewer patients hospitalized for SRE in the RT arm compared with the SOC arm (0 v 4, $P = .045$); median follow-up of 2.5 years: OS was significantly longer in the RT arm (hazard ratio [HR], 0.49; 95% CI, 0.27 to 0.89; $P = .018$)

Common Side Effects during Treatment with Bisphosphonates / Denosumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Drug	Acute phase- reaction	Kidney Tox.	Upper GI-tract	Diarrhea	ONJ	
Clodronate 1500 i.v.	0	+	0	0	0	Non-Amino.
Clodronate 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-Amino.
Ibandronate 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Aminobisph.
Ibandronate 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronate 4 mg i.v. (q4w oder q12w)	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Pamidronate 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronate 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	Aminobisph.
Denosumab 120 mg s.c. q4w	+	0	0	+	+	

Cave: Hypocalcaemia under antiresorptive therapy for osseous metastases!

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 2a

GR: A

AGO: ++

- **Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko Anwendung oraler Bisphosphonate**
- **Gute Zahnhygiene, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht**
- **Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für ONJ gering (< 1 %)**

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Clodronate (oral)	■ Postmenopausale Patientinnen*	1a	A	+
	■ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■ Aminobisphosphonate (i.v. oder oral)	■ Postmenopausale Patientinnen*	1a	A	+
	■ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■ Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m)	■ Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III	1b	B	-
	■ Denosumab (60 mg s.c. q6m)			
	■ Postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie	1b	B	+/-

* unabhängig vom intrinsischen Subtyp

Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens*

- **Nicht-Aminobisphosphonate:**
 - Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonefos / Clodronsäure)
 - Clodronat p.o. 1040 mg/d (Ostac)

- **Aminobisphosphonate:**
 - Zoledronat i.v. 4 mg/6 m (Zometa / Zoledronsäure)
 - Ibandronat p.o. 50 mg/d (Bondronat / Ibandronsäure)
 - Pamidronat p.o. (in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar)
 - Risedronat p.o. 35 mg/w (Actonel / Risedronsäure)
 - Alendronat p.o. 70 mg/w (Fosamax / Alendronsäure)
 - Optimale Dauer der adjuvanten BP-Gabe muss noch definiert werden (in den Studien Dauer der BP: 2 - 5 Jahre)

* Nutzung NHS Predict Tool zur Effektabschätzung des Einsatzes von Bisphosphonaten auf das Gesamtüberleben, <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

SUCCESS A trial

(Friedl et al., JAMA Oncol 2021; 7: 1149-1157)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

2 y ZOL (n = 1.447)

5 y ZOL (n = 1.540)

(4 mg IV every 3 mo for 2 y)

(4 mg IV every 3 mo for 2 y +

4 mg IV every 6 mo for 3 y)

Survival

No differences for DFS, OS, DDFS

Bone recurrences

n = 28

n = 25

Adverse Events

Grade III/IV

n = 98 (5.1% of patients)

n = 159 (7.6% of patients)

SRE bone pain

3.7%

8.3%

Arthralgia

3.1%

5.1%

Fractures

n = 3

n = 14

ONJ

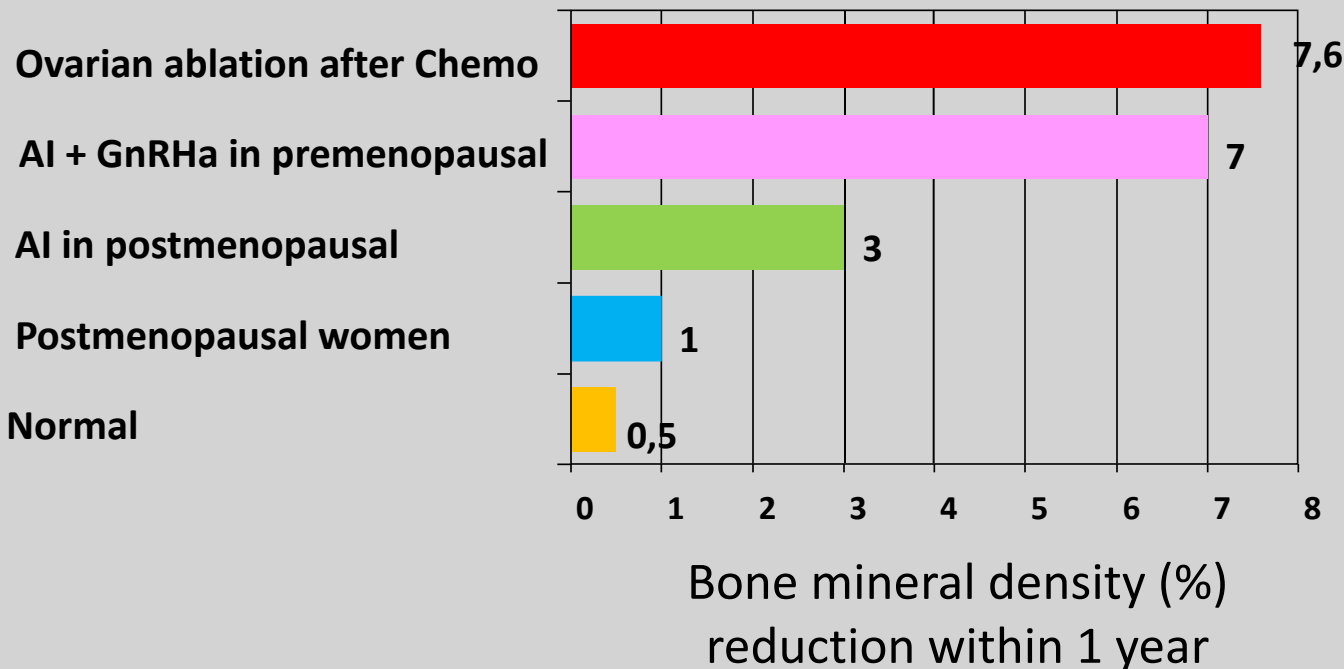
n = 5

n = 11

Reduction in Bone Density of Individual Agents

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

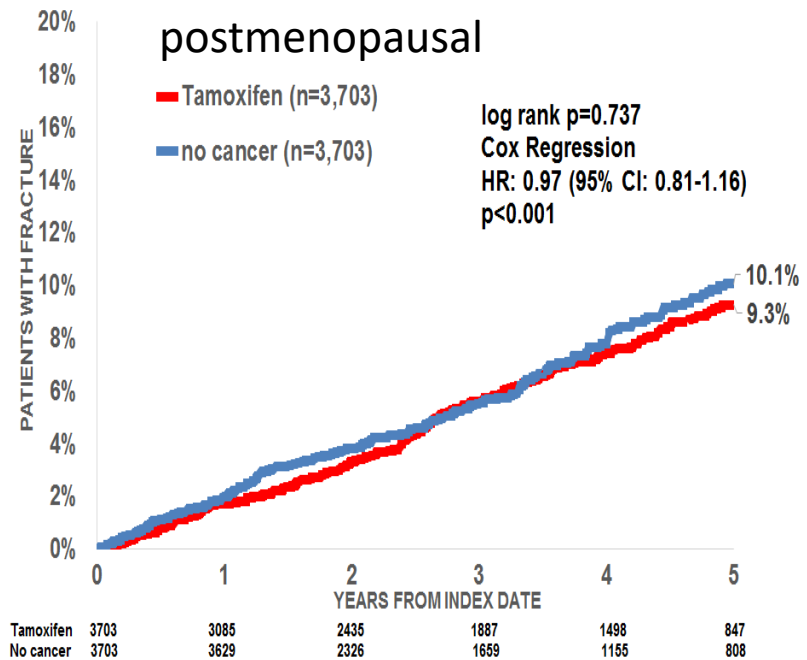
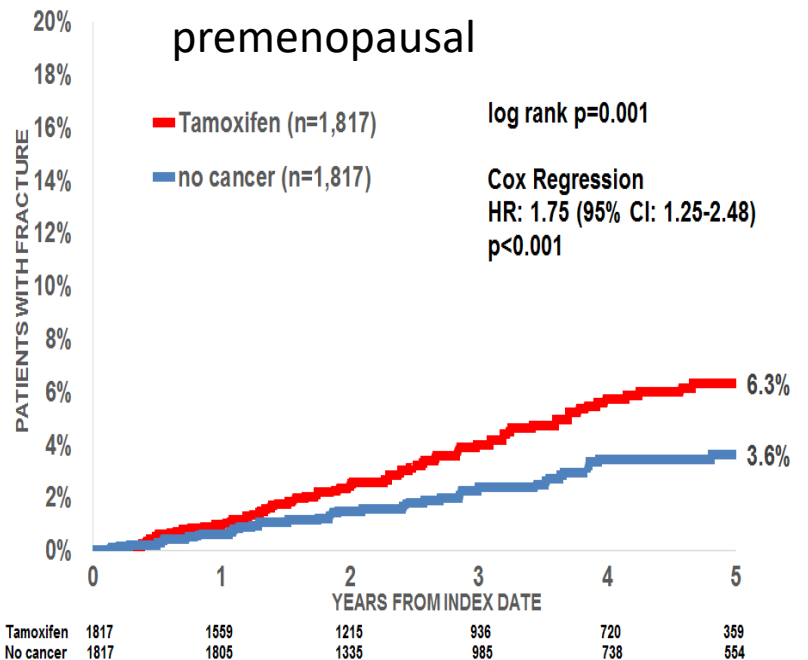
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Risk of Osteoporosis and Tamoxifen (Fracture Risk)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (2–5 J.) ▪ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre) 	1b	B	++
	1b	A	+
	3c	C	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (bis max. 3 J.) 	1b	B	++
	1b	A	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HRT 	5	D	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamin K2 Substitution 	2b	B	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3-Leitlinie (Stand 09/2023) 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routinemäßige Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel 	3d	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DXA-Scan vor endokriner Therapie und / oder bei vorzeitiger Menopause 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie (Stand 09/2023) 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan) 	5	D	+



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie, Stand 09/2023)*

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Sportliche / körperliche Aktivität	4	C	++
▪ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
▪ Kalzium (mindestens 1.000 mg/d)**	4	C	++
▪ Vit. D3 (800 I.E./d)	4	C	++
▪ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
▪ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m ²	3b	C	++
▪ Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre)	3c	C	+
▪ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

* <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>

** bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung (Gabe nur in Verbindung mit Vitamin D3)

Effect of Denosumab Discontinuation

FREEDOM / FREEDOM Extension Trial

n = 1001, ≥ 2 dose of Denosumab or placebo, follow up ≤ 7 months after discontinuation treatment

Vertebral fracture rate per 100 participant year:

- 1.2 during denosumab therapy
- 7.1 after denosumab therapy
- 8.5 placebo

Non vertebral fracture rate per 100 participant year:

- 2.8 after denosumab vs. 3.8 placebo (n.s.)

Multiple vertebral fracture (% of all vertebral fractures):

60.7% after denosumab therapy vs. 38.7% placebo; p = 0.049

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Alendronat 70 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Zoledronat 5 mg i.v./12 m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 150 mg p.o./m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 3 mg i.v./3m	1b	B	++
▪ Risedronat 35 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Denosumab 60 mg s.c./6m*	1b	B	++
▪ Raloxifen 60 mg p.o./d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
▪ Parathormon 100 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Strontiumranelat 2 g p.o./d**	1b	B	+
▪ Teriparatid 20 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Romosozumab 210 mg s.c./m über 12 Monate***	1b	B	+

* Wurde bei MaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

*** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und CVI ; nur bei postmenopausalen Pat. mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

Indication for Osteoporosis Drug Therapy

(as of 09/2023)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

DVO Guideline Osteoporosis 2023

Short version including:

- Risk factor table for therapy threshold determination
- Tables for determining therapy thresholds (women, men)

<https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

Albert / Bauerfeind / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm / Fersis / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Hanf / Janni / Kolberg-Liedtke / Kreipe / Loibl / Lück / Lüftner / Lux / Maass / Mundhenke / Oberhoff / Park-Simon / Rezai / Rody / Schaller / Schütz / Seegenschmiedt / Solbach / Solomayer / Souchon / Thomssen

- **Version 2024:**

Bauerfeind / Reimer

Metastasenlokalisationen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Leber- und Lungenmetastasen**
- **Maligne Pleura- und Perikardergüsse**
- **Aszites**
- **Knochenmarkinfiltration (Verdrängungsmyelopathie)**
- **Weichteilmetastasen**
- **Kontralaterale Axillametastase**

Allgemeine Aspekte der Metastasentherapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Histologischer Nachweis der Metastasierung	3	B	++
▪ Zytologischer Nachweis der Metastasierung, wenn histologischer Nachweis nicht möglich	3	B	+
▪ Bevorzugung systemischer Therapien	2a	B	++*
▪ Metastasenresektion bei gutem Therapieansprechen der systemischen Therapie, Oligometastasierung (cave: keine einheitliche Definition verfügbar)	2b	C	+/-
▪ Stereotaktische Radiotherapie bei Patientinnen mit Oligometastasierung	2b	B	+/-
▪ Lokal-interventionelle ablative Maßnahmen	3b	C	+/-
▪ Lokale Behandlung bei Schmerzen, Exulzeration, Ileus, persistierender(n) Metastase(n) nach Abschluss der Systemtherapie, Hydrocephalus occlusus, spinalem Kompressionsyndrom	5	D	+/-
▪ Systemische Behandlung nach Chirurgie	2c	B	++

* Siehe auch Kapitel zur Systemtherapie in der metastasierten Situation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Different Definitions of Oligometastatic Disease (OMD)

Societies / Organisations or inclusion criteria of prospective clinical trials (selection)

