

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs: Spezielle Situationen

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2005–2019:**

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

- **Version 2020:**

Ditsch / Kolberg-Liedtke

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**

Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 40 Jahre

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

- Meist ungünstige Tumorbiologie mit schlechter Prognose
- Lokaltherapie altersunabhängig
- Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie (siehe Therapiekapitel)
- GnRH zur ovariellen Protektion (siehe Kap. Gyn. Probleme)
- Angebot zur genetischen Beratung und Fertilitätsberatung
- Frühzeitige Beratung zur Verhütung

Brustkrebs in der Schwangerschaft*

– Diagnostik und OP –



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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)**
- **SNB im 1. Trimester**
 - **Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Still-zeit); 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	++
	4	C	+
	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 2020.1D

- **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 2020.1D

- 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 2020.1D

- 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 –

**Oxford
LoE**

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

3a

3a

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Geriatrische Einschätzung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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 Hilfsdienstleistern**
- **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 2020.1D

	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 2020.1D

- **Reduzierte Standardtherapie**
- **Therapieoptionen abgeleitet aus Studien mit älteren Patientinnen:**
 - **Keine Brustoperation (endokrine Therapieoption erwägen)**
 - **Keine Axilla-Op. (≥ 60 Jahre, cN0, Rez. pos.)**
 - **Keine Radiatio (≥ 65 Jahre, pT1, 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	+

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen**
 - Mammographie
 - Ultraschall
- **Standard-Op: Mastektomie**
 - BET (Tumor-Brust-Relation!)
 - Sentinel-Node Biopsie (SNE)
- **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: Systemtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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 2020.1D

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	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 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Stadium cT4d definiert durch invasive Komponente in der Mamma und klinische Zeichen einer Inflammation (z.B. $\geq 1/3$ der betroffenen Brust) 			++
<ul style="list-style-type: none"> Staging 	2c	B	++
<ul style="list-style-type: none"> Hautbiopsie (mind. 2; Detektionsrate jedoch < 75%) 	2c	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Leitliniengerechte Systemtherapie (neoadjuvant bzw. adjuvant - wie bei non-IBC) 	2c	B	++
<ul style="list-style-type: none"> Mastektomie nach Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> Brusterhaltende Therapie im Fall von pCR (Individualfall) Sentinel-Node-Biopsie 	2c	B	+
	2b	C	+/-
	3b	C	-
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Brustwand 	2c	B	++

Axilla-Metastase(n) bei okkultem Mammakarzinom (Cancer of unknown primary – axillary CUP)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Inzidenz: < 1% aller axillären Metastasen**
- **In > 95% okkultes Mamma-Ca, in < 5% anderer Primarius**
- **Immunhistologie**
 - ER-positiv: 55%
 - HER2 3+: 35%
 - Triple-negativ: 38%
- **Nodalstatus:**
 - 1–3 Lk-Met. in 48%
 - > 3 Lk-Met. in 52%
- **Outcome ähnlich oder besser als beim Mammakarzinom mit entsprechender Tumorbiologie und Stadium**

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 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammographie, Mamma-Ultraschall, Mamma-MRT	3	B	++
■ Ausschluss eines kontralateralen Tumors	3	B	++
■ Ausschluss eines anderen Primarius insbes. bei TNBC (Haut, weibl. Genitaltrakt, Lunge, Schilddrüse, Magen)	5	D	++
■ Staging (CT Thorax / Abdomen, 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 2020.1D

- **ER, PgR, HER2, GATA3**
- **Ausschluss anderer Primärtumoren**
bei TNBC oder ungewöhnlicher Histologie, z. B. Lunge, weibl. Genitaltrakt, Kopf-Hals-Tumoren, neuroendokrine Ca
- **Genexpressionsprofile zur Bestimmung des Primarius**
(z.B. CUPprint, Pathwork, TOT, Theros CTID)
- **NGS, Epigenetik zur Bestimmung des Primarius**
(Panel-Sequenzierung, z.B. EPICup)
- **Prognostische Genexpressionstests**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	5	D	++
	5	D	++
	2c	B	+/-
	2c	B	+/-
	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 2020.1D

