

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs:

Spezielle Situationen

- **Versionen 2005–2020:**

Dall / Ditsch / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber / Göhring /
Harbeck / Huober / Janni / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lück / Lux / Maass /
Mundhenke / Müller / Oberhoff / Rody / Scharl / Schneeweiss / Schütz /
Sinn / Solomayer / Stickeler / Thomssen

- **Version 2021:**

Gluz / Sinn

Brustkrebs:

Spezielle Situationen

- „Junge“ Patientin
- Brustkrebs in der Schwangerschaft und Stillzeit
- „Ältere“ Patientin
- Mammakarzinom des Mannes
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Okkultes Karzinom CUP („Cancer of Unknown Primary“)
- Morbus Paget
- Maligner und Borderline Phylloides-Tumor
- Angiosarkome
- Brust-Implantat assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)
- Metaplastisches Karzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 40 Jahre

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Meist ungünstige Tumorbiologie mit schlechter Prognose	2a	B	
■ Lokaltherapie altersunabhängig	2b	B	+
■ Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie (siehe Therapiekapitel)	1b	A	++
■ 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 der Schwangerschaft*

– Diagnostik und OP –

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Diagnostik wie außerhalb der Schwangerschaft
(keine grundsätzliche MRT-Indikation)
- Staging: wenn indiziert (Knochenszintigraphie nach
Entbindung)
- Ganzkörper MRT ohne Kontrastmittel
- OP wie bei Nicht-Schwangeren
- Sentinel-Node Biopsie (nur Technetium)
- SLNE im 1. Trimester
 - Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Stillzeit); Stillen sollte
für 24 Stunden vermieden werden
 - Farbstoffblau (keine Studiendaten in der Schwangerschaft)

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

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs in der Schwangerschaft

– (Neo-)adjuvante Therapie –

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Bestrahlung während der Schwangerschaft**
- **(Neo-)adjuvante Chemotherapie ab dem zweiten Trimenon (Indikation wie bei Nicht-Schwangeren)**
 - Antrazykline: AC, EC
 - Taxane
 - Platinsalze (Carboplatin, Cisplatin)
 - MTX (e.g. CMF)
- **Endokrine Therapie**
- **Anti-HER2-Therapie**
- **Bisphosphonate, Denosumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	-
		++
2b	B	++
2b	B	+
4	C	+/-
4	D	--
4	D	--
3a	C	--
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 der Schwangerschaft*

– Entbindung und Stillen –

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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 müssen, kann Stillen evtl. kontraindiziert sein (cave: Toxizität !)**

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

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs und Schwangerschaft*

– Familienplanung –

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.
- Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.
- Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.
- Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.

Oxford

LoE GR AGO

5 D ++

5 D ++

5 D ++

5 D ++

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs während Schwangerschaft*

– Prognose –

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Oxford
LoE

- **Mammakarzinom während Schwangerschaft / Stillzeit**
 - Prognose wird nicht verschlechtert, wenn korrekte Behandlung
- **Schwangerschaft / Laktation nach Mammakarzinom**
 - Prognose wird nicht verschlechtert

3a

3a

Geriatrische Einschätzung

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Spezifische Algorithmen nicht existent**
- **Toleranz gegenüber onkologischen Behandlungen variiert erheblich („funktionelle Reserve“)**
- **Zur umfassenden geriatrischen Einschätzung (CGA) gehört die multidisziplinäre Auswertung der Prädiktoren für Morbidität und Mortalität älterer Menschen**
 - **Physische, mentale und psychosoziale Gesundheit**
 - **Basisaktivitäten des täglichen Lebens (Ankleiden, Körperpflege, Zubereiten des täglichen Essens, Medikamenteneinnahme, etc.)**
 - **Lebensumstände, soziales Netz, Verfügbarkeit von Hilfsdienstleistungen**
- **Einschätzungsinstrumente:**
 - **Charlson Comorbidity Index (breit eingesetzt; verlässliche Prädiktion über 10 Jahre)**
 - **12 Prognosefaktoren zur Abschätzung des 4-Jahre-Sterberisikos**
 - **Kurze Screening-Tests (eher zur qualitativen Bewertung geeignet)**
 - **IADL (IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale), G-8 Screening tool**