ESMO	limited or low-volume metastatic disease; up to five lesions in total, not necessarily in the same organ; all potentially amenable to receive local treatment
ESTRO/ASTRO	1-5 metastatic lesions; controlled primary tumor optional, all metastatic sites must be safely treatable
ESTRO/EORTC OligoCare project	Different clinical scenarios of OMD: synchronous vs. metachronous, repeat vs. de novo OMD, oligorecurrence vs. oligoprogression, oligopersistence vs. oligoprogression, induced vs. genuine OMD.
ABC-7	Low volume metastatic disease (up to 5 lesions and not necessarily in the same organ), potentially amenable for local treatment, aimed at achieving a complete remission status; highly dependent on the imaging method used. Note: OMD sites need to be solid; excludes pleural effusions, ascites, leptomeningeal disease.
SABR-COMET trial (NCT05784428)	≤ 5 metastatic sites; small subset for breast cancer patients (n = 18)
NRG-BR002 trial (NCT02364557)	controlled locoregional disease and ≤ 4 metastases (standard imaging), ≤ 12 months systemic therapy without progression
OLIGOMA trial (NCT04495309)	up to 5 clinically manifest metastases, maximum of 3 cerebral metastases known

Lokale Therapie in der primär metastasierten Situation

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Operation (R0) des Primärtumors (individuelles Vorgehen bei Oligometastasierung) <ul style="list-style-type: none"> ■ Bei alleiniger ossärer Metastasierung ■ Bei viszeralen Metastasen 	1b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Axillaoperation bei cN1 	3b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sentinellymphonodektomie bei cN0 	5	D	-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Radiotherapie des Primärtumors <ul style="list-style-type: none"> ■ Ohne Operation ■ Nach brusterhaltender Operation oder nach Mastektomie (analog der adjuvanten Situation) 	3a	C	+/-
	2c	B	+/-

Randomized Phase III Trials ST +/- Surgery of the Primary Tumor

Trial	n	Therapy prior to randomization	Local Control	Improved OS Primary Endpoint	QoL
ECOG 2108 * ^{1,2} (USA/Kanada) 2001-2016	256	4-8 months systemic therapy	yes	no	ns
Tata Memorial Hospital * ³ (India) 2005-2012	350	chemotherapy	yes	no	-
MF07-01 * ^{4,5,6,7} (Turkey) 2008-2012	278	no systemic therapy	no 10 y LRP: LRT 1% vs. 14% ST	10 y fu OS: LRT 19% vs. ST 5%, (HR+, HER2-, < 55 y, solitary bone only metastasis)	ns
ABCSG-28#* ^{8,9} (Austria) 2010-2019	90	no systemic therapy	yes	no	ns
JCOG 1017 (Japan) 2011-2018	410	primary ST	Completed, results not reported so far		

ns not significant, s: significant # trial terminated due to poor recruitment
ST = systemic therapy, LRT= locoregional therapy, LRP = locoregional progression



Prospective Registry Study (Bone only)

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

 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

Trial	n	Randomization	Local Control	Improved OS Primary Endpoint	QoL
BOMET MF 14-01# 2014-	505	ST vs. LRT (LRT+ST vs. ST+LRT)	yes	3y fu: improved OS in the LRT group (HR 0.40) HR+, HER2-; HER2+ subgroups, no benefit in triple neg. patients	-

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

ST = systemic therapy, LRT = locoregional therapy,

Lebermetastasen

Lokale Therapie

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

■ Resektion (R0)

- **HR positiv:** Chemotherapie-sensibel, langes DFS, keine extrahepatischen Metastasen, ≤ 3 Metastasen
- **HER2 positiv:** Alter < 50 Jahre, Metastase < 5 cm, keine weiteren Metastasen

■ Interventionelle regionale Chemotherapie (TACE)*

■ Interventionelle regionale Radiotherapie (SIRT / TARE)*

■ Stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT, andere Bestrahlungsverfahren*

■ Regionale ablative Verfahren Thermoablation (RFA, MWA)

- IRE, LITT, and HIFU
- Kryoablation

* Interdisziplinäre Indikationsstellung

Lungenmetastasen

Lokale Therapie

Oxford

LoE GR AGO

- **Vor einer lokalen Therapie histologische Sicherung der Metastasierung, auch zum Ausschluss von Zweittumoren**

- **Resektion mittels VATS* oder konventionell**
 - multilokulärer Metastasen
 - Solitärer / weniger unilateraler Metastasen

- **Thermoablation (CT-gesteuert RFA, LITT)**

- **Regionale Radiotherapie (stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT)**

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

* VATS = video-assistierte Thorakoskopie

Maligner Pleuraerguss

Lokale Therapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Wenn die erwartete Lebenszeit kurz ist, sollten weniger invasive Prozeduren in Betracht gezogen werden	4	C	++
▪ VATS und Talkum-Pleurodese*	1b	B	++
▪ Kontinuierliche Pleuradrainage	2a	B	++
▪ Medikamentöse Pleurodese*			
▪ Talkumpulver	1a	B	+
▪ Intrathorakale Chemotherapie	2b	C	+/-
▪ Povidon-Jodid (20 ml 10 % Lösung)	1b	B	+
▪ Wiederholte Pleurapunktionen	4	C	+/-

* Adäquate Schmerztherapie

VATS = video-assistierte Thorakoskopie

Maligner Aszites

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Aszites:

- **Punktion, Drainage bei Symptomen**
- **Kontinuierliche Drainage bei persistierendem Aszites**
- **Systemische Therapie**
- **Lokale Chemotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	D	++
3b	D	+
3b	D	++
3b	D	-

Maligner Perikarderguss

Lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Symptomatischer Perikarderguss

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Drainage, chirurgische Fensterung des Perikards	3b	B	++
▪ Kombination mit optimierter systemischer Therapie	4	C	++
▪ Video-assistierte Thoraxchirurgie (VATS)	4	C	+
▪ Ultraschall geführte Punktion und Instillation von zytotoxischen / zielgerichteten Substanzen			
▪ Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Mitomycin C, Mitoxantron, Bevacizumab	4	C	+/-

Verdrängungsmyelopathie / Knochenmarksinfiltration (mit Panzytopenie)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Wöchentliche Chemotherapie*:			
■ Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel	4	D	++
■ Capecitabin	4	D	++
■ HER2 pos.:			
■ anti-HER2 Therapie	5	D	++
■ Hormonzeptor-positiv:			
■ endokrin-basierte Therapie	3b	C	+

* Beachte Vorbehandlung

Weichteilmetastasen

Lokale Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **R0-Resektion**

(bei lokoregionär limitierten Metastasen, z. B. Haut, Muskel, Lymphknoten, nach Ausschluss weiterer Fernmetastasen)

4	C	+/-
----------	----------	------------

- **Bestrahlung (postoperativ oder primär) bei*:**

- **Weichteilmetastasen**

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

- **Rückenmarkskompression, Parese**

2b	C	++
-----------	----------	-----------

- **Plexusinfiltration**

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

***Ausnahme: unmittelbare Indikation zur Operation**

Oligometastasierung: Kontralaterale Axillametastase

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

“Contralateral axillary nodal metastasis (in the absence of contralateral primary) as initial diagnosis of recurrent disease is considered stage 4 metastatic breast cancer.

However, after prior local therapy to ipsilateral axilla for early breast cancer, subsequent metachronous contralateral axillary nodal metastasis, either alone or concurrent with an in-breast ipsilateral recurrence, could be considered and treated as a regional metastasis (due to altered lymphatic drainage), and has the potential for long survival or cure with a multidisciplinary approach”

ABC-7 (2023): LoE: Expert opinion/NA (85%)

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2003-2023:**

**Bauerfeind / Bischoff / Diel / Ditsch / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober /
Krug / Loibl / Lück / Lüftner / Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat /
Junkermann / Park-Simon / Rody / Schütz / Solbach / Stickeler / Witzel**

- **Version 2024:**

Maass / Witzel

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen.**
- **In Kollektiven von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom:**
 - **Parenchymale ZNS-Metastasen: ~ 30–40 %**
 - **Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5–16 %**
- **Steigende Inzidenz (bis zu 40 %)**
- **Anstieg der Inzidenz verursacht durch:**
 - **Effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen**
 - **Vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik**
- **Keine Evidenz für Hirnmetastasen-Screening bei asymptomatischen Patientinnen.**
- **Datenlage für Behandlung von ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms ist unbefriedigend, da Studien meist nicht Mammakarzinom-spezifisch. Teilnahme an der deutschen Registerstudie zu ZNS-Metastasen Mammakarzinom empfohlen (www.gbg.de).**

Incidence of Brain Metastases among Patients with Metastatic Breast Cancer – Meta-Analysis of 25 Trials between 2010-2020

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Subtype	No patients	Incidence per patient-year	Pooled cumulative incidence	Median follow-up (months)
HER2 positive (all)	5971	13% 95% CI: 0.22–0.38	31%	31
HR- / HER2 positive	2092	13% 95% CI: 0.08–0.20	-	-
HR+ / HER2 positive	3480	8% 95% CI: 0.05–0.13	-	-
HR- / HER2 negative	4102	13% 95% CI: 0.09–0.20	32% 95% CI: 0.19–0.49	33
HR+ / HER2 negative	14656	5% 95% CI: 0.03–0.08	15% 95% CI: 0.078–0.27	33

Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. Neuro Oncol. 2021 Jun 1;23(6):894-904

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom – Tumorbilogie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Primärtumor:**
 - **Negativer Hormonrezeptor-Status (Basalzell-Typ / triple-negativ)**
 - **Hohes Grading, hohes Ki-67**
 - **HER2 und / oder EGFR (HER1) Überexpression**
 - **Molekularer Subtyp (HER2 positiv, triple-negativ, Luminal B)**
 - **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **ZNS-Metastasen:**
häufiger Östrogenrezeptor-neg. und HER2 und / oder EGFR positiv
- **Primärtumor und ZNS-Metastasen: Diskordanz des molekularen Subtyps**
 - für ER = 16,7 % und für PR = 25,2 %
 - für HER2 = 10,4 %
- **Es gibt keine Evidenz für einen Überlebensvorteil durch die Suche nach cerebralen Metastasen bei asymptomatischen Patientinnen**

Updated Breast-GPA (Graded Prognostic Assessment) Worksheet to Estimate Survival from Brain Metastases (BM)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Prognostic Factor	0	0.5	1	1.5	Score
KPS	≤ 60	70-80	90–100	n/a	
Subtype	Basal	LumA	n/a	HER2 or LumB	
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	
ECM	present	absent	n/a	n/a	
No of BM	≥ 2	1	n/a	n/a	
					Sum total

Median survival by Breast-GPA:

Breast-GPA 0–1.0 = 6 months

Breast-GPA 1.5–2.0 = 13 months

Breast-GPA 2.5–3.0 = 24 months

Breast-GPA 3.5–4.0 = 36 months

Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER / PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER / PR negative, HER2 positive. ECM: extracranial metastases BM: brain metastases

Sperduto PW et al, JCO 2020

Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen*

Oxford

LoE GR AGO

Alleinige Lokalthherapie: SRS (< 2-3 cm) oder SRT (>2-4 cm)

1b B ++

Singuläre Metastase

1b B ++

OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts (ohne WBRT)

Oligometastasen

1b B ++

OP (wenn indiziert) + Bestrahlung des Tumorbetts und SRS oder SRT der nicht-resezierten Metastasen (ohne WBRT)

WBRT + Boost (SRS, SRT) oder Resektion + WBRT

2a B +

Alleinige WBRT

2b B +

Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand

Hippocampuschonung (bei günstiger Prognose)**

1b B +

* Oligohirnmetastasierung oder limitierte Metastasierung bezieht sich vor allem auf bis zu 4 Hirnmetastasen, unter bestimmten Voraussetzungen bis zu 10 (Gesamtvolumen < 15 ml)

** Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region

[SRS = stereotactic radiosurgery (einzeitig); SRT = stereotactic radiotherapy (fraktioniert), WBRT = whole brain radiotherapy]

Single / Solitary Brain Metastasis and Oligo-Brain Metastases*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Local therapy (surgery, SRS, SRT) depends on localization, size, number of metastases, previous therapy, Karnofsky-Performance-Scale, prognosis.**
- **WBRT in addition to SRS/SRT improves intracranial control, but does not improve duration of functional independence and overall survival.**
- **WBRT impairs neurocognitive function.**
- **In case of limited* number of brain metastases, SRS / SRT are preferred.**
- **Postoperative radiotherapy:**

Single/solitary brain metastasis (resection cavity < 5 cm): SRS v. WBRT no difference in overall survival.

Oligo-brain metastases: SRS of surgical cavity and SRS of unresected metastases v. WBRT no difference in overall survival.

*** Oligometastases or limited tumour volume refers to ≤ 4 brain metastases or cumulative tumour volume < 15 ml in 5-10 brain metastases**

****Metastases in Hippocampus excluded**

SRS = stereotactic radiosurgery (single session), SRT = stereotactic RT (fractionated); WBRT = whole brain radiotherapy

Radiation necrosis (RN) after stereotactic radiotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Incidence and imaging characteristics

- RN should be considered in case of suspected progression of previously irradiated brain metastases as differential diagnosis
- Increase in contrast enhancement on MRI/CT, edema present, typically appearing 6-18 months after RT, progressive course without adequate treatment, correlation with radiotherapy plan is essential
- Additional imaging (i.e. FET-PET,CT/MRI perfusion) may be considered.
- Incidence 5-10% after SRS/SRT, approx. half of the patients are symptomatic

Risk factors

- Increasing diameter of treated metastases, previous irradiation (whole-brain radiotherapy or previous stereotactic radiotherapy to the same lesion), SRS for metastases >3 cm (prefer SRT), association with concurrent systemic treatment equivocal

Management (in close coordination with treating radiation oncologist)

- Follow-up with MRI is warranted in asymptomatic cases with uncritical size and location
- In symptomatic patients and/or critical size/location, interdisciplinary management is essential. Options include dexamethasone, bevacizumab (off label), and surgery.

Adapted from Bernhardt et al. Strahlenther Onkol 2022. 198: 971-883.