- **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 2020.1D

- **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

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Stanzbiopsische histologische Sicherung
- Mammographie, Mammasonographie
- Mamma-MR (falls andere Bildgebung nicht aussagekräftig)
- Immunhistologie (ER, PgR, 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 2020.1D

- **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 (SNE)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1c	B	++
1c	B	++
4	D	++
2b	B	--

Borderline and Malignant Phyllodes Tumor

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- 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

Phylloides tumor

- **Fibroepithelial tumors of the breast: 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 Phylloidestumor Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mammographie / Mamma-Ultraschall (MG / MS)	3	C	++
■ Stanzbioptische Diagnostik, Dignitäts-beurteilung am Resektat	3	C	++
■ Mamma-MRT	3	C	+/-
■ Staging nur beim malignen PT (CT Thorax, Knochen)	5	D	++

Borderline und maligner Phylloidentumor

Operative Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Benigner Phylloidentumor: Komplettresektion**
- **Borderlinetumor/maligner phylloides Tumor:
Randabstand $\geq 1\text{mm}$**
- **Borderlinetumor/maligner phylloides Tumor:
Randabstand $>10\text{mm}$ (lokale Kontrolle)**
- **SNE / Axilladisektion bei cN0**
- **Therapie des Lokalrezidivs**
 - **R0-Resektion oder einfache Mastektomie**

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

Borderline und maligner Phylloidestumor

Adjuvante Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Adjuvante Radiotherapie (jüngeres Alter, größeres Tumolvolumen >5cm, knapper Resektionsrand)**
- **Systemische adjuvante Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie)**
- **Therapie des Lokalrezidivs**
 - R0-Resektion oder einfache Mastektomie
 - Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion
- **Fernmetastasen (sehr selten)**
 - Therapie wie bei Weichteilsarkomen

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Sarkome der Mamma

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Nicht selten assoziiert mit familiären Syndromen (Li-Fraumeni, Familiäre Adenomatöse Polypose, Neurofibromatose Typ 1)**
- **Primäre Sarkome: Angiosarkom, undifferenziertes Sarkom, Leiomyosarkom, Liposarkom, Osteosarkom**
- **Sekundäre Malignome der Mamma:**
 - Radiotherapie-assoziierte Angiosarkome
 - Brust-Implantat-assoziierte großzellig-anaplastische Lymphome (BI-ALCL)
- **Selten: Intramammäre Sarkometastasen**
- **Staging: TNM (UICC) bzw. AJCC-Schema der Weichteilsarkome analog anwendbar für Sarkome der Mamma**
- **Grading: Analog zum FNCLCC-System für Sarkome bzw. nach Rosen (1988) für Angiosarkome**

Primäres Angiosarkom der Mamma

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Häufigstes primäres Sarkom der Mamma**
- **Junges Alter (Median: 24–46 J.)**
- **Unschärfe Raumforderung**
- **Großer Tumor (Median: 5–7 cm)**
- **Untypischer Mammographie- und Sonographiebefund**
- **Hohes Lokalrezidivrisiko, auch nach Mastektomie**
- **Ungünstigere Prognose als andere primäre Sarkome der Mamma**

Primäres Angiosarkom der Brust*

Diagnostik

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ MG/MS zur Bestimmung der Tumorausdehnung	3a	C	--
■ Präop. MRT zur Bestimmung der Tumorausdehnung	3a	C	++
■ Diagnose durch Stanzbiopsie	3a	C	++
■ Diagnose durch Feinnadelbiopsie	3a	C	--
■ Staging (CT Thorax, Abd.; bei Angiosarkom MRI Kopf)	4	D	++
■ Prognostische Faktoren: Größe, Grading, Tumorränder	3a	C	++

Primäres Angiosarkom der Brust Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Operation mit weiten freien Tumorrändern,
i.d.R. Mastektomie**
 - Brusterhaltende Therapie
- **SNB 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**