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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes	2b	B	++
■ Leitliniengerechte Behandlung	2a	C	++
■ Operation wie bei „jüngeren“ Patientinnen	2b	B	++
■ Hormontherapie (endokrin-sensibles Ca.)	1a	A	++
■ Chemotherapie (Standard Regime)			
■ < 70 Jahre	1a	A	+
■ > 70 Jahre	2a	C	+
■ Radiotherapie	1a	A	+
■ Verzicht auf Radiotherapie bei „low risk“, wenn eine endokrine Therapie geplant ist	1b	B	+
■ Trastuzumab	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 2021.1D

- **Reduzierte Standardtherapie**
- **Therapieoptionen abgeleitet aus Studien mit älteren Patientinnen:**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	++
2b	C	+
2b	B	+
1b	B	++
2b	B	+
2b	C	+

- Keine Brustoperation (endokrine Therapieoption 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

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen

- Mammographie
- Ultraschall

■ Standard-Op: Mastektomie

- BET (Tumor-Brust-Relation!)
- Sentinel-Node Biopsie (SLNE)

■ Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)

■ Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter / Verwandte betroffen

■ Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der DKG e.V.

Oxford

LoE GR AGO

4	C	+
3b	C	+/-
2b	B	++
4	C	++*
4	C	+
2b	B	+
4	C	+
2b	B	++
GCP		++

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Mammakarzinom des Mannes: Prognosefaktoren

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Nodalstatus**
- **Alter**
- **Tumorgröße**
- **ER/PR Expression**
- **Ki-67 Expression**
- **Grading**
- **Genomische Signaturen (z.B. OncotypeDx)**

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 2021.1D

- **Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen**
- **HER2 zielgerichtete Therapie (falls HER2 pos.)**
- **Endokrine Therapie bei HR pos.**
 - Tamoxifen
 - Aromataseinhibitoren (adjuvant)
 - Aromataseinhibitoren (metastasiert)
 - GnRHa + AI (metastasiert)
 - Fulvestrant (metastasiert)
 - CDK4/6i (in Kombinationstherapie) *
- **Palliative Chemotherapie wie bei Frauen**

Oxford

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

2a	B	++
5	D	++
4	D	++
2b	B	++
2b	B	-
4	C	+/-
4	C	+
4	C	+/-
2b	B	+
4	C	++

* Studienteilnahme empfohlen

Benefit from Trimodal Treatment in Inflammatory Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Median survival probability		
Trimodal therapy	72 months	p<0.05
Surgery alone	26 months	
Overall survival-probability (OS)	10 years-OS	5 years-OS
Trimodal therapy	55.4%	37.3%
Surgery & chemotherapy	42.9%	28.5%
Surgery & radiotherapy	40.7%	23.5%
Surgery alone		16.5%
Multivariate analysis of OS	Hazard Ratio	95% CI
Surgery & chemotherapy & RT (trimodal therapy)	1.00	-
Surgery & chemotherapy	1.64	1.46 to 1.84
Surgery & radiotherapy	1.47	0.96 to 2.24
Surgery alone	2.28	1.80 to 2.89

Rueth et al. J Clin Oncol 2014; 32:2018–2024

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	5yr- OS	
pCR	77%	p<0.0001
Non-pCR	54%	
TN-IBC	37%	p<0.0001
other biologic subtypes (HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+)	60%	

- N=8.550
- On multivariable analysis, TNBC, positive margins, and not receiving either chemotherapy, hormonal therapy or radiotherapy were independently associated with poor 5-year survival ($p < 0.0001$).

