

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten 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 fortgeschritten Mammakarzinome

Empfehlungen der AGO Kommission Mamma

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- 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) Osteoonkologie 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



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"

Vorspann

Oxford Grades of Recommendation (GR)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1

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

- ++ 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

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 duktalen 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	Bronchoalveolare Lavage
BC	Mammakarzinom (breast cancer)
BCFI	Brustkrebs-freies Intervall

Abbreviations – II

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	Cyklin-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

CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall (Confidence interval)
CIA	Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CISH	Chromogene <i>in situ</i> -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 <i>in situ</i>
DDFS	Distant disease free survival
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DES	Diethylstilbestrol

Abbreviations – IV

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

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

GEP	Gexpressionsprofil
GI	Gastrointestinal
GJG	Goshajinkigan
GKP	Gute klinische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GnRHa	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

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 Tumortherapie
LK	Lymphknoten

Abbreviations – VIII

LN	Lobuläre Neoplasie
LoE	Evidenzlevel (level of evidence)
LR	Lokalrezidiv
LRFI	Lokalrezidiv-freies Intervall
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
MaCa	Mammakarzinom
MAK	Mamilen-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

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	Vinorelbine, Capecitabin
OC	Ovarialkarzinom
OFS	Ovarialfunktions-Suppression
OLZ	Olanzapin
OM	Orale Mukositis
ONJ	Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw)

Abbreviations – X

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

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
	Vorspann

Abbreviations – XII

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

Abbreviations – XIII

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) Vorspann

Abbreviations – XIV

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

Guidelines Breast
Version 2023.1

VAB	Vakuumbiopsie (vacuum-assisted breast biopsy)
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VUS	Variante unklarer Signifikanz (variant of unknown significance)
WBI	Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation)
WBRT	Ganzhirnradiotherapie (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 2023.1

Members of the AGO Breast Committee

Members of the Breast Committee 1

- Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg
- PD Dr. M. Banys-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. 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

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

Previous Members of the Breast Committee 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

Previous Members of the Breast Committee 2

- **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**

Potential Conflict of Interest (COI)

-
- 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)

2022-2023

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

Guidelines Breast
Version 2023.1

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:

Agendia, Amgen, AstraZeneca, Atheneum, AZ, Baxter, Becton/Dickinson, Biontech, Canon, BMS, CECOG, Celgene, Chugai, ClearCut, ClinSol, Clovis Oncology, coma UroGyn, Curevac, Daiichi Sankyo, Deutsche Akademie für Senologie, Diaceutics, DIGIMED Verlag, DSI, Eisai, Eli Lilly, Endomag, ESO, Exact Sciences, Genentech, Genomic Health, Genzyme Europe, Georg Thieme Verlag, German Breast Group, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, high5, Hologic, I-Med-Institute, Inivata, Intuitive, iOMEDICO, Janssen, Lilly, Medizinwelten-services, medac, med publico, Medscape, med update, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Merck KGaA, Merit Medical, MICE Service, Molecular Health, MSD, Mylan, Myriad, Neodynamics, NOGGO, Norgine, Novartis, Olema, Onkowissen, OnkoZert, Organon, Pantarhei Bioscience, Pfizer, pfm medical, PharmaMar, Pierre Fabre, Relay, Roche, SamanTree Medical, Samsung, Sanofi-Aventis, Seagen, Seattle Genetics, Servier, Sirius Pintuition, Stemline, Sysmex, Teva, Viatris, Vifor, Zuckschwerdt Verlag

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.

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 2021. 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.

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 fortgeschrittenener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

Prävention

- **Versionen 2011–2022:**
**Dall / Diel / Gerber / Hanf / Maass / Mundhenke / Rhiem / Solbach /
Solomayer / Thomssen / von Minckwitz**

- **Version 2023:**
Albert / Thomssen

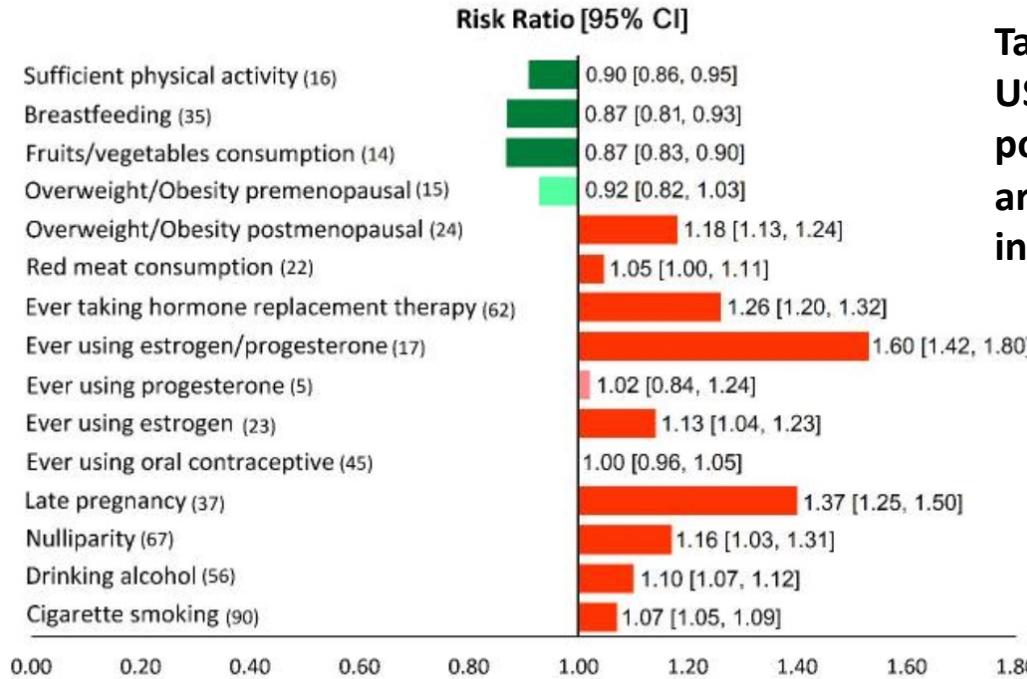
Risikofaktoren für Brustkrebs 1

- Höheres Alter
 - Genetisches Risiko
 - Familiäre Krebsanamnese
 - Persönliche Brustanamnese
 - Nicht-proliferative Läsionen
 - Proliferative Läsionen +/- Atypien
 - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
 - Brustkrebs (DCIS, Inv. MaCa)
 - Brustdichte
 - Thoraxbestrahlung
 - Typ II Diabetes mellitus
 - Hyperthyreose
 - Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens
 - frühe Menarche, späte Menopause
 - Mütterliche Schwangerschaftsfaktoren (z. B. Präeklampsie → Risikoreduktion) und geringe körperliche Aktivität während der Schwangerschaft (Risikoerhöhung)
- ## Sozial definierte Risikofaktoren
- Geringe Geburtenzahl oder keine Schwangerschaft
 - Höheres Alter bei erster Geburt

Risikofaktoren für Brustkrebs 2

- Keine / kurze Stillperioden
- Postmenopausaler BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)
- Nahrungszusammensetzung
- Hormontherapie
 - Kürzlicher Gebrauch oraler Kontrazeptiva
 - Hormontherapie (Östrogen / Gestagen-Kombination) in der Postmenopause
- Alkoholkonsum
- Nikotin
- Schlafmangel (Nacht / Schichtarbeit) *widersprüchlich*
- Verminderte körperliche Aktivität
- Endokrine Disruptoren während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung (z. B. DES, Bisphenol-A, DDT)
- Einwirkung kanzerogener Substanzen / Arbeitsstoffe
- Exposition gegenüber ionisierender Strahlung

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



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

Einfluss durch Reproduktionsfaktoren

	Oxford	
	LoE	GR
Präventiv		
▪ Hohe Zahl voll ausgetragener Schwangerschaften	2b	B
▪ Hohe Anzahl der Schwangerschaften	2b	B
▪ Erste ausgetragene Schwangerschaft \leq 30 Jahre	2b	B
▪ Stillen (schützt, wenn Gesamtstilldauer 1,5–2 Jahre)	3a	B
▪ Geringeres Geburtsgewicht des Erstgeborenen (3000–3500 g vs. > 4500 g, RR = 1,53)	2b	B
▪ Geringere Schwangerschaftsdauer Erstgeborene (26-31. SSW vs. 40-41. SSW; RR = 2,38, p = 0,03)	2b	B
Ungünstiger Einfluss möglich		
▪ PCO-Syndrom (Syndrom der Polyzystischen Ovarien)	2b	C
Kein Einfluss		
▪ Assistierte Reproduktion	2b	B
▪ Schwangerschaftsabbruch	2b	B

Impact of breastfeeding on breast cancer risk

- **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.**

Medikamentöse Primärprävention*

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ ASS		2a	B	+/-
■ COX2-Inhibitoren		2a	B	+/-
■ Bisphosphonate		2b	B	+/-
■ Vitamin D		2b	B	+/-
■ Statine		2b	B	-

Medical Prevention

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(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
■ Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m ²)*	2a	B	++
▪ Prämenopausal	3a	B	+/-
▪ Postmenopausal	2a	B	++
■ Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus (Reduktion der Brustkrebsinzidenz und - mortalität)	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 2023.1D

- **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].**

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 2023.1D

- 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.