Secondary (Radiotherapy-associated) Angiosarcoma of the Breast

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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 2020.1D

- **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 2020.1D

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)

- 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.)
- Auftreten überwiegend bei texturierten Implantaten
- 5-Jahres-OAS 89%
- Intervall zur Lymphomdiagnose: 8 Jahre (Median)
- Klinische Präsentation
 - Schwellung und Serom (60%)
 - Tumoröse Raumforderung (17%)
 - Serom und Raumforderung (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 2020.1D

- 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	Poly-urethane foam	Salt Loss (Biocell/ Euro-silicone)	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

Oxford
LoE GR AGO

- | | | | |
|--|----|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund) | 3a | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mamma-MRT bei Bestätigung Verdachtsdiagnose | 3a | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Staging (Bildgebung, z.B. CT, PET-CT) | 3a | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung von mind. 50ml - komplette Aufarbeitung - Flowzytometrie (T-Zell-Klon) - BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (CD 30+) | 3a | D | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden | 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 (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer) und Eingabe in Register | 5 | D | ++ |

BIA-ALCL – Therapie

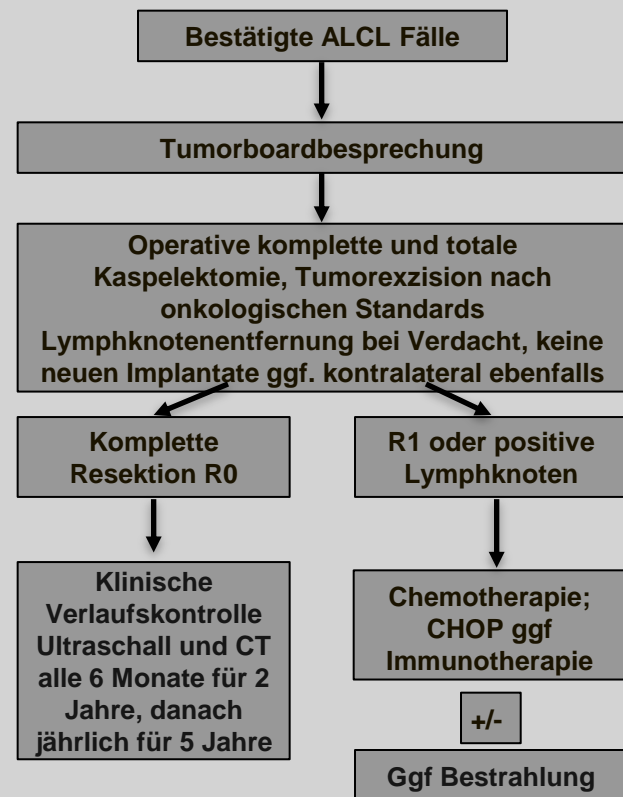
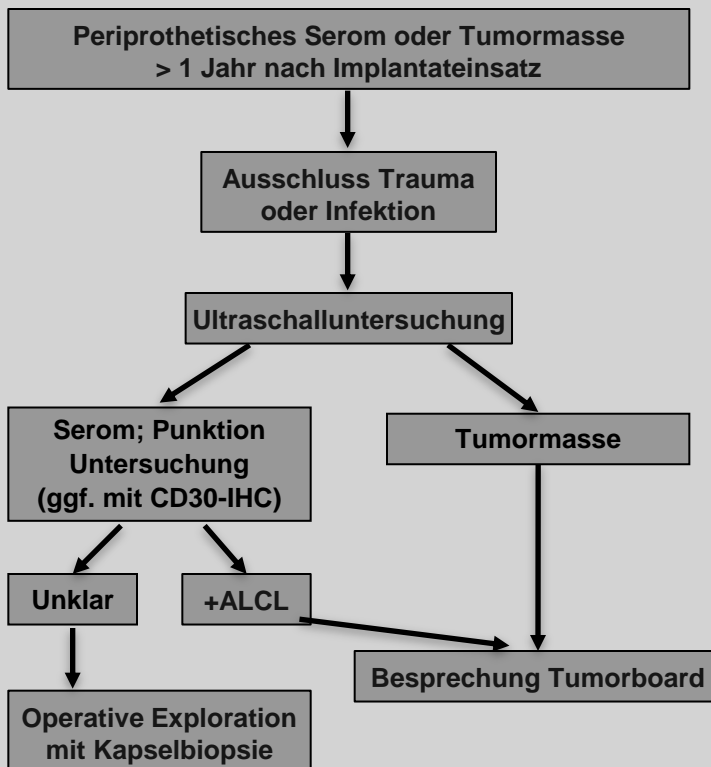
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Implantatentfernung und vollständige Capsulektomie einschließlich Tumorentfernung	3a	C	++
▪ Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routine-mäßige Sentinel-Node Biospie, keine Axilladisektion	4	D	++
▪ Polychemotherapie (z.B. CHOP) bei extrakapsulärer Tumorausbreitung	4	D	+
▪ Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1	5	D	+/-
▪ Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)	5	D	++