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	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	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	+/-
■ Sentinel-Node-Biopsie	3b	C	-
■ Radiotherapie der Brustwand	2c	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 2021.1D

- **Incidence: < 1% of metastatic axillary disease**
- **In > 95% occult breast cancer, < 5% other primary**
- **Immunhistology**
 - ER-positive: 55%
 - HER2 3+: 35%
 - Triple-negative: 38%
- **Nodal status:**
 - 1 - 3 Ln-Met. in 48%
 - > 3 Ln-Met in 52%
- **Outcome similar compared to breast cancer with similar tumor biology and tumor stage**

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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammadiagnostik inkl. Mamma-MRT	3	B	++
■ Ausschluss eines kontralateralen Tumors	3	B	++
■ Ausschluss eines anderen Primarius insbes. bei TNBC (Haut, weibl. Genitaltrakt, Lunge, Schilddrüse, Magen, NEC)	5	D	++
■ Staging (insbes. Thorax, Abdomen, Becken, ggf. auch Schilddrüsen-Sonographie, HNO-Untersuchung)	3	B	++
■ PET/ PET-CT	3b	B	+

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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Immunhistologie: ER, PR, HER2, GATA3 (ggf. auch Ck5/6, Ck7, Ck20, SOX-10, PAX-8, TTF1, u.a.)	5	D	++
■ Ausschluss anderer Primärtumoren bei TNBC oder ungewöhnlicher Histologie, z. B. Lunge, weibl. Genitaltrakt, Kopf-Hals-Tumoren, neuroendokrine Ca	5	D	++
■ Genexpressionsprofile zur Bestimmung des Primarius (z.B. CUPprint, Pathwork, TOT, Theros CTID)	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 2021.1D

- **Axilladisektion**
- **Mastektomie bei unauffälligem MRT**
- **Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie**
- **Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT**
- **Bestrahlung der regionären LK**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
3a	C	--
5	D	++
2c	B	+
3b	B	+

Paget's Disease of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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

Diagnostik

- Stanzbioptische histologische Sicherung
- Mammographie, Mammasonographie
- Mamma-MR (falls andere Bildgebung nicht aussagekräftig)
- Immunhistologie (ER, PR, HER2, Ck7) zur Abgrenzung benigner und HER2-negativer Befunde

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
4	D	++
4	C	+
5	D	++

Morbus Paget der Mamille Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Morbus Paget mit Mamma-Tumor (invasives MaCa, DCIS)			
■ Therapie entsprechend Standards der Grunderkrankung	5	D	++
■ Operation mit R0 Resektion	1c	B	++
■ Isolierter Morbus Paget des NAC:			
■ R0-Resektion inkl. NAC	1c	B	++
■ keine adjuvante Bestrahlung bei R0	4	D	++
■ Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)	2b	B	--

Borderline and Malignant Phyllodes Tumor

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- 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 2021.1D

■ 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%

10y OS: 86–90% (range: 57–100%) depending on subtype and unfavorable histological criteria

Borderline und maligner Phylloides tumor - Diagnostik -

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Mammographie / Mamma-Ultraschall (MG / MS)
- Stanzbiopsische Diagnostik, Dignitätsbeurteilung am Resektat
- Mamma-MRT
- Staging nur beim malignen PT (CT Thorax, Knochen)

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

Borderline und maligner Phylloides tumor - Operative Therapie -

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Borderline-/ maligner Phylloides tumor**
Komplettresektion mit ausreichendem und mind. > 1mm breitem Randsaum
- **SLNE / Axilladisektion**
- **Therapie des Lokalrezidivs**
 - **R0-Resektion oder einfache Mastektomie**

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

Systematic Reviews (2016 – 2021)

