

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 | ++ |
| ▪ <u>Farbstoffblau (keine Studiendaten in der Schwangerschaft)</u> | 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

- **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 |
| ▪ Immunhistologie: ER, PR, HER2, Ki-67, GATA3 | 5 | D | ++ |
| ▪ Immunhistochemie (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 | ++ |
| ▪ Genexpressionsprofile zur Bestimmung des Primarius (z. B. CUPprint, Pathwork, TOT, CancerTYPE) | 2c | B | +/- |
| ▪ NGS, Epigenetik zur Bestimmung des Primarius (Panel-Sequenzierung, z. B. EPICup) | 2c | B | +/- |
| ▪ 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 |
| ▪ Biopsische 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

- **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



Borderline und maligner Phylloides tumor - Operative 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

- | | | | |
|--|---|---|----|
| ■ Fibroepitheliale Läsionen, mit einer Größe von > 3 cm oder schnellem Wachstum sollen (unabhängig vom Befund der Stanzbiopsie) exzidiert werden | 5 | D | ++ |
| ■ Bei unklarem oder auf PT verdächtigem Befund der Stanzbiopsie, soll eine Exzision mit läsionsfreien Rändern durchgeführt werden | 5 | D | ++ |
| ■ SLNE / Axilladisektion (wenn klinisch unauffällig) | 4 | C | -- |
| ■ Therapie des Lokalrezidivs | | | |
| ■ 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

■ BEO, R0-Resektion

- Borderline PT: nein
- Maligner PT: ja (unabhängig von der Größe der Läsion)

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

■ Mastektomie, R0-Resektion

- Borderline PT: nein
- Maligner PT: < 5 cm: nein
- Maligner PT: ≥ 5 cm: wenn besonders aggressiver Tu

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

■ Mastektomie, R1-Resektion

- Borderline PT: nein
- Maligner PT: ja (unabhängig von der Größe der Läsion)

| | | |
|----|---|---|
| 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

Borderline und maligner Phylloidestumor - Systemische adjuvante Therapie -



| | 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 -



© 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

- **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 -

Oxford

| | LoE | GR | AGO |
|---|-----|----|-----|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Operation mit weiten freien Tumorrändern, i.d.R. Mastektomie <ul style="list-style-type: none"> ■ Brusterhaltende Therapie | 2b | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ SLNE oder axilläre Dissektion im Falle cN0 | 3a | C | - |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Adjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin / Taxan-basiert) | 4 | C | +/- |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Adjuvante Radiotherapie, wenn high risk (Größe > 5 cm, R1) | 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%**



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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 |
|-----|----|-----|
|-----|----|-----|

| | | |
|---|---|-----|
| 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