BIA-ALCL

– Schemata zum Management (n. Noah 2017) –



Stadiumspezifische Therapie des BIA-ALCLs

TNM	Description
T= tumor extent	
T1	Confined to effusion 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
N= lymph node	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lympho nodes positive
N2	Multiple regional lymph nodes positive
M= metastasis	
M0	No distant spread
M1	Spread to other organs /distant sides

IA-IC/(IIA): chirurgische **vollständige Resektion** der Implantatkapsel, des Implantates, auffälliger knotiger Veränderungen und ggfs. auffälliger LK
Keine Indikation für Mastektomie, SNB oder Axilladisektion

IIA/IIB-IV: 2-18%

- Chirurgische Entfernung s.o.
- **CHO(E)P** (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison) +/- Etoposid
- **Brentuximab Vedotin (Adcetris®)**
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), in dem Konjugat ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen humanes CD30-Antigen richtet, kovalent an drei bis fünf Moleküle des Zytostatikums Monomethylauristatin E gebunden
- **CHT & Stammzelltransplantation**
und **Strahlentherapie** sind Fällen mit unvollständiger Resektion und fortgeschrittenem Erkrankungsstadium vorbehalten



BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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.“

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Metaplastisches Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Bildgebung und Histologie zur Diagnosesicherung nach üblichem Standard**
- **Staging mittels CT-Thorax/ -Abdomen (hämatogene Metastasierung)**
- **Operative Therapie nach den üblichen Grundsätzen (häufiger MRM aufgrund fortgeschrittenen Tumorstadiums)**
 - **SNB**
- **Adjuvante Chemotherapie (eher chemoresistent)**
- **Adjuvante endokrine Therapie nach Standard**
- **Adjuvante Strahlentherapie nach Standard**

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

Metaplastic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Incidence: 0,2–5 % of all breast cancers (1)
Histology: epithelial and mesenchymal components with two to three different components within a tumor;
 high proliferation rate; subtypes: according to WHO (4)

Metaplastic carcinoma of no special type	Low-grade adenosquamous carcinoma
Fibromatosis-like carcinoma	Squamous cell carcinoma
Spindle cell carcinoma	Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation
Chondroid differentiation	Osseous differentiation
Other types of mesenchymal differentiation	Mixed metaplastic carcinoma
Myoepithelial carcinoma	

Molecular biology: > 90 % ER-, PR-, HER2-
 ~. 70 % overexpression of HER1, CK 5/6-expression (stem-cell-like and BRCA-like)(2)
 molecular profile mostly basal-like (3)
 frequent mutations in PIK3CA and PTEN (mTOR-overactivity)

Clinical features:

- Large tumors at diagnosis (> 5 cm)
- Frequent hematogenous metastases; nodal involvement in ~ 20 % (no nodal involvement in spindle cell carcinoma carcinosarcoma)
- Poor clinical course compared to TNBC
- Impaired prognosis in asian women (MRM more frequently, poor grading, more often squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma less frequent)
- Low response rated to (neoadjuvant) chemotherapy