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

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

** Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung*	2b	B	+
▪ mediterrane Kost	2a	B	+
▪ Nahrungszusammensetzung			
▪ Olivenöl (natives O. extra) i. Rahmen mediterraner Diät	2b	B	+
▪ Fettreduzierte Nahrung	2a	B	+
▪ Verminderter Konsum an rotem Fleisch	2b	C	+
▪ Nüsse / Erdnüsse (> 10g/d) (Erdnussbutter ohne Effekt)	2b	B	+
▪ Ballaststoffreiche Ernährung	2a	B	+
▪ Vitamin-D-Substitution zur Prävention (MaCa RR1,02)	1b	B	+/-
▪ Gemüse / Obst **	2a	B	+/-
▪ Phytoöstrogene / Soja	2a	B	+/-
▪ Vegetarische / Vegane Diät (keine sign. Risikoreduktion)	2b	C	+/-
▪ Kaffee (keine signifikante Risikoreduktion)	2a	B	+/-
▪ Ergänzung von Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen	2a	B	-



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.

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

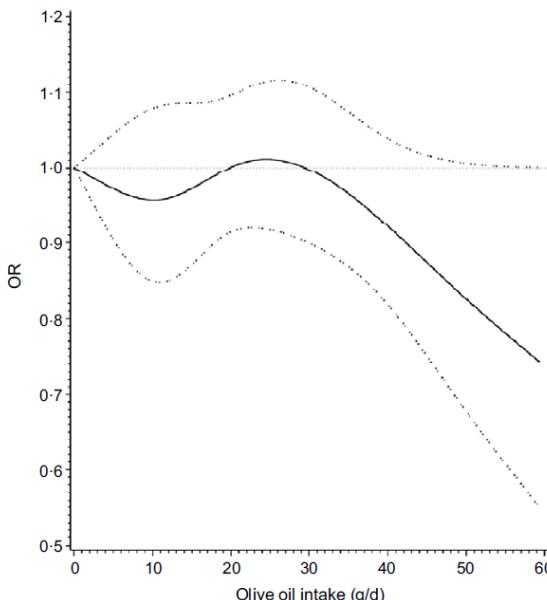


Fig. 5. Dose-response relationship between olive oil intake and breast cancer.

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

Group	Number of studies	OR	95 % CI	I^2 (%)	$P_{\text{for heterogeneity}}$
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
■ Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko (ideal < 10g/d, class II evidence)	2a	B	+
Insbesondere für			
■ ER+ / PR+ Tumoren	2a	B	
■ Invasiv lobuläre Tumoren	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 2023.1D



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} , $I^2 = 26\%$),
 $P_{\text{small effect bias}} = 0.184$, $P_{\text{excess significance bias}} = 4 \times 10^{-8}$)

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)				

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 2023.1D



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; $P = 0.22$).

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Körperliche Aktivität	Metabolisches Equivalent zu 3–5 Std. Spaziergänge pro Woche mit moderater Schrittgeschwindigkeit	2a	B	++

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 2023.1D

- **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**

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

Risiko)

alleiniger Östrogentherapie, aber erhöhtes EM Ca

LoE	GR	AGO
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 2023.1D

**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

	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 +

Chlebowski et al., Climacteric 2015, 18:336-8

Chlebowski et al., J Natl Compr Canc Netw 2015, 13:917-24

Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

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 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

	N	MC-RR (95 % CI)	Further statements
CLEAR-study (NSW) Case-Control-Study, retrospect. Australia	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

Salagame et al., Int J Cancer. 2016;138(8):1905-14

Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

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

Oxford

LoE

- **Insgesamt erhöht die OC nicht das Risiko an Brustkrebs zu versterben.** 1a
- **Risiko für Mammakarzinom leicht erhöht, Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinom wird erniedrigt.** 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”)

	Local- ization	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	-	



Deodorant-Gebrauch und Risiko

Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review.

Allam MF¹: Cent Eur J Public Health. 2016 Sep;24(3):245-247. doi: 10.21101/cejph.a4475.

Bisher gibt es keine Evidenz für eine Korrelation zwischen Aluminium-enthaltenden Deodorants und Brustkrebsrisiko.

- All observational studies that evaluated the association between breast cancer risk and deodorants / antiperspirants use were reviewed. We have only identified two case-control studies, carried out between 2002 and 2006.
- There was no risk of antiperspirants use in the pooled risk (odds ratio 0.40, 95 % confidence interval 0.35-0.46).
- Our comprehensive search has identified an insufficient number of studies to conduct a quantitative review and obtain reliable results. Further prospective studies are strongly needed.

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebsrisiko und Prävention

- **Versionen 2003–2022:**

Albert / Bischoff / Blohmer / Dall / Ditsch / Fasching / Fehm / Gerber / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Park-Simon / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen / Witzel

- **Version 2023:**

Schütz / Thomssen

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs sind Ratsuchende und nicht Patientinnen.**
- **Dem Angebot präventiver Maßnahmen geht eine umfassende und ausführliche Beratung mit Nutzen / Risikoabwägung voraus.**
- **Das Nichtschadensprinzip steht dabei im Vordergrund.**

(Primum nil nocere)

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 populationsbasierte Untersuchungen).

Indikation für eine genetische Testung in den Genen ***BRCA 1/2*** und ggf. weiteren Risikogenen

(Teil 2 von 2 – Testung nach Erkrankung)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

■ Weitere empfohlene Kriterien

- Eigene Erkrankung mit triplenegativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- Bei therapeutischer Relevanz (z. B. PARPi; nur BRCA1 und BRCA2; ggf. PALB2)

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 2023.1D

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 36. 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 80. Geburtstag*	3	0	
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin	2	0	
Aufreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern	A		
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 Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten	2	0	
Summe weitere mütterliche Linie	B		
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 weitere väterliche Linie	C		
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	D		

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 weitere väterliche Linie	C		
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	D		

D. Der höhere Wert aus B und C

E. Summe aus A und D = Risiko-Score



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 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 Wissensgenerierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des EBM:

- Version 11. Januar 2022 (C)
- Ärztegruppe: Frauenärzte/Lippe
- Deutsche Krebsgesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Senologie
- Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

A+D

0

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

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

Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

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) von klinischer Relevanz ist.**

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 des Konsortiums oder kooperierende Zentren	5	D	+

- **Analyse von moderaten Risikogenen z.B. Genpanel**

1b **B** **+**

- **Analyse von Niedrigrisikovarianten (Polygenic risk score, PRS)**

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

- **Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende 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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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	++°
▪ <i>PALB2</i>	3a	B	+°
▪ <i>CDH1, PTEN, TP53, STK11</i>	3b	B	+°
▪ <i>ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C, RAD51D</i>	3a	B	+/-°

* Effektivität präventiver Maßnahmen sowie konkurrierende Erkrankungsrisiken bei klinischen Entscheidungen berücksichtigen

° Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registerdokumentation wird empfohlen.