Rosenberger LH, et al. J Clin Oncol 39: 178-189, 2021. PMID 33301374	Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines.	Local recurrence (all PT grades) was not reduced with wider negative margin width (≤ 2 mm v. > 2 mm); or final margin status (positive v negative).
Thind A, et al. Ann R Coll Surg Engl. 102(3):165- 173, 2020. PMID 31918563	Surgical margins for borderline and malignant phyllodes tumours. (10 studies, 456 cases, 1990 – 2019).	No statistically significant difference between <1 cm and ≥ 1 cm margins in terms of local recurrence rates or distant metastasis.
Lu Y, et al. Ann Surg Oncol. 90:342–13, 2019. PMID 30617873.	Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta- analysis. (54 studies, 9234 cases, 1995 – 2018).	A positive margin and BCS both were significantly correlated with a higher LR risk for malignant PTs but not for benign and borderline PTs.
Tan BY, et al. Histo- pathology. 2016;68(1):5- 21. PMID: 26768026	Phyllodes tumours of the breast: a consensus review.	Tumour on ink, or <1 mm, should be considered as a positive margin. Excision with negative margins should be achieved for recurrent and malignant phyllodes tumours.

Borderline und maligner Phylloides tumor - Adjuvante Therapie -

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Adjuvante Radiotherapie (jüngeres Alter, größeres Tumervolumen >5cm, knapper Resektionsrand)

- Lokale Kontrolle
- Effekt aufs krankheitsfreie/Gesamtüberleben

■ Systemische adjuvante Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie)

■ Adjuvante Therapie des Lokalrezidivs

- Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion

■ Fernmetastasen (sehr selten)

- Therapie wie bei Weichteilsarkomen

Oxford		
LoE	GR	AGO
2B	B	+
2B	B	-
4	C	--
4	C	+/-
4	C	++

Sarcomas of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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 2021.1D

- **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**

Primäres Angiosarkom der Brust*

Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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	++

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Primäres Angiosarkom der Brust Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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	+/-

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Behandlung in spezialisierten Zentren empfohlen

Secondary (Radiotherapy-associated) Angiosarcoma of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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%**

Sekundäres Angiosarkom der Brust Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Sekundäre Mastektomie**
- **Adjuvante Chemotherapie
(Anthrazyklin/Taxan-basiert)**
- **Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko
(Größe > 5 cm, R1)**
- **Regionale Hyperthermie (Verbesserung lokale Kontrolle)
plus Chemotherapie und/oder Radiotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-

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 2021.1D

Therapie des Lokalrezidivs:

- R0-Resektion
- Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)

Fernmetastasierung / nicht resektable Tumoren:

- Therapie wie Weichteilsarkome
- Paclitaxel weekly / liposomales Doxorubicin (bei Angiosarkomen)
- Antiangiogene Therapie (z.B. bei Angiosarkom)

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

Brust-Implantat-assoziiertes großzellig-anaplastisches Lymphom (BIA-ALCL)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Etwa 10.000.000 Implantatträgerinnen weltweit
- Selten, 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome, 0,04–0,5% aller malignen Brusterkrankungen
- geschätzte jährliche Inzidenz 0,6–1,2 je 100.000 Frauen mit Implantaten (medianes Patientenalter 54 J.)
- 1:3.000-30.000 bei Frauen mit texturierten Implantaten (CAVE: Underreporting!)
- Auftreten überwiegend bei texturierten Implantaten
- 5-Jahres-OAS 89%

- Intervall zur Lymphomdiagnose: 8 Jahre (Median)
- Klinische Präsentation
 - Schwellung und Serom (60%)
 - Tumöröse Raumforderung (17%)
 - Serom und Raumforderung (20%)
 - Axilläre Lymphadenopathie (20%)

- Histologisch: CD30+ / ALK- T-Zell-Lymphom
- Meldepflicht als SAE nach §3 MPSV an das BfArM

BIA-ALCL - Implantatoberflächen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- The cause of BIA-ALCL is not established; however, it has been proposed that lymphomagenesis may be driven by a chronic inflammatory reaction induced by capsule contents or surface. **The risk for BIA-ALCL has been shown to be significantly higher for implants with grade 3 and 4 surfaces.**