Possible Factors for Decision Making Neurosurgery versus Stereotactic Radiosurgery

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Factors in favor of neurosurgery:

- **Histological verification e.g. after a long recurrence-free interval**
- **Need for immediate decompression, life-threatening symptoms**
- **Tumor size not allowing stereotactic radiotherapy**

Factors in favor of primary radiotherapy*:

- **Tumor location poorly amenable to surgery**
- **More than four lesions**
- **Comparable local control for SRS/SRT vs. surgery + postoperative RT**

* stereotactic radiotherapy should be preferred if possible

Multiple Hirnmetastasen falls stereotaktische Strahlentherapie nicht sinnvoll möglich ist

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

- **WBRT (supportiv Steroide¹)**
- **Hippocampusschonung² (bei günstiger Prognose)**
- **Glukokortikoide allein¹**
- **Systemtherapie als alleinige Primärbehandlung**
 - bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)³
- **Radiochemotherapie**
- **Erneute WBRT bei Rezidiv⁴**

¹ Symptomadaptiert; ²Ausschlusskriterium: Metastasen in der Hippocampus-Region; ³vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen; ⁴ Falls lokale Therapien (OP, SRS, SRT) im Rezidivfall nicht sinnvoll, möglich in Einzelfällen abhängig vom Intervall der vorangegangenen Bestrahlung, Vorbelastung und Lokalisation

SRS = stereotactic radiosurgery; SRT = stereotactic radiotherapy (fractionated); WBRT= whole brain radiotherapy

Symptomatische Therapie von Hirnmetastasen

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Antikonvulsiva nur bei Anfallssymptomatik	3a	C	+
■ Glukokortikoide nur, wenn Symptome und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason mit größter Evidenz)	3a	C	++
■ Für Pat. mit schlechter Prognose best supportive care, und / oder palliative Versorgung ohne weitere Therapie als Option	5	D	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Klinische Einordnung von Hirnmetastasen

Stabile Hirnmetastase (Definition: RECIST / RANO): Stabilisierung nach vorangehender Behandlung der Hirnmetastase(n)

Stabile Hirnmetastase (Definition analog DESTINY-Breast03-Studie): stabile Hirnmetastasen 2 Wochen nach Ganzhirnbestrahlung, keine Symptome, keine Medikation mit Kortikosteroiden, Antikonvulsiva

Aktive Hirnmetastase (Definition analog HER2Climb-Studie):

lokal vorbehandelt: progrediente oder neue Hirnmetastase(n), bei denen keine sofortige erneute lokale Behandlung indiziert ist

oder

lokal unbehandelte Hirnmetastase(n), für die keine sofortige lokale Behandlung indiziert ist.

Systemische Therapie von Hirnmetastasen: Allgemeine Grundsätze

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Interdisziplinäre Behandlungsplanung (Tumorboard)	5	D	++
▪ <u>Systemtherapie</u> als alleinige Primärbehandlung	3a	D	+/-
▪ bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)*	2b	C	+
▪ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankung**	2c	C	+

*vorausgesetzt: Schema mit nachgewiesener Aktivität bei aktiven Hirnmetastasen

** vorausgesetzt: Adäquate lokale Therapie der Hirnmetastasen

Systemische Therapie bei Hirnmetastasen: HER2 positiv



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin*	2b	B	+
▪ Trastuzumab-Deruxtecan**	2b	B	+
▪ Trastuzumab-Deruxtecan*	2b	C	+/-
▪ T-DM1**	2b	B	+/-
▪ Lapatinib + Capecitabin*	2b	B	+/-
▪ Neratinib + Capecitabin*	2b	B	+/-
▪ Neratinib + Paclitaxel**	2b	B	+/-
▪ High-dose Trastuzumab + Pertuzumab*	2b	C	-

*Wirksamkeit bei aktiven und stabilen Hirnmetastasen basierend auf Studieneinschlußkriterien vorhanden

**Wirksamkeit bei stabilen Hirnmetastasen basierend auf Studieneinschlußkriterien vorhanden

Clinical trials including HER2 positive patients with brain metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Trial	Phase	N**	Brain metastases	Combination	IC-ORR
HER2Climb ^{1,2*}	II	291	Stable + active	Tucatinib+Trastuzumab+ Capecitabine	47%
HER2Climb02 ³	III	204	Stable + active	Tucatinib + T-DM1	42%
DESTINY-B03 ⁴	III	36	Stable	Trastuzumab-Deruxtecan	64%
TUXEDO-1 ⁵	II	15	Active	Trastuzumab-Deruxtecan	73%
DEBBRAH ⁶	II	21	Stable + active	Trastuzumab-Deruxtecan	46.2% (active) 66.7% (all patients)
KAMILLA ⁷	III	398	Stable	T-DM1	21%
LANDSCAPE ⁸	II	45	Active	Lapatinib + Capecitabin	66%
NALA ⁹	III	161	Stable	Neratinib + Capecitabine	23%
TBCRC-022 ¹⁰	II	49	Active	Neratinib + Capecitabine	49% (Lapatinib-naive) 33% (prior Lapatinib)
PATRICIA ¹¹	II	39	Active	Pertuzumab + high dose Trastuzumab	11%
NEFERT-T ¹²	II	29	Asymptomatic	Paclitaxel + Neratinib	Not reported; CNS incidence ↓

*reference list

Adapted from O'Brian B et al. SABCS 2022

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

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

Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie

- MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue)
- Steroide
- Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)

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

4	D	+/-
---	---	-----

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

Systemtherapie

3b	B	+
----	---	---

Radiotherapie

- Fokal (bei größerem Tumolvolumen)
- WBRT
- Neuroachse (disseminierte spinale Herde)

4	D	+
---	---	---

4	D	+
---	---	---

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

Intrathecal administration of Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Kumthekar PU et al.¹	Oberkamp F et al.²
Type of study	Multicenter, Phase Ib/II	Multicenter, Phase Ib/II
N	34	19
Trastuzumab delivery	80 mg intrathecally twice weekly	150 mg intrathecally weekly
CBR	69.2% (PR: 19.2%, SD 50%)	
Median PFS	-	5.9 months
Median OS	8.3 months	7.9 months

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Komplementäre Therapie „Survivorship“

- **Versionen 2002–2023:**

**Albert / Bauerfeind / Blohmer / Dall / Fersis / Friedrich / Gerber /
Göhring / Hanf / Heil / Janni / Kümmel / Lück / von Minckwitz / Nitz
/ Oberhoff / Rhiem / Scharl / Schmidt / Schütz / Solomayer /
Thomssen**

- **Version 2024:**

Kümmel / Thomssen

CAM

„Integrative Onkologie“

CAM
Komplementäre + Alternative Medizin

Komplementär

*in Ergänzung zur
wissenschaftlich
begründeten Medizin*

Alternativ

*anstelle der
wissenschaftlich
begründeten
Medizin*

„Unkonventionelle Methoden“

UCT
Unkonventionelle
Therapien

Unkonventionell

*unbewiesene
Außenseiter-
Methoden*



Gute klinische Praxis

Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zum Interesse an Informationen komplementärmedizinischer Maßnahmen befragt werden und bei Interesse soll auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden.

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

S3 LL "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen"

Allgemein

Oxford

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

- | | | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ CAM anstelle lokoregionärer Interventionen | 2b | B | -- |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ CAM anstelle systemischer Therapie | 2b | B | -- |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnostische Verfahren im Zusammenhang mit komplementären und alternativen Therapiekonzepten ohne Evidenz (z. B. Irisdiagnostik, Bioresonanz) sollen nicht empfohlen werden. | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Unter Systemtherapie:</i>
Besondere Beachtung gilt möglichen Medikamenten-Interaktionen | | | |

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Komplementäre Therapien prä- und postoperativ

Oxford

LoE GR AGO

Präoperativ

- **Hypnose** (reduziert Ängste, Schmerz, Übelkeit)

1b B +

Postoperativ

- **Akupunktur**

- bei Schmerzen, Ängstlichkeit

1b B +

- bei Übelkeit, Erbrechen

2b B +

- **Massage Therapie** (bei Schmerzen)

2b C +/-

- **Frühzeitige postoperative Bewegungstherapie** beugt Dysfunktion der oberen Extremität vor. CAVE: vermehrt Wundsekret

1a A +

- **Körperliche Aktivität**

- zur Reduktion des sek. Lymphödems

1a A +

- zur Prophylaxe eines Lymphödems

1b B +/-

- **Prophylaktische Lymphdrainage**

1b B -

- **Yoga** (bei Arm- und Schulterschmerzen)

2b C +

- **Musiktherapie** (Schmerzreduktion nach Mastektomie)

2b C +/-

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Einfluss auf Toxizität I

Bei laufender onkologischer Standardtherapie:

CAVE: Interaktionen beachten!

Oxford

LoE GR AGO

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mistellektine (<i>Viscum album</i>) zur Reduktion therapieassoziiierter Nebenwirkungen 	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymuspeptide verringern Risiko schwerer Infektionen 	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ginseng verringert Fatigue; (Cave: interagiert mit P Enzymen, z. B. CYP3A4) 	2b	B	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ganoderma lucidum verringert Fatigue; (Cave: inhibiert P Enzyme, z. B. CYP3A4) 	1a	B	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-Carnitin zur Behandlung der peripheren Neuropathie zur Behandlung der Fatigue 	1b 1b	B B	-- -
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melatonin (verringert Fatigue, verbessert Schlaf, depressive Symptome, Gedächtnis) 	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Curcumin vermindert Radiodermatitis 	1b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingwer komplementär zu Leitlinien-gerechter Medikation gegen Chemother.-induzierte Übelkeit / Erbrechen; Cave: Wechselwirkungen 	1b	C	+/-

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Einfluss auf Toxizität II

Oxford

- **Antioxidanzien (Suppl.)**
 - **verschied. antioxidative Extrakte** (zur Minderung anthracyclinbedingter Cardiotoxizität)
- **Hochdosiert Vitamin C**
- **Vitamin E**
- **Selen** (zur Linderung von Nebenwirkungen)
- **Co-Enzym Q 10** (Fatigue, Lebensqualität)
- **Proteolytische Enzyme** (gegen Chemotherapie-induzierte Toxizität)
- **Chinesische Medizin** (Besserung der Wundheilung)*
- **Sauerstoff- und Ozon-Therapie**
- **Kurzzeitfasten** (bei 3-wöchigen Chemo-Zyklen - QoL, Fatigue)

LoE	GR	AGO
1b	B	-
1b	B	-
1b	C	-
2b	B	-
1b	B	-
1b	B	-
2b	B	-
1b	B	--
3	C	--
2b	B	+/- **

* Applikation von in Deutschland nicht geprüfter Substanzen oder Kombinationen

** Studienteilnahme empfohlen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen



© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Cannabis-basierte Arzneimittel (gegen Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen)	1b	A	+/-
▪ Chinesische Kräutermedizin* (gegen chemo-therapiebedingte und endokrine-therapie-bedingte Nebenwirkungen)	1b	B	-
▪ Homöopathische Medizin (gegen therapiebedingte Nebenwirkungen / (Placeboeffekt)	1b	B	+/-
▪ Topische Anwendung Silymarin (akute Hautreaktion unter Strahlentherapie)	2b	B	+/-
▪ Massage (zur Verbesserung von Fatigue, Schmerzen, Angst, Übelkeit)	1b	B	+/-
▪ Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (bei Karzinomschmerzen)	1a	B	+/-
▪ Hydrotherapie (zur supportiven Hautpflege)	2b	B	+/-

* Cave! Übersichten bzw. Meta-Analysen mit rein chinesisch-sprachigen Originalarbeiten sind durch die Kommission Mamma nicht überprüfbar

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen

Akupunktur** zur Verbesserung von

- **Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen**
 - (Elektro/Ohr)-Akupunktur als Ergänzung zu antiemetischer Therapie
 - (Ohr)-Akupressur als Ergänzung zu Antiemetika
- **Schmerzen**
 - Krebs Schmerzen
 - AI-induzierter Arthralgie
- **Fatigue**
 - Akupressur
- **Kognitive Dysfunktion**
- **Schlafproblemen**
- **Menopausensyndromen (unter Behandlung)**
 - zur Verbesserung v. Häufigkeit und Schwere d. Hitzewallungen
- **Leukopenie (Moxibustion)**
- **Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie**
 - als Prophylaxe
 - als Therapie
- **Chronischem Lymphödemen nach MaCa Therapie**

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

* Daten nur zu Menopause nach Behandlung

** Cave! Übersichten bzw. Meta-Analysen mit rein chinesisch-sprachigen Originalarbeiten durch Kommission Mamma nicht überprüfbar.