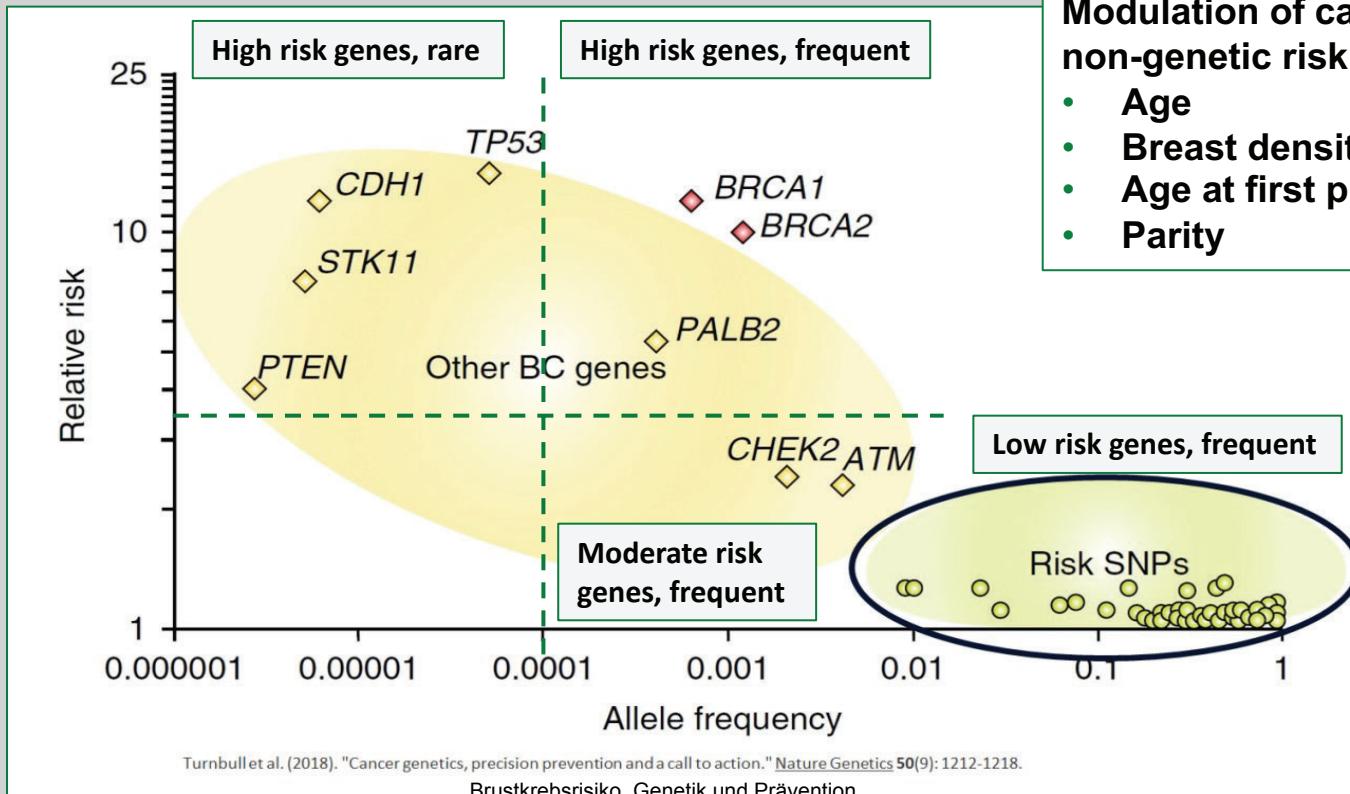
State of research: Relevance of Genetic and non-Genetic Risk Factors

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

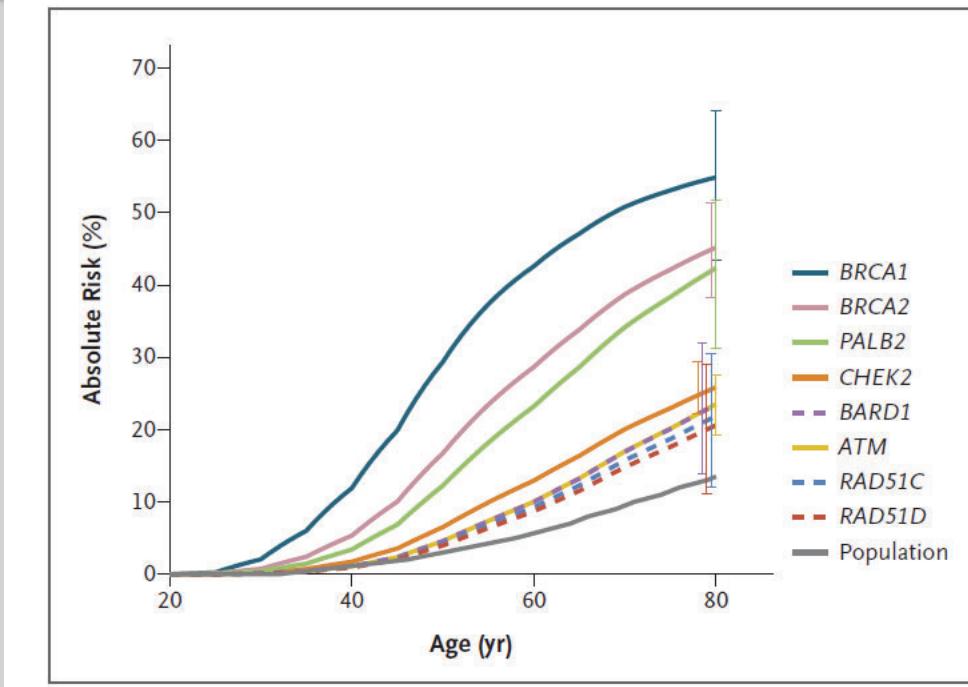
Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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 Associated With Truncating Variants in More Than 113,000 Women. January 20, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

Breast Cancer Risk for Individual Mutations (according NCCN 2023)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Life time risk (age 20 y.)	High frequency	Rare frequency
High Risk (≥40%)	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	<i>CDH1, PTEN, TP53, STK11</i>
Moderate Risk (20-40%)		<i>ATM, BARD1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D</i>
Low Risk<br (<20%)<="" b=""/>	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	
<i>Unclear clinical relevance</i>	<i>BRIP1, CDKN2A, FANCC, MRE11, MUTYH, NBN, NF1, RAD50, RECQL, RINT1, SLX4, SMARCA4, XRCC2</i>	

Breast Cancer Risk Category

Definition of moderate/high risk for breast cancer

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)

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).

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

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	halbjährlich
▪ Ultraschall	≥ 25 Jahre	halbjährlich
▪ Mammographie	≥ 40 Jahre	alle 1-2 Jahre**
▪ Kernspintomographie	≥ 25 Jahre	jährlich

- Zur Verbesserung des metastasenfreien Überlebens

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

2b B +

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 2023.1D

	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
Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 BRCA1/2 negative families at risk that is, however, lower than in women from BRCA1/2 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

<ul style="list-style-type: none">■ Multimodales intensiviertes Nachsorgeprogramm*■ Zum Nachweis früher Tumorstadien<ul style="list-style-type: none">■ Ärztliche Tastuntersuchung■ Ultraschall■ Mammographie■ Kernspintomographie■ Zur Mortalitätsreduktion	2a	B	++
		halbjährlich	
		halbjährlich	
		alle 1-2 Jahre**	
		jährlich	
	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**

- | | | | |
|--|---|---|----|
| ■ Bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation: Aufklärung über Erkrankungsrisiken auch für männliche Familienangehörige | 5 | D | ++ |
| ■ Für Brustkrebs: Selbstuntersuchung | 5 | D | + |
| ■ 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. Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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	--

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

2a B

++*

++*

- **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.

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

Oxford			
	LoE	GR	AGO
▪ Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO)	2b	B	+*
▪ reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität			
▪ reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)			
▪ Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität	2b	B	+*
▪ Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)	2b	B	+/-*
▪ Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.	2a	B	++*
▪ 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, Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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.