Process	Polyurethane foam	Salt Loss (Biocell/Eurosilicone)	Gas Diffusion	Salt Loss (Nagotex)	Imprinting	Smooth/Nano
Surface Area	high	intermediate	intermediate	low	low	minimal
Roughness	high	intermediate	low	low	low	minimal
SURFACE TYPE	4	3	3	2	2	1

BIA-ALCL– Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund (Sensitivität: 84%, Spezifität: 75%))	3a	D	++
▪ Mamma-MRT bei Bestätigung Verdachtsdiagnose	3a	D	++
▪ Staging (Bildgebung, z.B. CT, PET-CT)	3a	D	++
▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom	3a	D	++
▪ Untersuchung von mind. 50ml			
▪ komplette Aufarbeitung			
▪ Flowzytometrie (T-Zell-Klon)			
▪ BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (CD 30+)			
▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden	3a	D	++
▪ Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging			
▪ Dokumentation des Implantates (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer) und Eingabe in Register	5	D	++

BIA-ALCL – Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie einschließlich Tumorentfernung**
- **Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routine-mäßige Sentinel-Node Biospie, keine Axilladisektion**
- **Polychemotherapie (z.B. CHOP) bei extrakapsulärer Tumorausbreitung**
- **Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1**
- **Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
4	D	++
4	D	+
5	D	+/-
5	D	++

TNM Staging of BIA-ALCL (proposed)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	TNM-Kategorie	Definition	Stage	Definition
Tumor extent (cT/pT)	T1	Confined to seroma or a layer on luminal side of capsule	IA	T1 N0 M0
	T2	Early capsule infiltration	TB	T2 N0 M0
	T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule	TC	T3 N0 M0
	T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule	IIA	T4 N0 M0
Regional lymph nodes (cN/pN)	N0	No lymph node involvement	IIB	T1-3 N1 M0
	N1	One regional lymph node positive	III	T4 N1-2 M0
	N2	Multiple regional lymph nodes positive	IV	T any N any M1
Metastasis (cM/pM)	M0	No distant spread		
	M1	Spread to other organs or distant sites		