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Mind-Body Medizin I

Oxford

LoE	GR	AGO
1a	A	+

MBSR (Mindfulness-Based Stress Reduction – dt. achtsamkeitsbasierte Stressbewältigung)

Programm verbessert Lebensqualität, Bewältigungsstrategien, Achtsamkeit, vermindert Stress, Angst (inkl. vor Rezidiv), Depression, Fatigue und Schlafstörung

Körperliches Training / Sport (mind. 3x/Woche moderates Ausdauertraining in Kombination mit kräftigendem Gerätetraining 2x/Wo.) verbessert Lebensqualität, kardiorespiratorische Fitness, körperliche Leistungsfähigkeit, Schlaf, Schmerz, Depression, Lymphödem, Fatigue, Kognition, Gewichtskontrolle

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

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Mind-Body Medizin II

Oxford

LoE GR AGO

2b C +/-

Entspannungsverfahren

Reduktion von Angst, Depressivität und Übelkeit, Verbesserung der Lebensqualität, des Schlafs, Verminderung psychischer Belastung

Yoga

Verbesserung von Lebensqualität, Schlaf, Angst, Depression, CIPN, Lymphödemen und insbesondere Fatigue

1b A +

Qigong Verbesserung von Lebensqualität, Fatigue, Stimmung

2a B +/-

Tai-Chi

Verbesserung von Lebensqualität, Muskelkraft, Schlaf

2a B +/-

Hypnose

Verbesserung von Fatigue unter Radiotherapie, Reduktion von Distress

1b A +

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben I

Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Sport – Genussmittel

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Körperliches Training / Sport**

(das Äquivalent zu 3–5 Std. mäßiggradigem „Walking“ verbessert DFS und OS und kardiopulmonale Funktion)

- **Nikotinreduktion**

- **Alkoholkonsum reduzieren (< 6g/die)**

Oxford

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

2a	A	++
----	---	----

2b	A	+
----	---	---

2b	A	+
----	---	---

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben II

Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Ernährung

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
 LEHREN
 HEILEN**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Anstreben eines normalen BMI	1a	A	++
▪ Ernährung mit geringem Fettanteil (Ernährungsberatung empfohlen)	1a	B	+
▪ Ballaststoffhaltige Lebensmittel (u. a. Saaten, z. B. Leinsamen)	2a	B	+
▪ Beachten genereller Ernährungsempfehlungen (z. B. von DGE, WCRF) im Sinne einer mediterranen (Vollwert-)Ernährung	2a	B	++
▪ Nächtliche Nahrungskarenz	2b	C	+/-
▪ Diät-Extreme	2a	B	--

Bei laufender onkologischer Standardtherapie:

Interaktionen beachten!

- **Nach Systemtherapie – Vitamine / Antioxidanzien scheinen nicht mit einem erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert**
- **Raucher haben ein höheres Bronchial-Ca-Risiko unter Antioxidanzien**

Prävention eines Brustkrebs-Rezidivs

- **Antioxidanzien**
- **Vitamine** (zusätzlich zu ausgewogener Ernährung; Vitamine C, E)
- **Vitamin D (nach Vit. D Spiegel)**
- **Sojaprodukte (Phytoöstrogene)**
 - **Phytoöstrogene Konzentration ≥ 100 mg Isoflavone pro Tag**
- **Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa)**
- **Antioxidative Supplemente nach Beendigung der Radiotherapie**
- **Grüner Tee**
- **Selen**

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

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben III.2

Pflanzliche Therapieansätze – Nahrungsergänzung

Bei laufender onkologischer Standardtherapie: Interaktionen beachten!

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Spurenelemente und Mineralstoffe	2b	B	-
▪ Karotenoide	2b	B	-
▪ Proteolytische Enzyme (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)	3b	B	-
▪ Mistellektine (Viscum album)	1b	C	-
▪ Thymuspeptide (Einfluss auf Überleben)	2a	B	-
▪ Sauerstoff- und Ozon-Therapie	5	D	--
▪ Laetrile (Aprikosenkernextrakt, Amygdalin, „Vitamin B17“)	1c	D	--
▪ Methadon	5	D	--
▪ TCM-Kräuter*	2b	C	--
▪ Cancer bush (<i>Sutherlandia frutescens</i>), Devil's claw (<i>Harpagophytum procumbens</i>), Rooibos Tee (<i>Aspalathus linearis</i>), Bambara-Erdnuss (<i>Vigna subterranean</i>)	4	C	-
▪ Weihrauch	5	D	-
▪ Curcuma, Curcumin	2b	C	-

* Cave! Übersichtsarbeiten mit chinesischen Originalstudien und Kräutermischungen ohne Kenntnis der Wechselwirkungen

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2015–2023:**
**Albert / Bauerfeind / Blohmer / Fehm / Fersis / Gerber / Hanf /
Hober/ Loibl / Maas / Mundhenke /Reimer / Rody / Scharl /
Stickeler/ Thill / Thomssen / Witzel**
- **Version 2024:**
Hober / Mundhenke

Hormon-(Ersatz-)Therapie (HT) für Östrogenmangelsymptome nach Mammakarzinom-Diagnose und -Therapie

Oxford

LoE GR AGO

Systemische Hormon-(Ersatz-)Therapie

- **Hormonsensitive Erkrankung (ER pos.)**
 - Kombinationstherapie: TAM plus niedrig dos. HT
- **Nicht-hormonsensitive Erkrankung (ER neg.)**
- **Tibolon**

1a	B	-
2b	B	+/-
1a	B	+/-
1b	A	--

Topische vaginale Applikation

- **Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)**
- **DHEA lokal**
- **Testosteron lokal**
- **Östradiol (E2) während einer AI-Therapie**

2b	B	+/-
2b	B	-
2b	B	-
4	C	-

* Kur: 4 Wo. tägl. 1 x 1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Wo. - Anm. Außer zu Beginn kein E3-Übertritt in das Blut; onkologische Endpunkte nicht geprüft. Nicht-hormonelle Alternativen sind zu bevorzugen, siehe Folie „Sexuelle Gesundheit / Vaginale Trockenheit“

Weitere Methoden zur Erleichterung postmenopausaler Symptome nach Mamma-Ca I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Medikamentöse Ansätze* (Reduktion von Hitzewallungen):

▪ **Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI):**

- Venlafaxin
- Desvenlafaxin, Sertralin, Citalopram
- **Gabapentin** (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)
- **Oxybutynin** (2,5 mg / 5 mg)
- **Pregabalin**
- **Clonidin** 0,05-0,15 mg/die (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)
- **MPA** (i.m. 500 mg single shot, wirksam, aber endokrin aktiv)
- **Omega-3 Fettsäuren**
- **Vitamin E**

Medikamentöse Ansätze (andere Therapieziele):

- **Melatonin** (verbesserte Schlafqualität)
- **Duloxetine** (zur Therapie von Arthralgien nur unter AI-Therapie)

Oxford
LoE GR AGO

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

* Beachte: Substantieller Placebo-Effekt nachgewiesen (23-57 %) LoE 1b A +



CAM*-Therapie

Postmenopausale Symptome II

* Complementary and Alternative Medicine

Bei laufender onkologischer Standardtherapie: CAVE: Medikamenten-Interaktionen!

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Soja – Isoflavonoide*			
Hitzewallungen	1b	B	-
Schlafstörungen	1b	B	+/-
Topische vaginale Applikation	1b	B	+/-
▪ Rotklee – Isoflavonoide*			
Hitzewallungen und Schlafstörungen	1b	B	+/-
▪ Leinsamen (40 g/d) (bei HR+ ≤ 10g/d (1Essl.))	2b	B	+/-
(mögl. Reduktion des Rezidivrisikos, keine Reduktion v. Hitzewallungen)			
▪ Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen	1b	B	+/-
Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi	1b	B	+/-
▪ Johanniskraut-Produkte	1b	B	+/-
(Cave: Pharmakokinetische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)			
▪ Ginseng Wurzel (Panax ginseng or P. quinquefolius)	1b	B	-
▪ Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierte Gelenksbeschwerden)	3b	B	+
▪ Homöopathische Mittel zur Reduktion Hitzewallungen (<i>Placebo-Effekt bedenken</i>)	1b	B	+/-

* Aktivierung von MaCa-Zellen bei HR-positiver Erkrankung nicht ausgeschlossen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Postmenopausale Symptome III

Integrativ-onkologische Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Allgemeine Ansätze:

- **Körperliches Training / Sport**
- **Kognitive Verhaltenstherapie, Hypnose**
- **Mind Body-Medizin**
(Yoga, Schulung, Beratung, Achtsamkeitstraining)
- **Kurzzeitige Pause der endokrinen Therapie bei inakzeptablen Nebenwirkungen statt Abbruch***

(Elektro-) Akupunktur

- **Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie**
- **Hitzewallungen**
- **Angst, Depressionen**
- **Schlafstörungen**

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

* Analog der SOLE-Studie

Ovarschutz mit GnRH und Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **CTx + GnRH_a**
(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)
(GnRH_a Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie,
unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)
- **CTx + GnRH_a**
(zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)
- **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhalt inkl.
assistierter Reproduktion (ART)**
(Information: <https://fertiprotekt.com>; *S2k-Leitlinie
Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen*)

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

Fertilitätsprotektion und assistierte Reproduktion

- Onkologische Sicherheit¹-



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie

GnRH-Analogon

Oxford
LoE GR AGO

1a A ++

Kryokonservierung Ovargewebe mit anschliessender Transplantation²

4 D +

Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet / befruchtet) nach ovarieller Stimulation

2a C +

Assistierte Reproduktion nach Mammakarzinom

4 C +/-

¹ Evidenzlage z.T. eingeschränkt auf Grund der Studienlage (keine prospektiv randomisierten Studien möglich)

² Risiko durch Tumorzellverschleppung bei Transplantation des Gewebes; bei Mutationsträgerinnen komplette Explantation des Transplantats nach Schwangerschaft notwendig

Oncological Safety of controlled ovarian stimulation (COS) or assisted reproductive therapy (ART)

N = 15 studies including 4643 patients undergoing COS or ART (assisted reproductive therapy)

COS before starting treatment (n=11 studies):

Reduced risk of recurrence RR 0.58, 95% CI 0,46-0,73

Reduced risk of mortality RR 0.54, 95% CI 0,38-0,76

No detrimental effect on EFS 0,76, 95% CI 0,55-1,06

- Subgroup of HR positive pts. HR 0.36, 95% CI 0.20–0.65

ART after treatment (n=4 studies):

Reduced risk of recurrence (RR 0.34, 95% CI 0.17-0.70)

No detrimental effect EFS (HR 0.43, 95% CI 0.17-1.11).

Conclusion: COS at diagnosis or ART following breast cancer treatment completion does not appear to be associated with any detrimental prognostic effect in young women

Ovarian Protection – Synopsis of Randomized Trials

	ZORO	PROMISE	Munster et al. - US	POEMS	Option
Patient number	60 (60 HR-)	281 (50 HR-)	49 (13 HR-) of 124	218 (218 HR-)	227 (126 HR-)
Age median	38 years	39 years	39 years	Premenop. < 50 years	premenopausal
Treatment	goserelin	triptorelin	triptorelin	goserelin	goserelin
Start of treatment	> 2 weeks prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht
Primary Endpoint	menstruation at month 6 after chemotherapy	rate of early menopause at month 12 after cht	menstruation rate within 2 years after cht	Ovarian failure at 2 yrs after cht	Amenorrhea with elevated FSH levels between 12 and 24 months
Primary objective	to detect 30% absolute increase of menstruation rate	to detect at least 20% absolute reduction in early menopause	to detect 20% difference in amenorrhea rate – from 10% to 30%		To detect 20%-25% absolute reduction in early menopause
Multivar. analysis	age as only independent predictive factor	treatment as only independent predictive factor	n.d.	Treatment as only Independent predictive factor	Age, total cyclophosphamide dose and baseline AMH
Resumption of menses at month 12	83% with LHRH vs. 80% w/o	93% with LHRHa vs. 74% w/o	74% with LHRH vs. 68% w/o	78% with LHRH vs. 75% w/o; at 2 years; 22% with LHRH vs. 8%	78% with LHRHa vs. 62% amnorrhea rate between month 12 and 24
Median time to restoration of menses (months)	6.1 with LHRHa vs. 6.8 w/o; p = 0.30	not reached with LHRH vs. 6.7 w/o; p = 0.07	5.8 with LHRH vs. 5.0 w/o; p = 0.58	n.d.	n.d.
Cyclophosph. dose	4600 vs. 4700 mg	4080 vs. 4008 mg	n.r.	n.a.	5940 vs. 5940 mg

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Einschätzung der ovariellen Reserve

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Tests zur Beurteilung der ovariellen Reserve

- Anti-Müller Hormon
- Antrale Follikelzählung
- FSH
- Kombinierte Testverfahren zur Einschätzung der ovariellen Reserve*

Geringere ovarielle Reserve bei BRCAmt

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Anti-Müller Hormon	1b	B	+
Antrale Follikelzählung	3b	B	+
FSH	2b ^a	B	+
Kombinierte Testverfahren zur Einschätzung der ovariellen Reserve*	5	C	+
Geringere ovarielle Reserve bei BRCAmt	2b	B	

* Tests werden vorgeschlagen für Frauen > 35 J und Kinderwunsch für 6-12 Monate; die Tests sagen nicht den Misserfolg einer Konzeption voraus, aber helfen über das potenziell verkürzte Zeitfenster für eine erfolgreiche Konzeption und über die Möglichkeiten einer Infertilitätsbehandlungen aufzuklären.

Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
▪ Barriere-Methoden	5	D	+
▪ Sterilisation (Tubenligatur / Salpingektomie / Vasektomie)	5	D	+
▪ Nicht-hormonelle intrauterine Devices (IUDs)	3b	D	+
▪ Levonorgestrel-freisetzende IUDs	2b	C	-
▪ Entfernung bei Erstdiagnose	4	D	+/-
▪ Timing-Methoden	5	D	-
▪ Reine Progesteron-Kontrazeptiva (oral / i.m.)	5	D	-
▪ Kombinierte orale Kontrazeptiva	5	D	-
▪ Optionen für Notfall-Kontrazeption			
▪ Kupfer armierte Intrauterin-Devices (Cu-IUD)	5	D	+
▪ Levonorgestrel, Ulipristalacetat oral	5	D	+

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Sexuelle Gesundheit / Vaginale Trockenheit

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Evaluation

- **Einschätzung des sexuellen Beschwerdebildes**
- **Nutzung von Patientinnenfragebögen**

Behandlung der Dyspareunie und der vaginalen Trockenheit

- **Psychoedukative Unterstützung, Gruppentherapie, Sexualberatung, Eheberatung, Psychotherapie**
- **Vaginale / topische Behandlung**
 - **Nicht-hormonelle Vaginalgele (auch kombiniert mit Physioth.)**
 - **Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)**
 - **DHEA lokal**
 - **Testosteron lokal**
 - **Östradiol (E2) während einer AI-Therapie**
 - **Fraktionierter mikroablativer CO₂-Laser / vag. Erbium:YAG-Laser**

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

* Kur: 4 Wo. tägl. 1 x 1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Wo.