Therapie des Keimbahnmutations-assoziierten Mammakarzinoms

- Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre)
- Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards
 - *gBRCA1/2* Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC
 - *gBRCA1/2* Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC

PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):

- eBC high-risk
 - Olaparib (bei *gBRCA1/2*-Mutation)*
- mBC
 - Olaparib, Talazoparib bei *gBRCA1/2*-Mutation (Keimbahnmutation)
 - Olaparib bei *sBRCA1/2*-Mutation (somatische Mutation)
 - Olaparib bei *PALB2*-Keimbahnmutation

Oxford		
LoE	GR	AGO

2a	B	+
3a	B	+
2b	B	
1b	B	

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

	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 2023.1D

Früherkennung und Diagnostik

Früherkennung und Diagnostik

- **Versionen 2005–2022:**
Albert / Blohmer / Fallenberg / Fersis / Gerber / Junkermann /
Maass / Müller-Schimpfle / Scharl / Schreer / Wöckel

- **Version 2023:**
Fallenberg / Kühn

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen durch Mammographie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Alter	Intervall (Monate)	Oxford		AGO
		LOE	GR	
< 40	na	-	-	--
40-44	na	1b	B	-
45-49	24-36	1a	B	+ [#]
50-69*	24	1a	A	++
70-74	24	1a	A	+ [#]
> 75**	24	4	C	+/- [#]

Früherkennung bei asymptomatischen Frauen

Tomosynthese

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 DM

Breast cancer mortality reduction

Metaanalyses	RR 95% CI
Independent UK Panel, 2012 13-year metaanalysis	0.80 (0.73–0.89)
Cochrane Review, 2011 Fixed-effect metaanalysis of 9 RCT-trials	0.81 (0.74–0.87)
As above, but excluding women <50 years	0.77 (0.69–0.86)
Canadian Task Force, 2011 Women aged 50–69 years	0.79 (0.68–0.90)
Duffy et al, 2012 Review of all trials and age groups	0.79 (0.73–0.86)
Duffy et al, 2020 Review of 549,091 Women (30% eligible Swedish screening population)	0.59 (0.51-0.68) mortality 0.75 (0.66-0.84) advanced BC

Breast cancer mortality reduction

Metaanalyses		RR 95% CI
Case-Control Studies		
Broeders et al	Screening Mx Corr. for self selection Invited for screening	0.46 (0.4 – 0.54) 0.52 (0.42–0.65) 0.69 (0.57–0.83)
Incidence-based Mortality Studies		
Broeders et al	Screening Mx Invited to screening	0.62 (0.56–0.69) 0.75 (0.69–0.81)
Randomized Clinical Trials		
Gotsche and Jorgenson	Screening Mx	0.81 (0.74–0.87)
ECIBC	Screening MX	
	45-49	0.88 (0.76 - 1.02)
	50-69	0.77 (0.66 - 0.90)
	70-75	0.77 (0.54 - 1.09)

Breastcancer: incidence and mortality

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Annual incidence of breast cancer and mortality in the EU (GLOBOCAN 2012)**

Age	Incidence / 1000	Mortality / 1000
40 to 44	1.2	0.1
45 to 49	1.7	0.2
50 to 69	2.7	0.5
70 to 74	3.0	0.8

Mammography-Screening

Benefit and Harm

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

Früherkennung (normales Risiko)

Sonographie / MRT

	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 2023.1D

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 ++

Oxford

LoE GR AGO

* Kann Brust-Bewußtsein erhöhen

Abklärung von Symptomen

	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 DM durch synthetische Mammographie (SM) Früherkennung und Diagnostik

Prätherapeutische Mamma- und Axilladiagnostik

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/Axilla#)	2b/2a [#]	B	++
▪ MRT*	1b	A	+
▪ Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)	1b	A	++
▪ CNB Axilla, wenn auffälliger LK-Befund und Markierung des LK wenn TAD geplant/≤3 susp. LK	2b	B	++
▪ Mamma-CT	4	D	-
▪ PET für die Axilla. (PET-CT, PET-MRT)	2b	B	-

- * Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie (in domo oder im Rahmen einer 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 DM durch synthetische Mammographie (SM)
Früherkennung und Diagnostik

Sensitivities CEM (contrast enhanced Mammography)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Author	N	MG	CESM	MRI	US	Analyse
Dromain 2011	110	78	92			Per patient
Fallenberg 2014	118	77.9	94.7			Per patient
Mokhtar 2014	60	93.2	97.7			Per patient
Lobbes 2014*	113	96.9	100			Per patient
Perez 2015 ECR	98		78		66	Per lesion
Luczinska 2014	152	91	100			
Jochelson 2012	52	81 59	96 83	96 93		Per patient Per lesion
Fallenberg 2013	80	81	100	97		Per patient
Fallenberg 2016	155	81 55	94 72	95 76		Index Per Lesion
Lalji 2016*	199	93	96,9			Per patient 10 reader
Tennant 2016	100	84	95			
Luczynska 2016	116	90	100		92	
Xing 2019	235		91,5	91,5		Per lesion

CESM is comparable to MRI regarding Index, a bit inferior for additional lesions

Frühherkennung und Diagnostik

* Recall from Screening

Prätherapeutisches Staging

	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	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); Fertigverfügbar diagnostik

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Pathologie

Pathologie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Versionen 2004–2022:**
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Harbeck / Huober /
Kreipe / Lück / Maass / Schneeweiss/ Sinn / Thomssen / Schmidt**

- **Version 2023:**
Kreipe / Schmidt / Sinn

Präanalyse: Fixation

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Minimierung der Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit)	5	D	++
▪ Einhaltung einer minimalen Fixationszeit von 6 Stunden zur Gewährleistung einer optimalen Antigenerhaltung	5	D	++
▪ Optimale Fixationszeit bei Stanzbiopsien: 6–72 h	5	D	++
▪ Optimale Fixationszeit bei Resektaten: 12–72 h	5	D	++
▪ Verwendung neutral gepufferter Formalinlösung	5	D	++

Indikationen der Mamma-Zytologie*

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

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

Aufarbeitung: Stanzbiopsien

(Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Aufarbeitung in Schnittstufen (14G: 1 – 3 Stufen / 11G, 8G: 6 – 8 Stufen)	5	D	++
▪ Radiologisch-pathologische Korrelation (Mikrokalk / Dichte), Anwendung der B-Klassifikation	1b	B	++
▪ Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien	5	D	--
▪ Evaluation des ER/PR und HER2-Status	3b	C	++
▪ Umlaufzeit < 24 h (Dignität)	5	D	+

Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

- Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse)
- Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebeblock pro cm Resektat
- Tuschemarkierung der Resektionsränder
- Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparateradiographie, Photodokumentation oder Diagramm

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

Aufarbeitung: Mastektomie

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

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

	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

- **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 kribiformes Ca.

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

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

Reference	Patients	Results
Villegas, S. L. <i>Eur J Cancer</i> 148 , 159–170 (2021) DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.020	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.	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.
Dieci, M. V. et al. <i>Npj Breast Cancer</i> 7 , 101 (2021) DOI: 10.1038/s41523-021-00308-7	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).	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).
Reddy, S. M. et al. <i>British Journal of Cancer</i> 118 , 17–23 (2018) DOI: 10.1038/bjc.2017.379	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.	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.

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

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.)

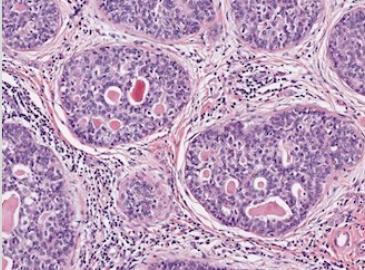
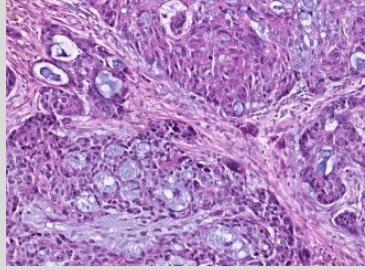
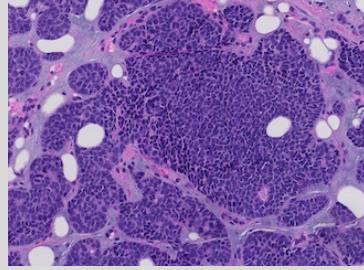
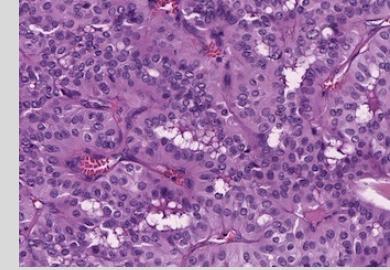
Apocrine TNBC: More favorable survival and poor response to adjuvant chemotherapy

Reference	Patients	Results
Saridakis, A. et al. <i>Ann Surg Oncol</i> 28 , 5610–5616 (2021). DOI: 10.1245/s10434-021-10518-9	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.	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%).
Montagna, E. et al. <i>Breast</i> 53 , 138–142 (2020). DOI: 10.1038/s41523-021-00308-7	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).	The outcome of selected apocrine triple negative breast cancer patients who did not received adjuvant chemotherapy is excellent and supports a treatment de-escalation.
Mills, A. M., et al. <i>Am J Surg Pathol</i> 40 , 1109–1116 (2016). DOI: 10.1097/pas.0000000000000671	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). Pathologie	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.