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

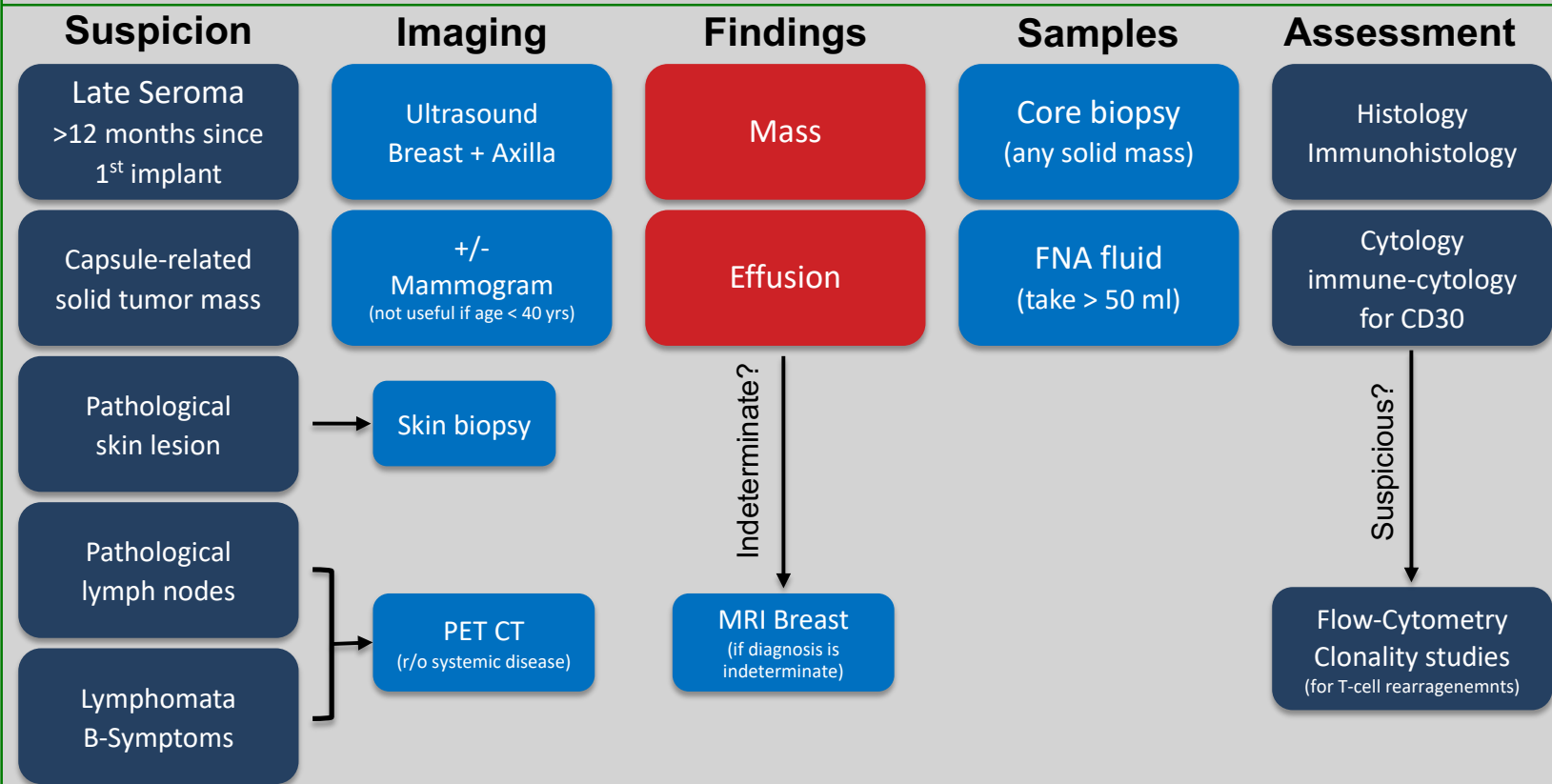
Diagnostic Pathways and Assessment

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



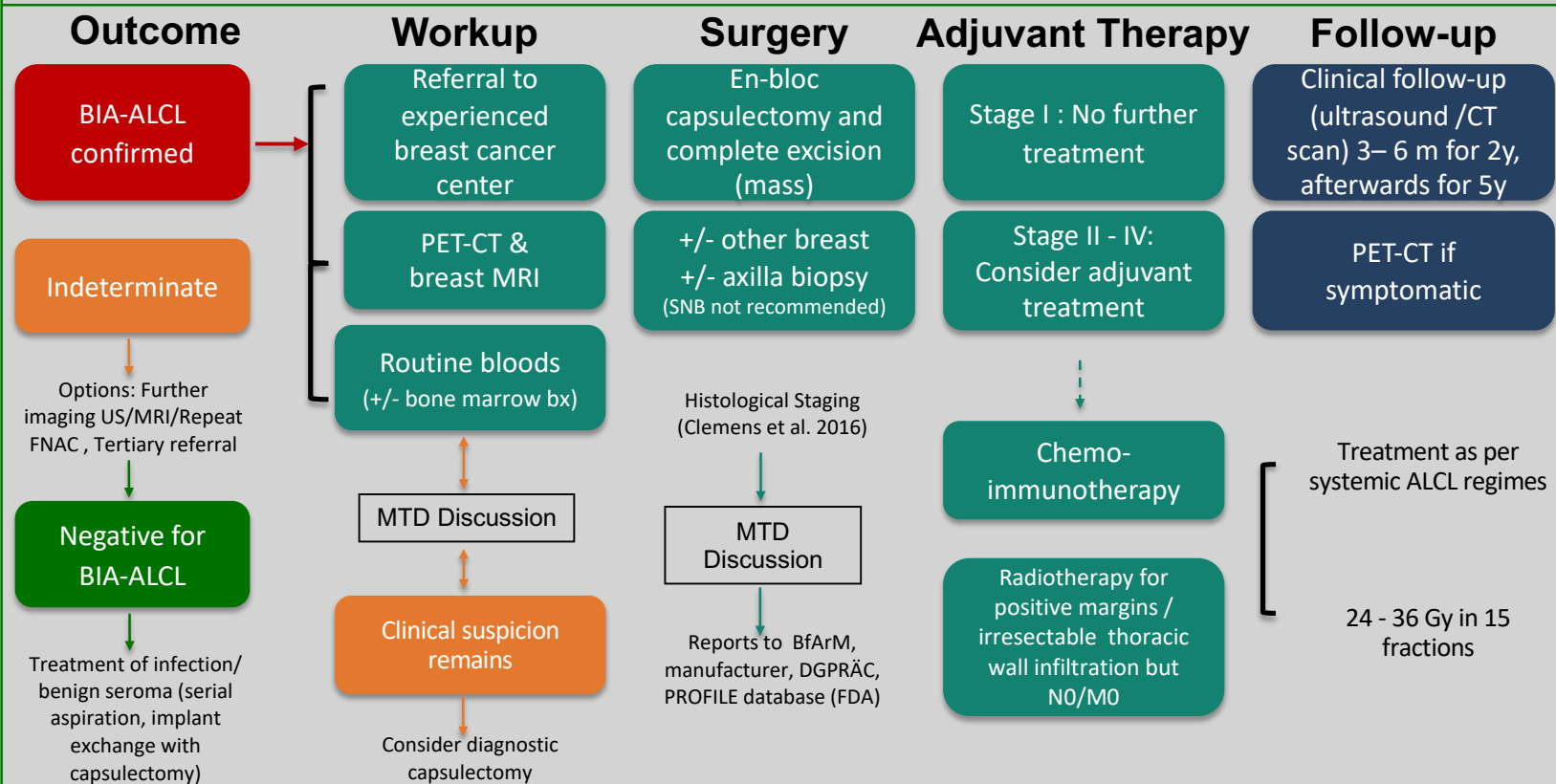
BIA-ALCL Treatment Pathways

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Despite an increase of BIA-ALCL in association with texture 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.“

Metaplastisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Definition: Metaplastische Transformation der glandulären Tumorzellen

- Bei epithelialer Differenzierung: Plattenepithelkarzinom, Spindelzellkarzinom
- Bei heterologer (mesenchymaler) Differenzierung: chondroides, ossäres oder rhabdoides metaplastisches Mammakarzinom

Klinisch-pathologische Charakteristika:

- < 1% der Malignome der Mamma
- Gleiche Altersgruppe wie NST-Karzinome
- Umschrieben, tastbar
- Schnell wachsend, schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie
- > 90% triple-negativ

Aggressivität:

- Hoch maligne bei heterologer (mesenchymaler), plattenepithelialer oder high-grade spindelzelliger Differenzierung
- Unsicheres malignes Potential (low-grade) bei adenosquamöser oder Fibromatose-ähnliche Differenzierung

Metaplastisches Mammakarzinom - high-grade -

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Operative Therapie und axilläres Staging nach Standard	4	C	++
■ Adjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)	4	C	++
■ Neoadjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)	4	C	+/-
■ Adjuvante endokrine Therapie, wenn Rezeptor-positiv	4	C	+
■ Adjuvante Radiotherapie nach Standard	4	C	++

Metaplastisches Mammakarzinom mit unsicherem malignen Potential (fibromatoseartiges und adenosquamöses Ca.)*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Operative Therapie und axilläres Staging nach Standard**
- **Adjuvante Chemotherapie**
- **Neoadjuvante Chemotherapie**
- **Adjuvante endokrine Therapie
(entfällt, da triple-negative Tumoren)**
- **Adjuvante Radiotherapie nach Standard**

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
4	C	-
4	C	--
4	C	-
4	C	+

* Referenzpathologie empfohlen