Anm. Außer zu Beginn kein E3-Übertritt in das Blut; onkologische Endpunkte nicht geprüft. Nicht-hormonelle Alternativen sind zu bevorzugen.



Einschätzung der sexuellen Gesundheit¹

- Kurze Checkliste Sexueller Symptome für Frauen (BSSC-W)²
- Screening-Fragebogen zur Sexualfunktion insgesamt

1. Sind Sie zufrieden mit Ihrem Sexualleben? Ja – Nein

Wenn nein, dann beantworten Sie bitte die nächsten Fragen:

2. Seit wann/wie lange sind Sie mit Ihrem Sexualleben unzufrieden?

3a. Ihr Problem im Sexualleben ist: (eins oder mehrere markieren)

1. Problem mit weniger oder gar kein Interesse bzw. Lust	0
2. Problem mit reduzierter Empfindlichkeit / Sensibilität im Genitalbereich (Gefühl)	0
3. Problem mit verringerter vaginaler Lubrikation (Trockenheit der Scheide)	0
4. Problem, einen Orgasmus zu erreichen	0
5. Probleme mit Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0
6. Andere Probleme oder Sorgen

3b. Welche Probleme stören Sie am meisten? Bitte ankreuzen: 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6

4. Wollen Sie über diese Probleme mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin reden? Ja – Nein

- Sexual Complaints Screener For Women (SCS-W)^{3,4}
- FSFI-19, FSFI-6^{5,6}

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de
**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Gesundheitskompetenz und Kommunikation

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Gesundheitskompetenz

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2020-2023:**
Bauerfeind / Maass / Rhiem / Schmidt / Schütz
- **Version 2024:**
Albert / Ditsch

Beratende Patientenvertreter der AGO-Patienten-Taskforce:
R. Haidinger, Brustkrebs Deutschland e.V.
B. Welter, mamazone e.V.



Gesundheitskompetenz

Definition

„Gesundheitskompetenz umfasst das Wissen sowie die Motivation und die Fähigkeiten von Menschen, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, zu beurteilen und anzuwenden, um im Alltag in gesundheitsrelevanten Bereichen Entscheidungen treffen zu können.“

Sørensen et al., (2012)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

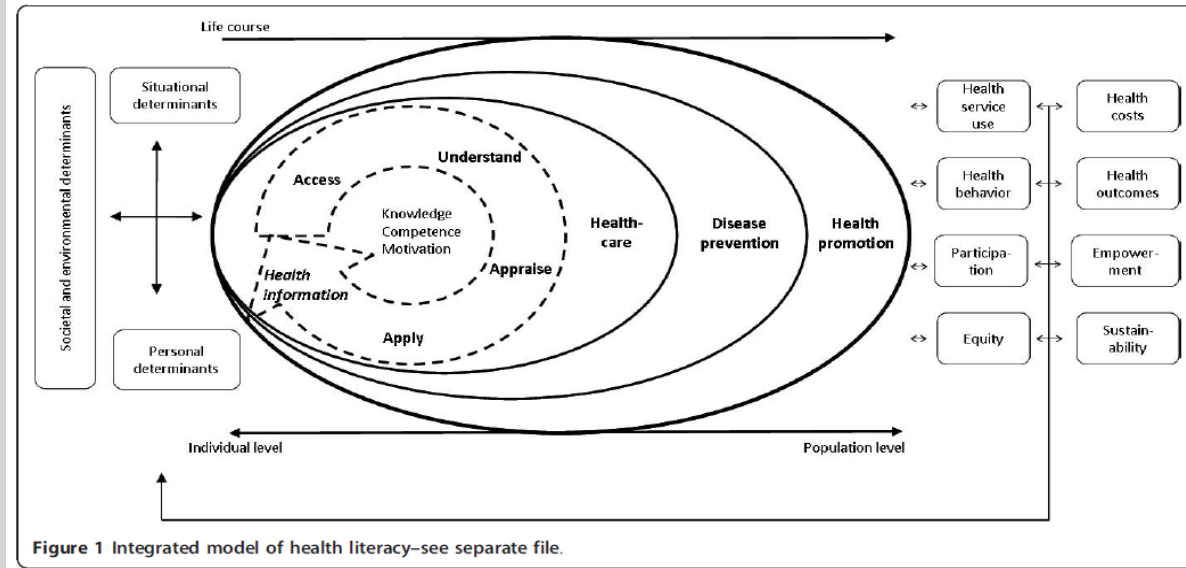
www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Modell zur Gesundheitskompetenz (nach Sørensen)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Kompetenzen

Zugang:

Gesundheitsinformationen suchen, finden, erhalten.

Verstehen:

erhaltene Gesundheitsinformationen begreifen

Bewerten:

Gesundheitsinformationen interpretieren, auszuwählen, beurteilen, überprüfen

Anwenden:

Gesundheitsinformation für eine Entscheidung nutzen, die die Gesundheit unterstützt und verbessert

Formen der Gesundheitskompetenz

Gesundheitskompetenz wird sowohl von den individuellen Fähigkeiten und Fertigkeiten („persönliche Gesundheitskompetenz“) als auch von den Anforderungen und der Komplexität der Lebensumwelten und Systeme („organisationale Gesundheitskompetenz“) beeinflusst.

- Je entwickelter die Gesundheitskompetenz ist, desto besser kann sich eine Person im Alltag über Gesundheit (z. B. Prävention, Therapie) **informieren**, eine eigene **Meinung bilden** und **selbstbestimmte Entscheidungen treffen**, die die Lebensqualität und Gesundheit im selbstbestimmten Lebensverlauf erhalten oder verbessern kann (persönliche Gesundheitskompetenz).
- Das Ausmaß der Gesundheitskompetenzen einer Person hängt aber nicht nur von deren individuellen Voraussetzungen und erworbenen Kompetenzen ab, sondern auch von der **fachlichen Qualität, Verständlichkeit, Angemessenheit, Art und Weise der Vermittlung und Verfügbarkeit von Informationen** (organisationale Gesundheitskompetenz).

Digitale Gesundheitskompetenz

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Unter digitaler Gesundheitskompetenz versteht man die Fähigkeit, gesundheitsrelevante Informationen in Bezug auf digitale Anwendungen und digitale Informationsangebote zu suchen, zu finden, zu verstehen, zu bewerten und das erworbene Wissen anzuwenden, um ein Gesundheitsproblem zu lösen.

Umsetzung von Gesundheitskompetenz

Als Gründe für Über-, Unter- und Fehlversorgung im Gesundheitssystem wird u. a. die schwache Position der Patientinnen und Patienten genannt (SVR).

Im Kontext von Gesundheitskompetenz sind die Patientinnen / die Patienten

- mehr als autonom **Handelnde und Mitgestalter/innen** zu sehen,
- als **autonome Akteurinnen/Akteure** zu betrachten, die die **Verantwortung** übernehmen und eine **aktive Rolle** in medizinischen Entscheidungsprozessen spielen,
- diejenigen, die aus professionell angebotenen Informationen die für sie **relevante Bedeutung** entnehmen und sich **nach eigenen Werten, Zielvorstellungen und Lebensumständen verhalten.**
- diejenigen, deren **digitale Gesundheitskompetenz** (z.B. Medienkompetenz, kritisches Urteilsvermögen) - ebenso wie die der Angehörigen der Heilberufe - gefördert werden sollte.

Gesundheitskompetenz

Patient*innenzentrierte Kommunikation

Oxford

LoE	AGO
3a	+

Ziel der Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation: Ermöglichung der „eigen verantworteten“ Entscheidung auf der Basis einer ausreichenden Gesundheitskompetenz (Shared Decision Making)

Ein zentrales Mittel zum Erwerb der Gesundheitskompetenz stellt die Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation dar. Sie ist die Basis für eine gelungene onkologische Behandlung und Begleitung.

- **Nicht-direktive** Kommunikation – d. h. die Ratsuchenden haben das Recht, ihre Lebensziele selbst zu wählen, selbst wenn diese nach wohlbegründeter Abwägung allgemein anerkannten, auch evidenzbasierten Empfehlungen widersprechen.
- **Verständliche** Kommunikation → d. h. an den Wissensstand, die Rezeptionsgewohnheiten, Kompetenzvoraussetzungen und Präferenzen der Patientinnen / Patienten ausgerichtet.



Gesundheitskompetenz

Grundprinzipien der Patienten-zentrierten Kommunikation

- **Wahrheitsgemäß und einfühlsam Informationen mitteilen**
- **Wissenschaftliche evidenzbasierte Erkenntnisse vermitteln in Laiensprache**
- **Kritische Auseinandersetzung mit pseudowissenschaftlichen Empfehlungen**
- **Aktiv Zuhören**
- **Empathie ausdrücken**
- **Eruieren, ob und wie die Patientin / der Patient über ihre / seine Situation informiert werden möchte**
- **Verständliche Sprache mit Vermeidung bzw. Erklärung von Fachbegriffen**
- **Ermutigen, Fragen zu stellen und Gefühle auszudrücken**
- **Eruieren individueller Belastungen, Problemlagen und Nöte**
- **Kontinuierlich Verständnis verbessern durch z. B. Wiederholungen, Pausen, Zusammenfassung, verständliches Informationsmaterial**
- **Zu Selbstbestimmung und eigenen Aktivitäten (“Empowerment“) motivieren**
- **Hoffnung auf Heilung und Linderung geben**
- **Weiterführende Hilfen anbieten (z. B. Psychoonkologie, Selbsthilfe)**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Gesundheitskompetenz

Evidenzbasierte Informationen

Evidenzbasierte Informationen im Gesundheitswesen sollen genutzt werden, um Patientinnen und Patienten ihre Fragen verständlich zu beantworten. Sie stützen sich auf den aktuellen Stand des Wissens und sind frei von Beeinflussung:

Anforderung an evidenzbasierte Gesundheitsinformationen als Abgrenzung zu pseudowissenschaftlichen Empfehlungen:

- Die Informationen zu Leistungen oder Produkten, dürfen weder direkt noch indirekt der Vermarktung dienen.
- Die systematische Recherche entspricht der für die Zielgruppe relevanten Fragestellungen.
- Die Auswahl der für die Fragestellung geeigneten Evidenz ist begründet.
- Es liegt eine unverzerrte Darstellung der für die Patientinnen / Patienten relevanten Ergebnisse (z. B. Nebenwirkungen, Mortalität, Beschwerden, Komplikationen, gesundheitsbezogene QoL) vor.
- Die Darstellung von Unsicherheiten ist inhaltliche und sprachlich angemessen.
- Die Darstellung von Ergebnissen ist von der Ableitung von Empfehlungen klar getrennt.
- Berücksichtigung der aktuellen Evidenz zur Kommunikation von Zahlen, Risikoangaben und Wahrscheinlichkeiten.
- für die Entscheidung ausreichend Zeit zur Verfügung stehen.
- Die Möglichkeit, dass die Maßnahme abgelehnt wird, darf kein Grund sein, die Information vorzuenthalten.

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gesundheitskompetenz

Kommunikation

Eine nicht-direktive und evidenzbasierte Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation, die sich an den aktuellen Bedürfnissen, Werten, Problemen, Ressourcen und Präferenzen der Patientinnen/Patienten orientiert, hat günstige Auswirkungen:

Oxford

LoE

- **Reduktion von Ängsten** **2b**
- **Erhöhtes Vertrauen zum behandelnden Onkologen** **2b**
- **Erhöhte Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten** **2a**
- **Verbesserte Therapieadhärenz** **2a**
- **Verbesserte Entscheidungsfindung** **2a**
- **Reduktion von psychischen Beschwerden** **2a**

Gesundheitskompetenz

Kommunikationstraining

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

LoE

AGO

Die Teilnahme an qualifizierten Trainingsmaßnahmen können zur Förderung kommunikativer Kompetenzen beitragen.

+

Kommunikationstraining von Ärzt:innen kann u. a.

- **das Einfühlungsvermögen verbessern** **2a**
- **die Kommunikationskompetenzen erweitern** **2a**
- **die Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten erhöhen** **2b**
- **die Informationsübermittlung verbessern** **2b**

Informierte Entscheidungsfindung



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Eine informierte Entscheidung liegt dann vor, wenn ein Individuum
(Nutzer)

- die angesprochene Krankheit versteht und
- erfasst, was die ärztliche Leistung umfasst
- einschließlich des Nutzens, der Risiken, Einschränkungen, Alternativen und Unsicherheiten;
- seine Präferenzen bedacht hat und
- die Entscheidung im Einklang mit diesen fällt,
- der Meinung ist, im gewünschten Maß an der Entscheidung beteiligt gewesen zu sein und
- die Entscheidung freiwillig und mit dem höchsten Maß an persönlicher Autonomie getroffen hat.

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gesundheitskompetenz

Shared Decision Making – partizipative Entscheidungsfindung

Oxford

LoE GR AGO

- | | LoE | GR | AGO |
|--|-----------|----------|----------|
| <ul style="list-style-type: none"> Patientinnen / Patienten wünschen frühzeitig und aktiv in Entscheidungen einbezogen zu werden, offene Gespräche zu Prognose, Behandlungsoptionen und Lebensqualität | 1b | A | |
| <ul style="list-style-type: none"> Ärztinnen / Ärzte sollen Patientinnen / Patienten motivieren, Fragen zu stellen, Klärung zu verlangen, Emotionen auszudrücken, Meinungen und Präferenzen zu äußern | 3b | C | + |
| <ul style="list-style-type: none"> Aktive Einbeziehung von Betreuungs-/Vertrauenspersonen (“caregivers”) | 4 | C | + |

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Shared Decision – Meta-Analyse der Häufigkeit und von beeinflussenden Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Methoden:

- 8 Datenbanken zu Studien über die Präferenz von Brustkrebspatientinnen bei der chirurgischen Entscheidungskontrolle und der gemeinsamen Entscheidungsfindung
- Es wurde eine Meta-Analyse zur Häufigkeit der bevorzugten und tatsächlichen gemeinsamen Entscheidungsfindung und der Entscheidungskongruenz durchgeführt (deskriptive Analyse).
- Vierzehn Originalstudien wurden eingeschlossen.