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 2023.1D

Adenoid-cystic carcinoma	Secretory carcinoma	Polymorphous carcinoma	Tall cell carcinoma with reversed polarity
			
<i>MYB-NFIB</i> <i>MYBL1 rearrangements</i> <i>MYB gene amplification</i>	<i>ETV6-NTRK3</i> <i>gene fusions</i>	<i>PRKD1 E710D</i> <i>PRKD1/PRKOZ/PRKD3</i> <i>rearrangements</i>	<i>IDH2 hotspot mutations</i>

Befundung: Differenzierungsgrad

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Anwendung des Nottingham-Grading (Elston & Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms (auch nach neoadj. Therapie)	5	D	++
■ Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion	5	D	++
■ Grading des DCIS z.B. gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (5. Aufl., 2019)	5	D	++
■ Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3)	5	D	++

Befundung: Tumogröße

und gesamte Tumorausdehnung

- Invasive Tumogröße, 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. Multizentrizität
 - 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

	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

- **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)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+/-

* 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

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

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

Zusatzuntersuchungen:

Bestimmung des ER mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Immunhistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt	1a	A	++
■ Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 10%)	1a	A	++
■ Färbeintensität	4	D	+
■ Ausschließlich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)	4	D	-
■ Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triple-negativer Tumor	5	D	+

Low ER+ (1–10%)

Reference	Patients	Results
Sanford, R. A. et al. <i>Cancer</i> 121 , 3422–3427 (2015). DOI: 10.1002/cncr.29572	314 Pat. 1–9% ER, Anteil BRCA mutierter Fälle wie bei ER -	High Incidence of Germline BRCA Mutation in Patients with ER Low-Positive/PR Low-Positive/HER-2 neu Negative Tumors
Deyarmin, B. et al. <i>Ann Surg Oncol</i> 20 , 87–93 (2013). DOI: 10.1245/s10434-012-2588-8	26 Pat. 1–10% ER, Genexpression eher wie TN oder HER2 enr	Effect of ASCO/CAP Guidelines for Determining ER Status on Molecular Subtype
Prabhu, J. S. et al. <i>J Cancer</i> 5 , 156–165 (2014) DOI: 10.7150/jca.7668	21 Pat. 1–10% ER, Genexpression wie ER-, Überleben < ER+	A Majority of Low (1–10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors
Yi, M. et al. <i>Annals of Oncology</i> 25 , 1004–1011 (2014). DOI: 10.1093/annonc/mdu053	251 Pat. 1–9% ER Überleben = ER-	Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients

Zusatzuntersuchungen:

Bestimmung des PR mittels IHC

Oxford			
LoE	GR	AGO	
1a	A	++	
1a	A	++	
4	D	-	

- Immunhistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 10\%$)
- Ausschließlich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PR

- Bestimmung der Hormonrezeptoren auf Einzelgenebene durch validierte Genexpressions-Testkits
- Ausschließliche Bestimmung der Expression der Hormonrezeptoren durch RNA-Quantifizierung
- Verwendung der molekularen Rezeptorbestimmung zur Subtypisierung

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

HER2-Bestimmung mittels IHC

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ 3+ Färbemuster: HER2 + wenn starke komplett zirkuläre Membranfärbung von > 10% invasiver Zellen	1a	A	++
▪ 2+ Färbemuster: Wenn > 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca.: ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH)	1a	A	++
▪ 1+ Färbemuster: bei >10% unvollständiger Membranfärbung, die schwach oder kaum wahrnehmbar ist	1a	A	+
▪ 0 Färbemuster: Nachbestimmung bei Möglichkeit der Applikation von Trastuzumab-Deruxtecan*	5	D	++
▪ HER2-low: 1+ oder 2+ /ISH negativ	1b	A	++

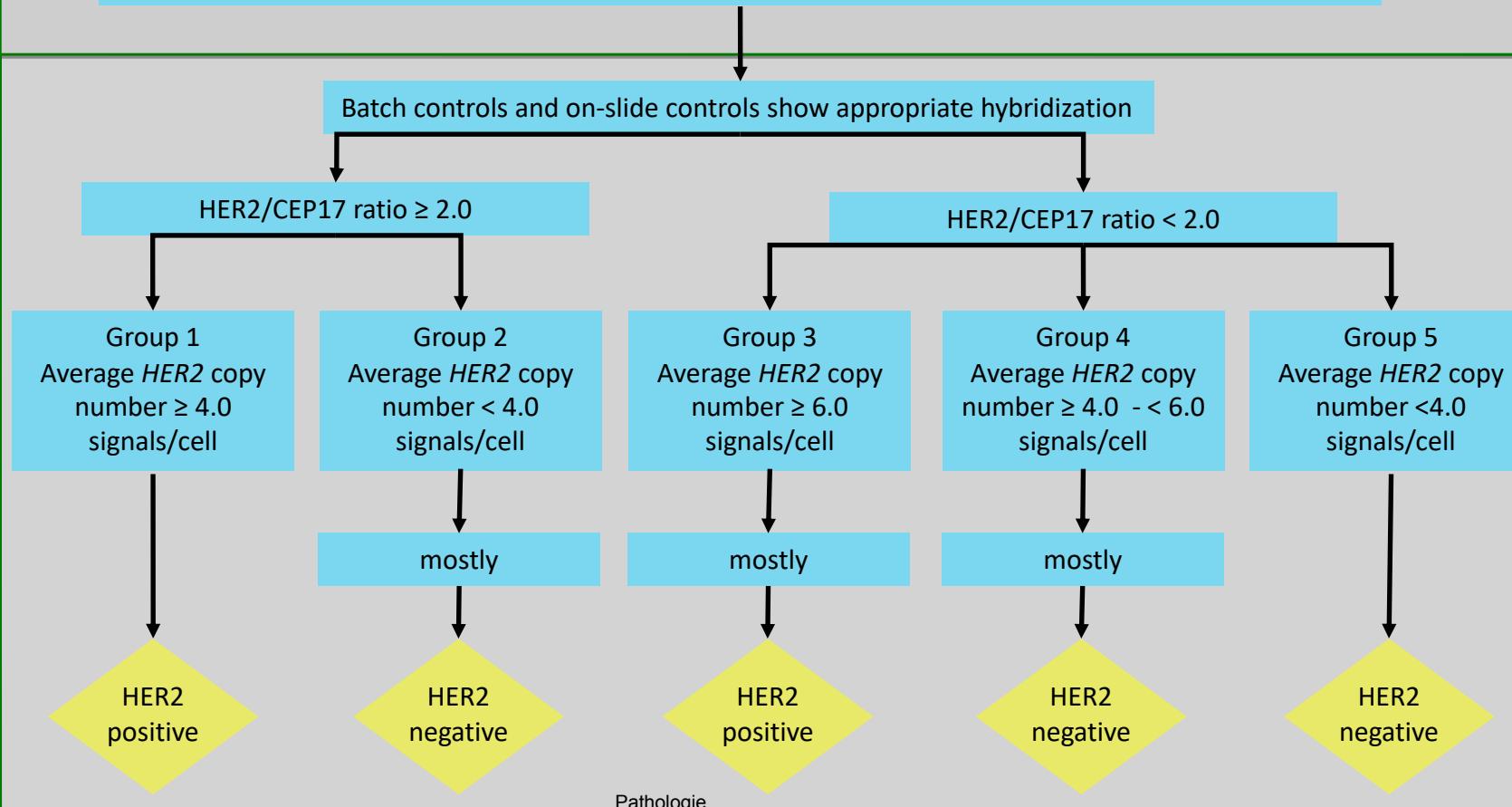
* Wegen Heterogenität und Therapierelevanz