Ergebnisse:

- gepoolte Gesamthäufigkeit der bevorzugten gemeinsamen Entscheidungsfindung: 48,1% (95%CI 33,5%, 62,6%)
- tatsächliche gemeinsame Entscheidungsfindung: 38,1% (95%CI 33,9%, 42,2%)
- die gepoolte Häufigkeit der Übereinstimmung zwischen dem bevorzugten und dem tatsächlichen Entscheidungsstil betrug 61,7 % (95 %CI 54,6 %, 68,8 %).

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zeigten, dass zu den Einflussfaktoren der gemeinsamen Entscheidungsfindung individuelle Faktoren, Faktoren der Kommunikation zwischen Chirurg und Patient sowie Faktoren des Gesundheitssystems gehören.

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Entscheidungshilfen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adressieren vielfältige präventive, diagnostische und therapeutische Anwendungsbereiche.

Sie werden als Broschüren, Entscheidungstabeln, Videos oder Computerprogramme angeboten.

Charakteristischerweise enthalten sie Informationen zu Vor- und Nachteilen verfügbarer Optionen sowie Anleitungen zur individualisierten Entscheidungsfindung.

Entscheidungshilfen werden einzeln oder als Komponenten strukturierter Beratung oder Schulung eingesetzt.

Mindestqualitätsstandards sind Evidenzbasierung, Vollständigkeit, Unverzerrtheit und Verständlichkeit.

Medizinische Entscheidungshilfen ersetzen keinen ärztlichen Rat.

Gesundheitskompetenz

Entscheidungshilfen für Patientinnen / Patienten

Oxford

LoE

AGO

+

Einsatz von Entscheidungshilfen in der Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation

Dadurch wird:

- | | |
|---|----|
| ▪ das Wissen über Behandlungsoptionen verbessert | 1a |
| ▪ der Entscheidungskonflikt verringert | 1a |
| ▪ der Informationsgehalt erhöht | 1a |
| ▪ die Klarheit für persönliche Werte erhöht | 1a |
| ▪ eine aktivere Rolle bei der Entscheidungsfindung übernommen | 2b |
| ▪ das eigene Risiko besser erkannt | 2b |
| ▪ die Zufriedenheit der Patientin/des Patienten über die eigene Entscheidung verbessert | 3a |

Gesundheitskompetenz

Entscheidungscoaching

Oxford		
LoE	GR	AGO

+

Der Einsatz von Entscheidungscoaching durch Gesundheitsexperten und –expertinnen, basierend auf evidenzbasierten Patienten-/Patientinneninformationen, kann den Entscheidungsprozess von Patienten/Patientinnen verbessern.

Ein solches Entscheidungscoaching kann

- **den Grad der Informiertheit von Patientinnen erhöhen**
- **die aktive Rolle von Patientinnen im Rahmen des Entscheidungsfindungsprozesses unterstützen.**

2a B

2b B

Einsatz von eHealth (DiGA)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Anwendung von DiGA zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach einer Brustkrebstherapie***
- **Anwendung von PROs zur verbesserten Erhebung von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Lebensqualität**








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

* Siehe aktueller DiGA-Status, verschreibbar

Therapiealgorithmen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Version 2021-2023:**
Schneeweiss / Bauerfeind / Fehm / Müller / Thill / Thomssen / Witzel / Wöckel / Janni
- **Version 2024:**
Schneeweiss / Müller mit der AGO Kommission Mamma
- **Format-Legende:**
 -  Definitionen, Merkmale, Parameter
 -  Therapiempfehlungen mit dem Empfehlungsgrad AGO+ oder AGO++
 -  Therapie mit dem Empfehlungsgrad AGO+/- (Einzelfallentscheidung)
 -  Empfohlener Weg mit dem Empfehlungsgrad AGO+ oder AGO++
 -  Kreuzung ohne Übergang
 -  Weg als Einzelfallentscheidung (Empfehlungsgrad AGO+/-)
 -  Pfeil zeigt auf nächste Therapieoption
 - **AGO++** AGO Empfehlungsgrad für diesen Weg

Inhaltsverzeichnis

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

■ Frühes Mammakarzinom

- Therapie beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom: Strategien
- Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom
- Therapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom
- Axilläre Interventionen bei neoadjuvanter Chemotherapie (NACT)
- Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause
- Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Postmenopause

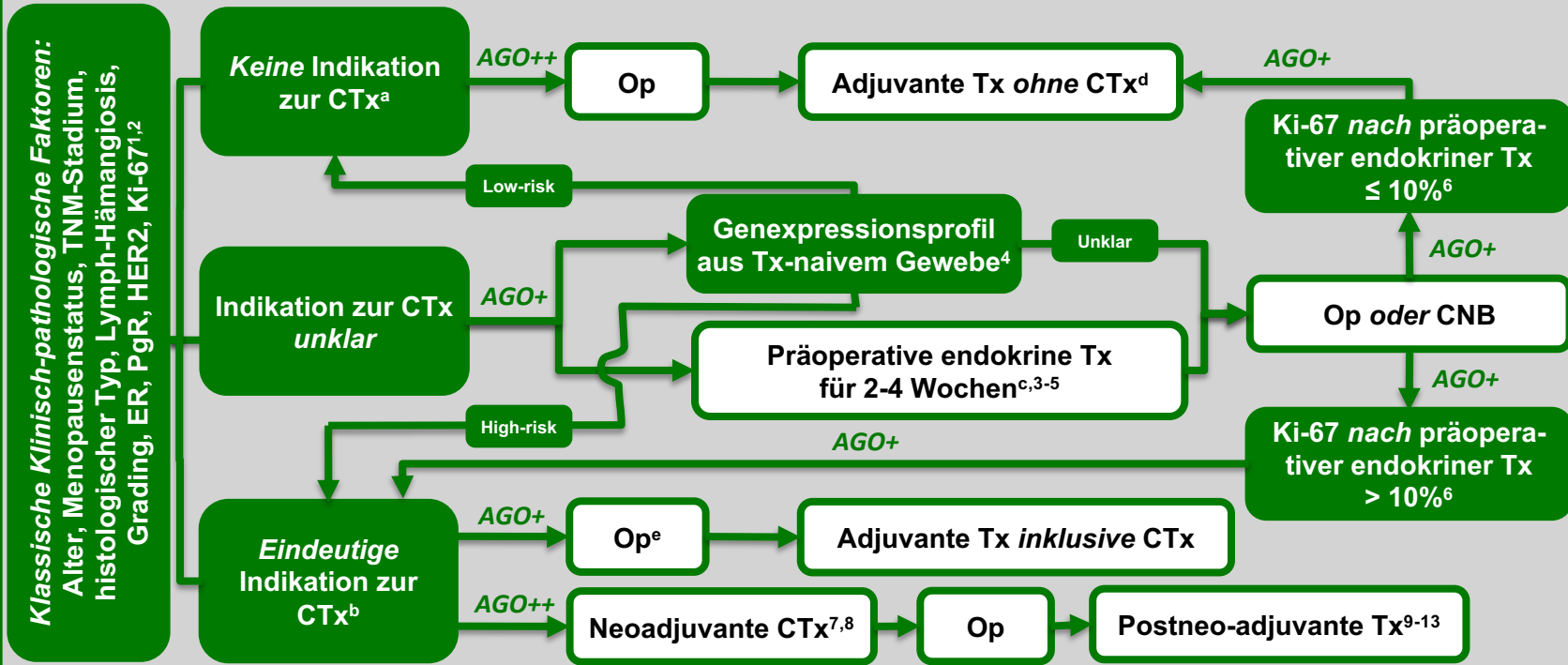
■ Metastasiertes Mammakarzinom

- HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien
- HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Endokrin-basierte Erstlinientherapie
- HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom: 1st-3rd-line
- Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom

Therapie beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom: Strategien

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

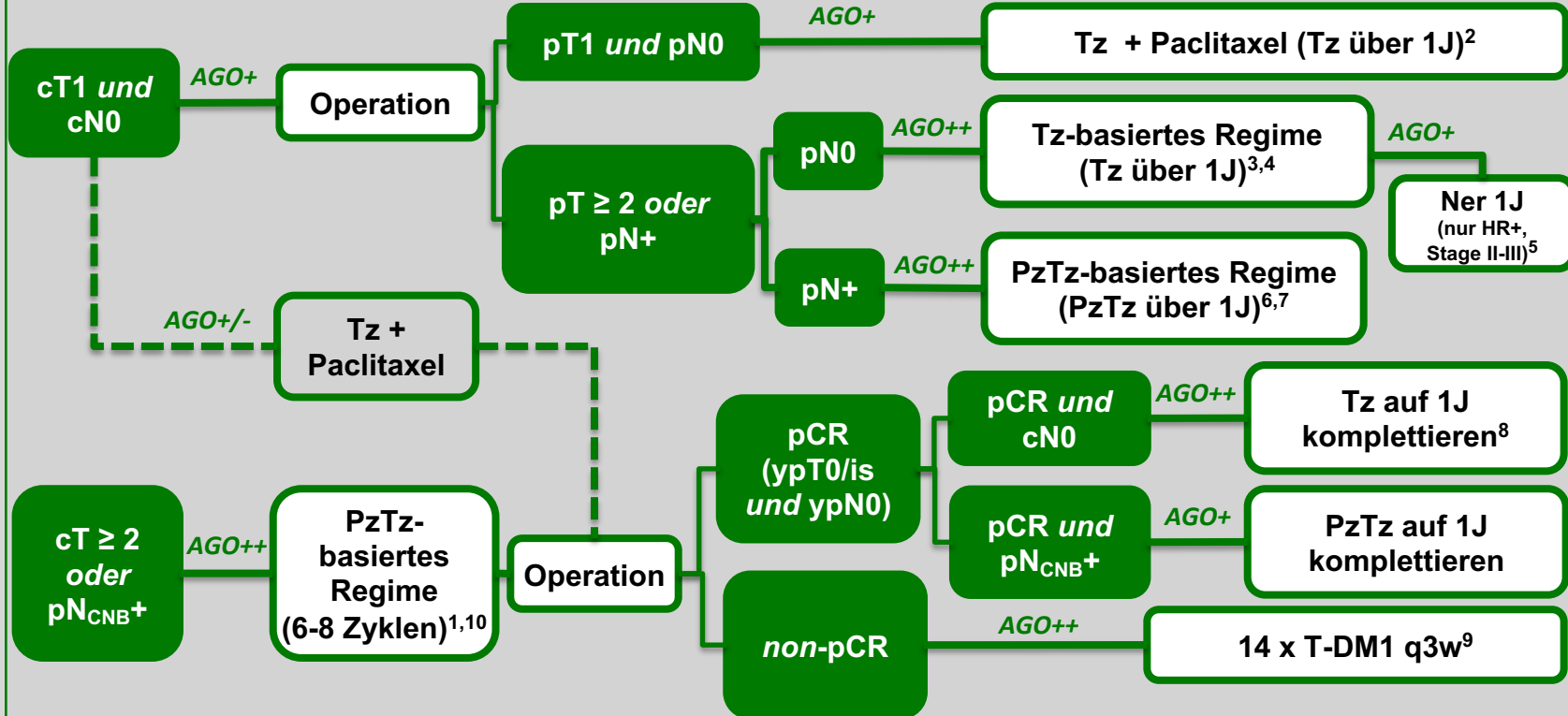
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); CTx, Chemotherapie; ER, Östrogen-Rezeptor; PgR, Progesteron-Rezeptor; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; Op, Operation; Tx, Therapie; ^az.B. ScT1c cN0-1 G1-2 Ki-67 ≤ 5% *oder* –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil low-risk; ^bz.B. primär inoperabler Tumor *oder* ≥ 4 klinisch befallene axilläre Lymphknoten *oder* G3 und Ki-67 ≥ 35% *oder* –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil high-risk; ^cendokrine Standardtherapie; ^dsofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^esofern noch nicht erfolgt.

Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom

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

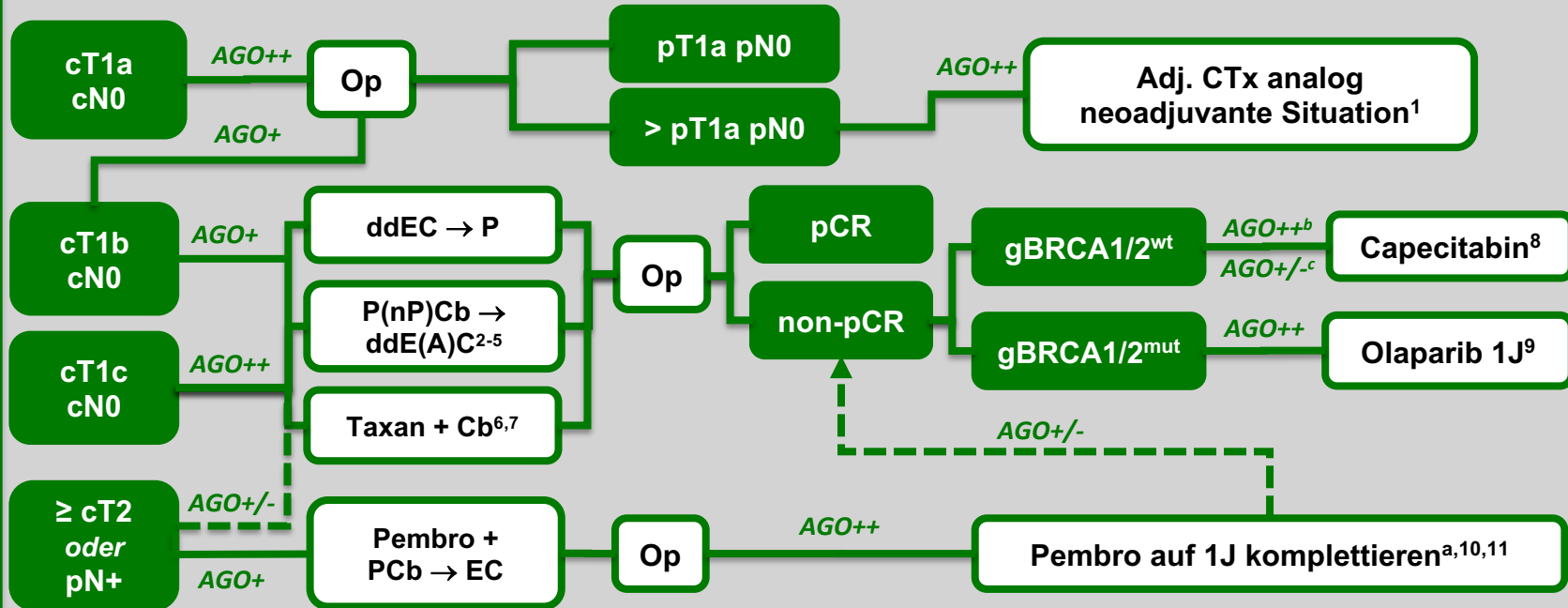
Guidelines Breast
Version 2024.1D



CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); J, Jahr; Ner, Neratinib; pCR, pathologische Komplettremission; Pz, Pertuzumab; q3w, alle 3 Wochen; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; Tz, Trastuzumab; bei Hormonrezeptor-positiv adjuvante endokrine Therapie.

Therapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2024.1D



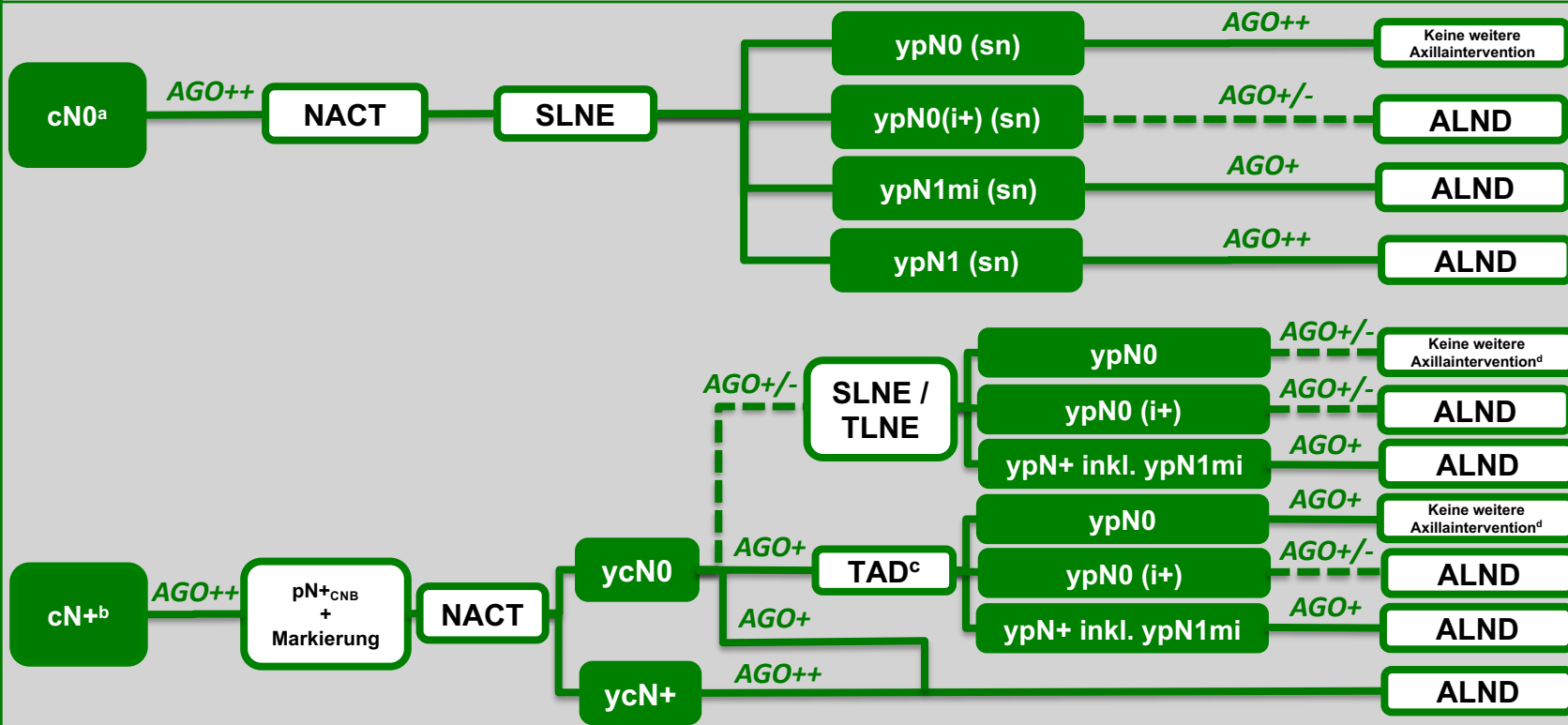
www.ago-online.de

A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; J, Jahr; mut, mutiert; nP, nab-Paclitaxel; Op, Operation; Pembro, Pembrolizumab; P, Paclitaxel; wt, wild type; ^a sofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde; ^b nach A/T-haltiger Chemotherapie; ^c nach Chemotherapie mit Platin und/oder Pembrolizumab.

Axilläre Interventionen bei neoadjuvanter Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



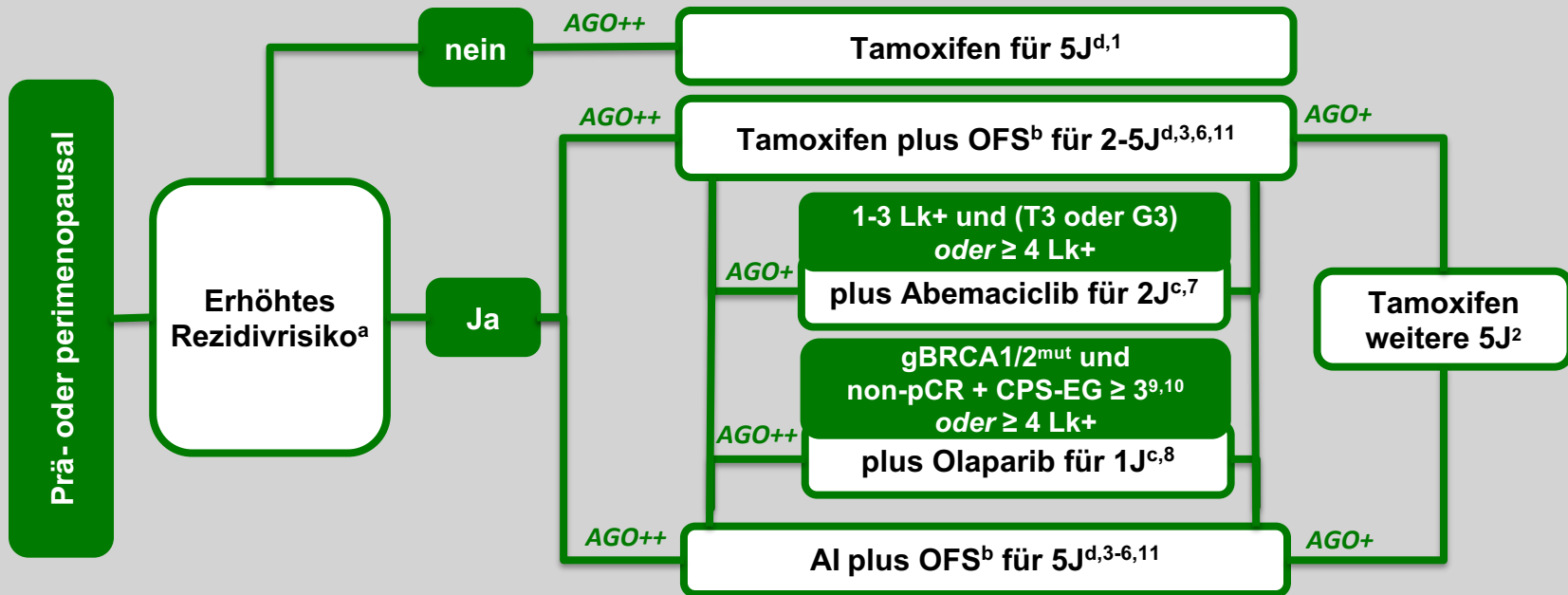
ALND, axilläre Lymphknotendissektion; CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); i+, Tumorzellansammlung (≤0,2mm); mi, Mikrometastase (≤2mm); NACT, neoadjuvante Chemotherapie; sn, sentinel node; SLNE, Sentinel-Lymphknoten-Exzision; TAD, targeted axillary dissection (SLNE + TLNE); TLNE, targeted lymph node excision; ^aStudienbeteiligung an EUBREAST-01 empfohlen; ^bStudienbeteiligung an AXSANA empfohlen; ^cTAD bei 1-3 suspekten LK vor NACT: AGO+, bei ≥ 4 suspekten LK vor NACT: AGO+/-; ^dZum Vorgehen Strahlentherapie siehe strahlentherapeutische Empfehlungen.

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



AI, Aromataseinhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; gBRCA^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; J, Jahre; Lk, Lymphknoten; OFS, ovarian function suppression; pCR, pathologische Komplettremission; ^aDie Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für ein höheres Rezidivrisiko; ^bOFS bei erhaltener Ovarialfunktion bzw. Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten nach Chemotherapie-induzierter Ovarialinsuffizienz; ^cnur HER2-negativ; ^dUnterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie nach 18 Monaten für max. 2 Jahre bei Kinderwunsch ohne Überlebensnachteil mit einem medianen F/U von nur 3,5 Jahren möglich (AGO+).

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Postmenopause

Sicher postmenopausal vor Beginn der adjuvanten Therapie

AGO+

Tam für 5J¹
Senium, niedriges Risiko oder bei Kontraindikationen für AI

EAT diskutieren²

AGO++

Tam für 2-3J gefolgt von AI (gesamt 5J)³
oder
AI für 2-3J gefolgt von Tam (gesamt 5J)³
oder
AI für 5J³

AGO+

1-3 Lk+ und (T3 oder G3)
oder **≥ 4 Lk+**
plus **Abemaciclib für 2J^{c, 5}**

AGO++

gBRCA1/2^{mut} und non-pCR + CPS-EG ≥ 37^{7,8}
oder **≥ 4 Lk+**
plus **Olaparib für 1J^{c, 6}**

AGO+

Nicht-steroidaler AI für 5J³
(invasiv-lobuläre Histologie)

Hohes Rezidivrisiko^a

AGO+

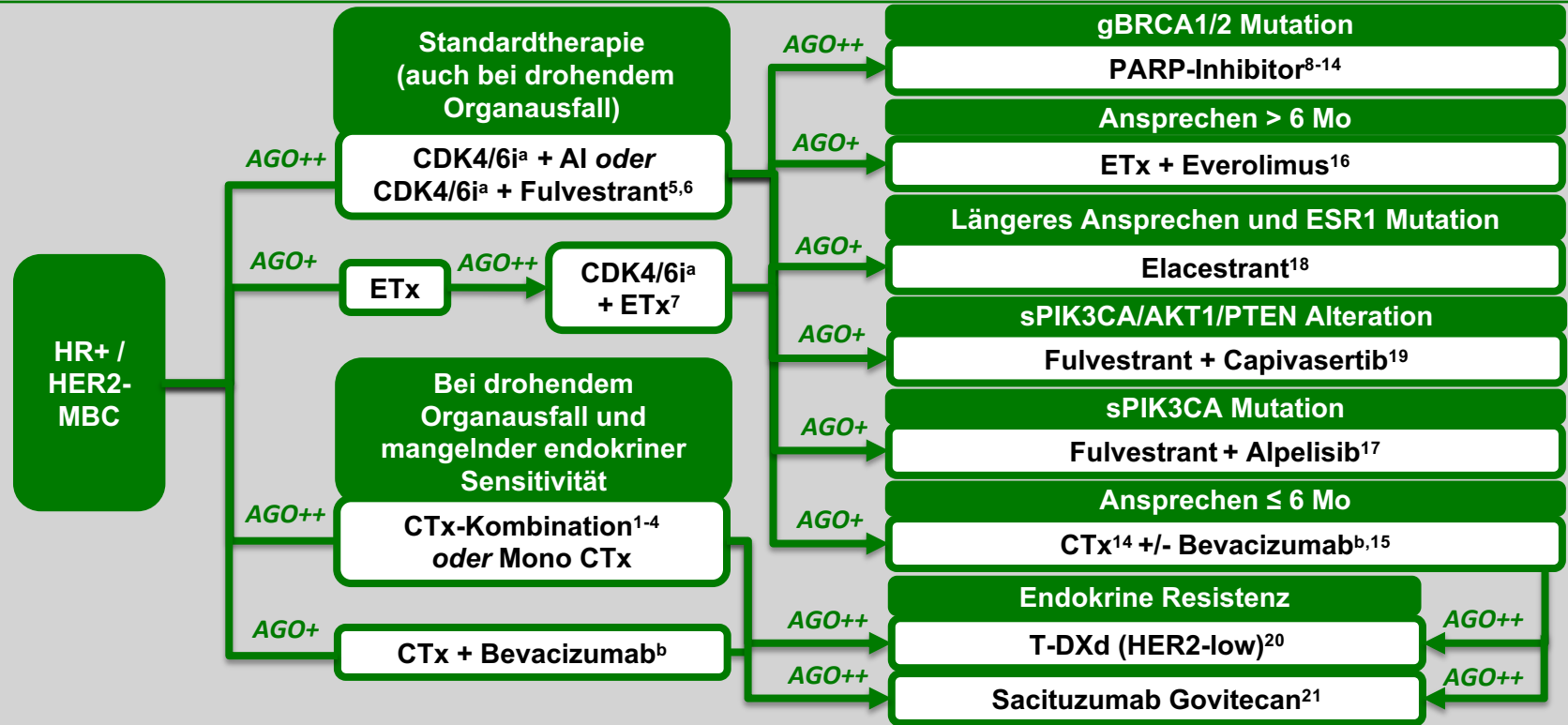
EAT empfehlen bis auf Gesamtherapiedauer 7-8 J^{b,4}

AI, Aromatase-inhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; EAT, erweiterte adjuvante endocrine Therapie; gBRCA1/2^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; J, Jahre; Lk, Lymphknoten; Tam, Tamoxifen; ^aEntscheidungskriterien können sein: Z. n. Chemotherapie (höheres Risiko), positiver Lymphknotenstatus, T2/T3 Tumoren, hohes Rückfallrisiko nach immunohistochemischen Kriterien oder Multigen-Assays, erhöhter CTS5-Score; ^bkein Einfluss auf das Gesamtüberleben; ^cnur HER2-negative.

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

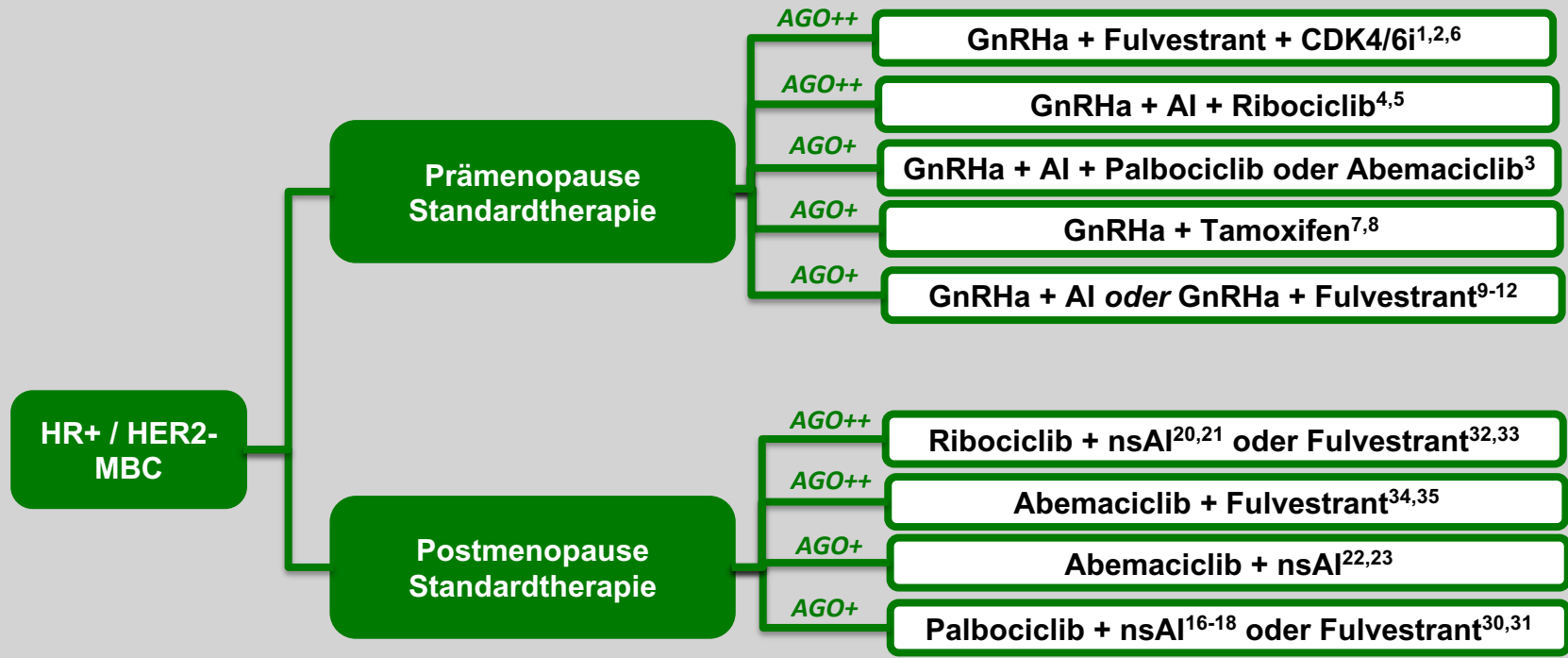


AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2-Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA Mutation, somatischer PIK3CA-Mutation; sPIK3CA/AKT1/PTEN Alteration, somatische PIK3CA/AKT1/PTEN Alteration; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; ^ain Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^bBevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin.

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Endokrin-basierte Erstlinientherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

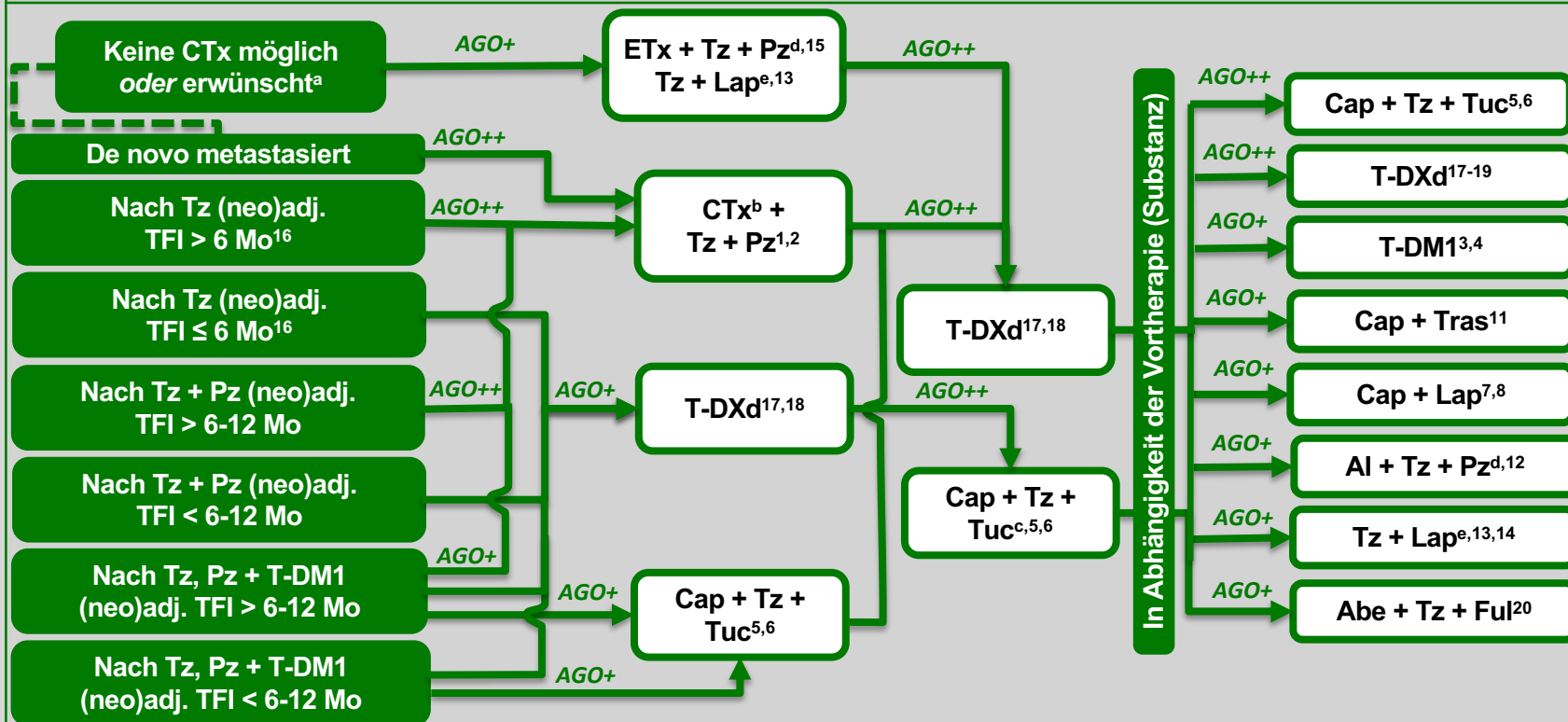


AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6-Inhibitor; GnRHa, GnRH Agonist; HER2, humaner epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; ; ns, nicht-steroidal; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; TFI, Therapie-freies Intervall.

HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom: 1st-3rd-line

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

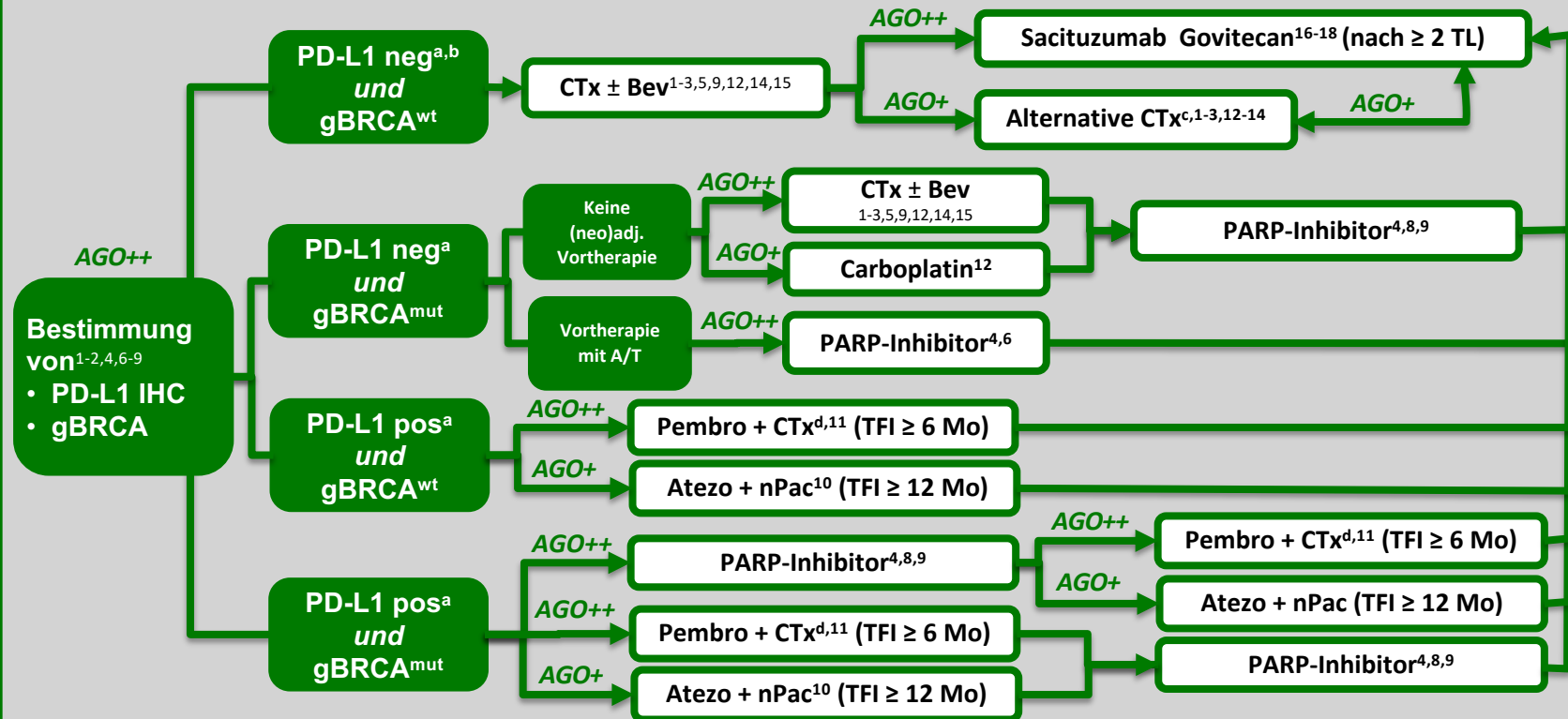
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Abe, Abemaciclib; AI, Aromatasehemmer; Cap, Capecitabin; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; Ful, Fulvestrant; HER2, humaner epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; Lap, Lapatinib; Mo, Monate; Pz, Pertuzumab; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; TFI, treatment-free interval; Tuc, Tucatinib; Tz, Trastuzumab; ^akein Überlebensvorteil, CTx in Erwägung ziehen; ^bDocetaxel (++) , Paclitaxel (++) , nab-Paclitaxel (+), Vinorelbine (+, nur sekundär metastasiert); ^cnur nach T-DM1; ^dnur HR pos; ^enur HR neg.

Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

A, Anthrazyklin; Atezo, Atezolizumab; Bev, Bevacizumab; CTx, Chemotherapie; gBRCA, BRCA Keimbahnstatus; IHC, Immunhistochemie; Mo, Monate; mut, mutiert; neg, negativ; nPac, nab-Paclitaxel; Pembro, Pembrolizumab; PD-L1, programmed cell death ligand 1; pos, positiv; T, Taxan; TFI, Therapie-freies Intervall; wt, wild type; TL, Therapielinie; ^aPembro: CPS < 10 (neg) oder CPS ≥ 10 (pos), Atezo: IC < 1% (neg), IC ≥ 1% (pos); ^bPD-L1 pos mit einem TFI < 6-12 Mo; ^cEinsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime; ^dnPac, Pac oder Carboplatin+Gemcitabin.