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
- **Zweifarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - Gruppe 1: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern $\geq 4.0 \rightarrow$ HER2+
 - Gruppe 2: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0
 \rightarrow HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 3: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 6.0
 \rightarrow HER2+ (Nutzen einer anti-HER2 Therapie jedoch unklar)
 - Gruppe 4: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 und < 6
 \rightarrow HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 5: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0 \rightarrow HER2-

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



HER2 Testing on Core Biopsies

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

- 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

- 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)*

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

* Siehe Kapitel neoadjuvante Therapie

Prädiktive PD-L1 Bestimmung

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Immunhistochemischer Nachweis	2	A	++
Immun-Score (IC): Zytoplasmatische Positivität von mindestens 1% des leukozytären Begleitinfiltrates (Lymphozyten, Makrophagen, Plasma- zellen, Granulozyten außerhalb von Abszessen) zur Prädiktion einer <u>Atezolizumab</u> Wirksamkeit beim triple negativen metastasierten Mammakarzinom	2	A	++
Primärtumor- oder Metastasengewebe verwendbar	2	A	++
Einsatz von Primärantikörpern äquivalent zur Impassion 130 Studie	3	B	+
Combined positive score (CPS): Zahl positiv markierter Zellen (Tumor, Lymphozyten und Makrophagen) dividiert durch die Tumorzellzahl mal 100 (≥ 10 = positiv) zur Prädiktion einer <u>Pembrolizumab</u> Wirksamkeit beim triple negativen Mammakarzinom (durch FDA zugelassen, EMA ausstehend)	3	B	+/-

Mutationsdiagnostik beim mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		
				LOE	GR	AGO
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exone	Keimbahn: Blutzellen Somatisch: Gewebe	1b 2b	A B	++ +/-
PIK3CA	Alpelisib	Exone 7,9 und 20	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	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exone 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretorisches Mammakarzinom	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität <small>Pathologie</small>	Gewebe	2a	B	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittenener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2022:**

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

- **Version 2023:**
Gluz / Witzel

Definition

Prognostische Faktoren

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

Prädiktive Faktoren

Dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Quality Criteria

- **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**

Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

Prognosefaktoren I

Faktor	Oxford		
	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 prognostische und prädiktive Faktoren

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

Faktor	Oxford		
	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 Tumорhistologie 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

Prognostische und prädiktive Faktoren

Reproducibility – Quality Assurance is Key for Clinical Decision Making

- **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)

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)			
▪ MammaPrint® (N0-1)	1b	A	+*
▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	1b	A	+*
▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-)	2b	B	+*
▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-)	2b	B	+*
▪ Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)**	2b	B	+/-*
▪ IHC4 (ER / PR / HER2 / Ki67) (für die zentrale Testung validiert)	2b	B	+/-
▪ PREDICT® Algorithmus (https://breast.predict.nhs.uk/)	1b	A	+
▪ Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumogröße, Lymphgefäßinvasion LVI)	2b	B	+/-
▪ CT5 Clinical Treatment Score**	2b	B	+
▪ CPS-EG Score	2b	B	+
* Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumogröße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden			
** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos			

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren IV

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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, im Blut, für DFS, PFS, OS)		2a	B	+/-

Commercially Available Molecular Tests

	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 (Myriads)	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 – intermediate – high), molecular types	Low - high
Clinical Validation	Yes	yes	yes	yes	Yes
Registration	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVD-MIA)" 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

prädiktive Faktoren

Commercially Available Molecular Tests

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

	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%)	ABC6G 6 (19%) ABC6G 8 (36%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABC6G 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
Prognostische und prädiktive Faktoren

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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 RSO-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 genetically 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 genetically high-risk group (only for Oncotype DX)	14.3% (RS \geq 26)	n.a.	24.3% (RS \geq 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.

Adjuvante Endokrine Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

Oxford				
Therapie	Faktor	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	++
• Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen	Menopausenstatus	1c	A	++
	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	+/-

Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

Oxford				
Therapie	Faktor	LoE	GR	AGO
▪ 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	-
▪ Anti-HER2-Therapie	TIL's bei TNBC	2b	B	+/-
	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
▪ PARP-Inhibitor	gBRCA1/2 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 \leq 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)) NO, RS 0-25 age>50 yrs. NO RS 0-15 age \leq 50 yrs NO RS 16-25 age \leq 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} \leq 10%) N0-1, age>50 yrs NO, RS 0-11 and age \leq 50 yrs NO, RS 12-25 with Ki67 _{post} \leq 10% and age \leq 50 yrs N1: RS 0-25 (+ Ki-67 _{post} \leq 10% in RS 12-25) and age \leq 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

Prognostische und prädiktive Faktoren

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

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint®, Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, Breast Cancer Index SM)	↑	2b	B	+/-
■ Ki-67	↑	2b	B	+
■ Tumor-infiltrierende Lymphozyten**	↑	2a	B	+
■ PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa)	↑	2a	B	+/-
■ gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)	↑	2b	B	+
■ 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 2023.1D

Faktor	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®)				
▪ Prognose		1a	A	+
▪ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)		1b	B	+
▪ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen		1b	A	-*
▪ Cell-free DNA (cfDNA / ctDNA im Blut)		2a	A	+/-

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

Oxford				
Therapie	Faktor	LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase) Ansprechen auf vorherige Therapie autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>)	1a 2b 2b	A B B	++ ++ +
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (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 [#] (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++

Mutationsdiagnostik* bei mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen Somatisch: Gewebe	1b	A	++
	Olaparib			2b	B	+/-
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	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/	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
	Ansprechen orale SERDs		Metastasen, Plasma	1b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten-	Gewebe	2a	B	+
* idealerweise Paneldiagnostik		Prognostisch Instabilität	E Faktoren			

Entscheidungshilfe prospektiv evaluierter Biomarker (LOE1a) und Therapieoptionen (mBC)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Biomarker / Signaturtherapieoption	Subtyp / Population	Therapieoption
PDL-L1 ≥ 1 %	TNBC	Firtst 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

Therapierelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

Diagnostik*	Faktor	Oxford	LoE	GR	AGO
Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)					
▪ Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z. B. BRAF, FGFR1, ...)	Effektivität verschiedener Medikamente	4	D	+/-**	
▪ Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, lokale „hand selected“ Panels)	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	3a	C	+/-**	
▪ 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 2023.1D

Tier	LoE	Explanation
Tier 1	A.1 Biomarkers that predict response or resistance to FDA-approved therapies for a specific type of cancer 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	Variants of strong clinical significance
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 C.2 Biomarkers that serve as inclusion criteria for clinical trials D Biomarkers that show plausible therapeutic significance based on preclinical studies	Variants of potential clinical significance
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 fortgeschrittenener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

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

Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- **Versionen 2005–2022:**

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

- **Version 2023:**

Kolberg-Liedtke / Reimer / 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

B3-Läsionen

1. Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms

- Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalen Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Flache epitheliale Atypie (FEA)
- Lobuläre Neoplasie (LIN; LN; in älterer Nomenklatur zusammengefasst; jetzt unterteilt in ALH und LCIS), klassischer und nicht-klassischer Typ
- Atypische apokrine Adenose

2. Potenziell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Sampling

- Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides-tumor ohne Malignitätsverdacht
- Intraduktales Papillom ohne / mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung: B2)
- Hämangioma

3. Seltene Veränderungen

- Adenomyoepitheliom, Mamilladenom, Mikroglanduläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Fasziitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR AGO

■ Interdisziplinäre Konferenz:
Pathologie und Bildgebung konkordant?

- ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ und Ausdehnung des Befundes
- nein: offene PE

Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)

3a C ++

3a C ++

5 D +

Strategie nach Diagnose einer ADH in der Biopsie

Oxford

LoE GR AGO

ADH in Stanz- / Vakuumbiopsie:

- Offene Exzisionsbiopsie
- Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn sämtliche folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
 - a) Kein radiologischer Herdbefund,
 - b) Fokale Läsion (≤ 2 TDLU*) in Vakuumbiopsie und
 - c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt

3a C ++
5 C +/-

ADH im Resektionsrand nach offener Exzision:

- Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet

3a C +

* TDLU = terminale duktulo-lobuläre Einheit (unit)
Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

Lobular Intraepithelial Neoplasia (LIN)

- 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

* 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*

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

Risk lesion	Upgrade rate to in situ or invasive Ca
LIN	7x / 10 yrs (ipsi-/contralateral)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	3-5x / 10 years (ipsi-/contralateral)
Papilloma	
• no atypia	4.6% (ipsilateral)
• atypia	13% (ipsilateral)

LIN with elevated risk

- **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

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ LIN 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.		2b	C	++
■ Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN (LIN3), LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist.		2b	C	++
■ LIN am Resektionsrand von BET				
■ Keine Nachresektion.		2a	C	++
Ausnahmen				
a) Pleomorphe, floride oder LIN mit Nekrosen				
b) 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 ($\geq 90\%$)
- **FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:**
 - Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

2b B +

2b B +

3b C ++

Papilloma

- **Includes:** Central and peripheral papilloma > 2 mm, atypical intraductal papilloma (B3)
- To be **distinguished from** peripheral micropapilloma arising in the TDLU, size \leq 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

Oxford

LoE

GR

AGO

	2b	C	+
■ 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			
	Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)		

Radially Sclerosing Lesion

- **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

<ul style="list-style-type: none">■ Radiäre Narbe / CSL in Stanz- oder Vakuumbiopsie:<ul style="list-style-type: none">■ Offene Biopsie<ul style="list-style-type: none">■ 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	+
<ul style="list-style-type: none">■ Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach offener Exzision:<ul style="list-style-type: none">■ 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 2023.1D

www.ago-online.de

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ FEA, Papillom ohne Atypien, Radiäre sklerosierende Läsion		5	C	++
■ Screening-Mammographie	3a	C	++	
■ LIN		3a	C	++
■ Kurative Mammographie (12 Monate)		3a	C	++
■ ADH		3a	C	++
■ Kurative Mammographie (12 Monate)		3a	C	++
■ Frauen mit LIN und ADH sind über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko zu informieren		3a	C	++

Medikamentöse Prävention bei B3 Läsionen mit erhöhtem Risiko eines DCIS oder invasiven Karzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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	2b	B	+/-
▪ Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen	1b	A	+/-
▪ Raloxifен für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom	1b	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 entsprechend der Definition des NSABP B1 trial (1,66% in 5 Jahren)

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- **Versionen 2002–2022:**

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

- **Version 2023:**

Blohmer / Mundhenke

DCIS - Prätherapeutische Abklärung

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Mammographie	1b	B	++
▪ Vergrößerungsaufnahmen von Mikroverkalkungen	4	C	++
▪ Steigerung der Detektionsrate von G1 / G2 DCIS durch digitale Mammographie (versus konventionell)	2b	B	+
▪ Sonographie (zum Ausschluss eines begleitenden inv. Anteils)	4	C	++
▪ Bei Tumoren mit solidem Anteil	4	C	++
▪ MRT zur Festlegung der Ausdehnung und OP-Planung	1a	B	+/-
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Stereotaktische Stanzbiopsie / Vakuumbiopsie (VAB)	2b	B	++
▪ Präparateradiographie	2b	B	++
▪ Setzen eines Markierungsclips in der Biopsieregion, wenn die Läsion komplett entfernt wurde	5	D	++
▪ Interdisziplinäre Tumorboard-Präsentation	5	D	++

DCIS – Upstaging, ipsi- / contralateral Events und Mortality

Upstaging to BC %	Ipsilateral events (cum. incidence) %	Contralateral events (cum. incidence) %	BC-specific mortality % (95% CI)
5-25.9	<i>10 years:</i> BCS: 24.6 BCS and radiotherapy: 9.6 <i>20 years:</i> BCS: 30.6 BCS and radiotherapy: 18.2	<i>10 years:</i> 4.8-6.4% <i>15 years:</i> 6.4-~11%	<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)

~ 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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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.**

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

Oxford

LoE

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 (smaler sampling volume) 3b
- High platelet-lymphocyte ratio 3b

Lower risk

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

Gute klinische Praxis (GKP)

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
■ Exzision (drahtmarkiert)	2b	B	++
▪ Markierung mit drahtfreien Verfahren	3b	C	+/-
■ Flankierende Drahtmarkierung bei großen Läsionen	3a	C	+
■ Präparatradiographie bei Drahtmarkierung	2b	B	++
■ Intraoperative Sonographie (präop. darstellbarer Befund)	3a	C	+/-
■ Sofortige Nachresektion bei unvollständiger Resektion (Präparateradiographie)	1c	B	++
■ Intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Einzelfall für Schnittränder)	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	+/-
▪ Axilladissektion	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

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

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS II

	LoE
▪ Familiäre Mammakarzinombelastung	2a
▪ Prämenopause bei DCIS Erkrankung	2a
▪ Hoher BMI	2a
▪ Hohe Brustdichte	2a
▪ Wachstumsmuster (kribriform / solide versus „clinging“ / mikropapillär)	2b
▪ Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen	2b
▪ Architektur	2b
▪ (mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate	2b
▪ Palpables DCIS	2b
▪ ER-, HER2+, Ki-67+	2b
▪ Scores: Oncotype DX Breast DCIS Score (12 Gene), CCP (23 Gene)	2b
▪ MSKCC Nomogram	2b
▪ DCISIONRT	2b
▪ Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER2+, triple negativ)	2b
▪ DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa	2b
▪ Hohe TILs Zahl	2b

DCIS Strahlentherapie

Statements

- **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).**

DCIS

adjuvante Strahlentherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO

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 \geq 50 Jahre, DCIS \leq 3 cm, G1-2, R0 (\geq 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 \geq 50 J. und Diagnose durch Symptomatik, \geq 15 mm, Multifokalität, tastbarer Tumor, Resektionsränder < 10 mm, G2/3, zentrale Nekrose, Komedo-Typ

DCIS – adjuvante Systemtherapie

- **Adjuvante endokrine Therapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** LoE 1a
- **Endokrine Therapie kann einen geringen Effekt auf die ipsilateralen invasiven und DCIS-Rezidive haben.** LoE 1a
- **Endokrine Therapie hat einen Effekt auf die kontralateralen invasiven und in-situ 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
DCIS

DCIS – adjuvante Systemtherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen (nur ER+) 20 mg	1a	A	+/-*
■ Tamoxifen (nur ER+) 5 mg (Langzeitdaten fehlen)	2b ^a	B	+/-*
■ Aromataseinhibitor (nur ER+) bei postmeno- pausalen 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

3864 postmenopausal
women

R

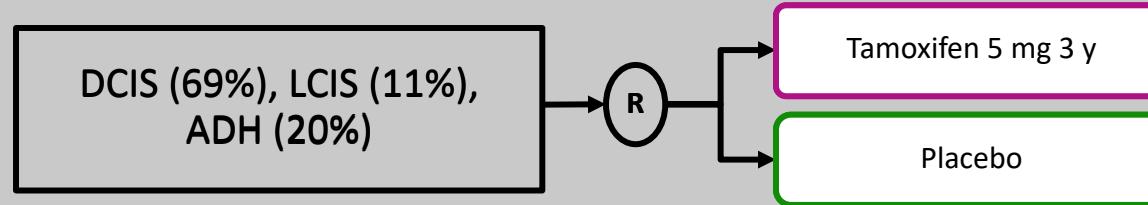
N = 1,920 anastrozole 1 mg, 5 y

N = 1,944 placebo

- 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: Breast 2019



- **N = 500,**
- **follow-up 5.69 years,**
- **results:**
 - **EFS: Tam 5.5% (14/253) vs. Placebo 11.3% (28/247),**
 - **severe adverse event with same incidence (endometrial cancer Tam 1 vs. PLAC 0, thrombo-embolic event Tam 1 vs. PLAC 1)**
 - **adherence Tam 65% vs. PLAC 61%.**

Behandlung des Lokalrezidivs des DCIS nach Tumorektomie

Nach vorangegangener Bestrahlung:

- **Einfache Mastektomie**
- + SLNE
- **Sekundäre brusterhaltende Operation**

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

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

Ohne vorangegangene Bestrahlung:

- **Therapieindikation wie bei primärer Erkrankung**

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

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

■ Versionen 2002–2022:

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 2023:

Bauerfeind / Thill

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

Prätherapeutische Mamma- und Axilladiagnostik

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/Axilla*)	2b/2a*	B	++
▪ MRT*	1b	A	+
▪ Minimalinvasive Biopsie Mamma** (CNB, VAB)	1b	A	++
▪ CNB Axilla, wenn auffälliger LK-Befund und Markierung des LK wenn TAD geplant/≤3 susp. LK	2b	B	++
▪ Mamma-CT	4	D	-
▪ PET für die Axilla. (PET-CT, PET-MRT)	2b	B	-

* Möglichkeit der MRT-gestützten Biopsie (in domo oder im Rahmen einer 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 DM durch synthetische Mammographie (SM)

Prätherapeutisches Staging

	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	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 (II), wenn verfügbar unter onkologischen Aspekten

Stellenwert der operativen Optionen

	Oxford	
	LoE	GR
■ Die Überlebensraten nach BET (Tumorektomie + RT) sind denen nach MRM mindestens äquivalent	1a	A
■ Die Lokalrezidivraten nach „skin sparing mastectomy“ (SSM) und MRM sind äquivalent	2b	B
■ Die Erhaltung des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) ist bei R0-Resektion onkologisch sicher	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 Seeds***	2b	B	+/-
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

Durchführung der Brusterhaltenden Mammakarzinom-Operation unter onkologischen Aspekten

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 2023.1D

In Zusammenarbeit mit:



Athanasiou 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) 2a A ++
 - Nachresektion bei invasivem oder *in situ* Tumorausläufer bis in den Resektionsrand (Paraffinschnitt) 2a B ++
- **Invasives Mammakarzinom mit EIC***
 - Nachresektion bei invasivem oder *in situ* Tumorausläufer bis in den Resektionsrand (Paraffinschnitt) 2a B ++
 - Nachresektion bei knappem Resektionsrand der intraduktalen Komponente (< 2 mm im Paraffinschnitt)** 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
Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

Brusterhaltende Operation (BEO)

Vorgehensweise, Technische Aspekte

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Präparateradiographie und / oder -sonographie bei nicht-palpablen Befunden und / oder tumorassoziiertem Mikrokalk*	2b	B	++
▪ Intraoperative Sonographie zur Erhöhung der R0-Resektionsrate bei nicht-palpablen Befunden	1a	A	+
▪ Intraoperative Sonographie zur Erhöhung der R0-Resektionsrate bei palpablen Befunden (geringeres Resektionsvolumen)	1b	B	+
▪ Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Boost- oder Teilbrustbestrahlung	2b	B	+
▪ Intraoperative Schnittrandbeurteilung (mit Margin Probe®)	1b	A	+/-
▪ Stereotaktische Befundentfernung als alleinige Therapie	4	D	--

Brusterhaltende Operation (BEO) ohne neoadjuvante Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Multifokalität / Multizentrität (Voraussetzung: R0-Resektion aller Herde)	2b	B	+
■ Histologisch befallene Resektionsränder trotz wiederholter Nachresektion	2b	B	--
■ Inflammatorisches Mammakarzinom	2b	B	--

OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“

Axilläre Lymphknotendissektion (ALND) ohne neoadjuvante Chemotherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)	3	D	-
▪ Endpunkt: Staging	3	A	-
▪ Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle	2a	A	+/-
▪ pN+ (präoperativ histologisch gesichert)	2a	B	+
▪ cNO pNO (i+) (sn)	1b	A	--
▪ cNO pN1mi (sn)	2b	B	--
▪ cNO pN1 (sn) (T1/2, < 3 SN+, BEO + RT + adäquate Systemtherapie)	1b	A	-
▪ cNO pN1 (sn) und Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)	1b	B	+**
▪ cNO pN1 (sn) und Mastektomie (T1/2, < 3 SN+, Radiotherapie der Thoraxwand)	5	D	+/-**
▪ ALND indiziert, aber nicht möglich			
▪ Radiatio analog AMAROS-Studie (evaluiert für cNO pN1sn)	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	++

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}	ycNO	ALND	+	ypNO / ypN+	Keine	2b	B	++
			TAD	+	ypNO	Keine	2b	B	+
			SLNE	+/-	ypNO (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
					ypNO	Keine	2b	B	+/-
					ypNO (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
			TLNE	+/-	ypNO	keine	2b	B	+/-
					ypNO (i+)	ALND	3b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	3b	B	+
			ycN+**	++	ypNO / ypN+	Keine	2b	B	++

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen, Cave: M 90,3% falsch positive Befunde, gegen cN+

Targeted Axillary Dissection (TAD)

= TLNE + SLNE

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

In Zusammenarbeit mit:

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Stanzbiotische 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	++
▪ Immuhistochemie 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
Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen I

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinisch / sonographisch neg. Axilla (cN0)	1b	A	++
▪ cT 1–2	2b	A	++
▪ 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-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Indikationen II

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Während Schwangerschaft oder Stillzeit (nur 99m Tc-Kolloid, keine Markierung mit Patent- oder Methylenblau, keine Daten zu SPIO oder ICG)	3	C	++
■ Nach vorausgegangener Tumorektomie	2b	B	+
■ Nach vorausgegangener „großer“ Brust-Operation (z. B. Reduktionsplastik)	3b	C	+/-
■ Ipsilaterales intramammäres Rezidiv nach vorheriger BET und SLNE	4	D	-
■ SLNE entlang der A. mammaria interna	2b	B	-
■ Nach Axilla-Voroperation	3b	B	+/-
■ Prophylaktische bilaterale / kontralaterale Mastektomie	3b	B	--
■ Inflammatorisches Mammakarzinom	3b	C	-

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

Markierung

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ 99mTc Kolloid	1a	A	++
■ Präoperative Lymphszintigraphie (diagnostischer Zugewinn limitiert, aber gesetzlich vorgeschrieben)*	1b	A	+
■ Patentblau	1a	A	+/-
■ Indocyaningrün (ICG)°	2a	B	+
■ SPIO#	2a	B	+
■ Methylenblau	2a	B	+/-

* Qualitätssicherung Nuklearmedizin

SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide; Cave: eingeschränkte MRT-Sensitivität in der Nachsorge

° zur Darstellung des SN in der Axilla nicht zugelassen, Off-Label

Operatives Vorgehen im Rahmen der neoadjuvanten Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Frühzeitige Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation	5	D	++
▪ Resektion des Tumors / repräsentative Exzision des posttherapeutischen, markierten Tumorareals	2b	C	++
▪ Exzision in neuen Tumorgrenzen	2b	C	++
▪ Freie Resektionsränder	2a	B	++

OP nach neoadjuvanter Chemotherapie siehe Kap. „Neoadjuvante Chemotherapie“

Beginn adjuvanter Therapiemaßnahmen nach primärer Operation

	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 2023.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Plastisch-rekonstruktive Aspekte nach Mastektomie

- **Versionen 2002–2022:**
Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Dall / Ditsch / Fersis / Friedrich/ Gerber / Hanf / Heil / Kühn / Kümmel / Lux / Nitz / Rezai / Rody / Scharl / Solbach / Thill / Thomssen / Wöckel

- **Version 2023:**
Dall / Ditsch

Definition der onkoplastischen Operation

Einsatz plastischer operativer Techniken zum Zeitpunkt der Tumorentfernung, um sichere Resektionsgrenzen zu erreichen und eine ästhetische Brustform zu ermöglichen.

Fokus auf günstige Narbenplatzierung, adäquate Weichteilformierung, Wahl des geeigneten Wiederaufbauverfahrens (auch unter der Bedingung einer Radiotherapy) und Darlegung zu Möglichkeiten der Angleichung der Gegenseite, um eine Symmetrie zu erreichen.

Classifications

1. By Hoffmann / Wallwiener:

Classification by reconstructive surgery complexity with respect to breast conservation and mastectomy: PubMed Central, Figure 1: BMC Cancer. 2009; 9: 108. Published online 2009 Apr 8. doi: 10.1186/1471-2407-9-108 (nih.gov)

2. By Clough:

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.

Onkoplastische brusterhaltende Operation (OPS)

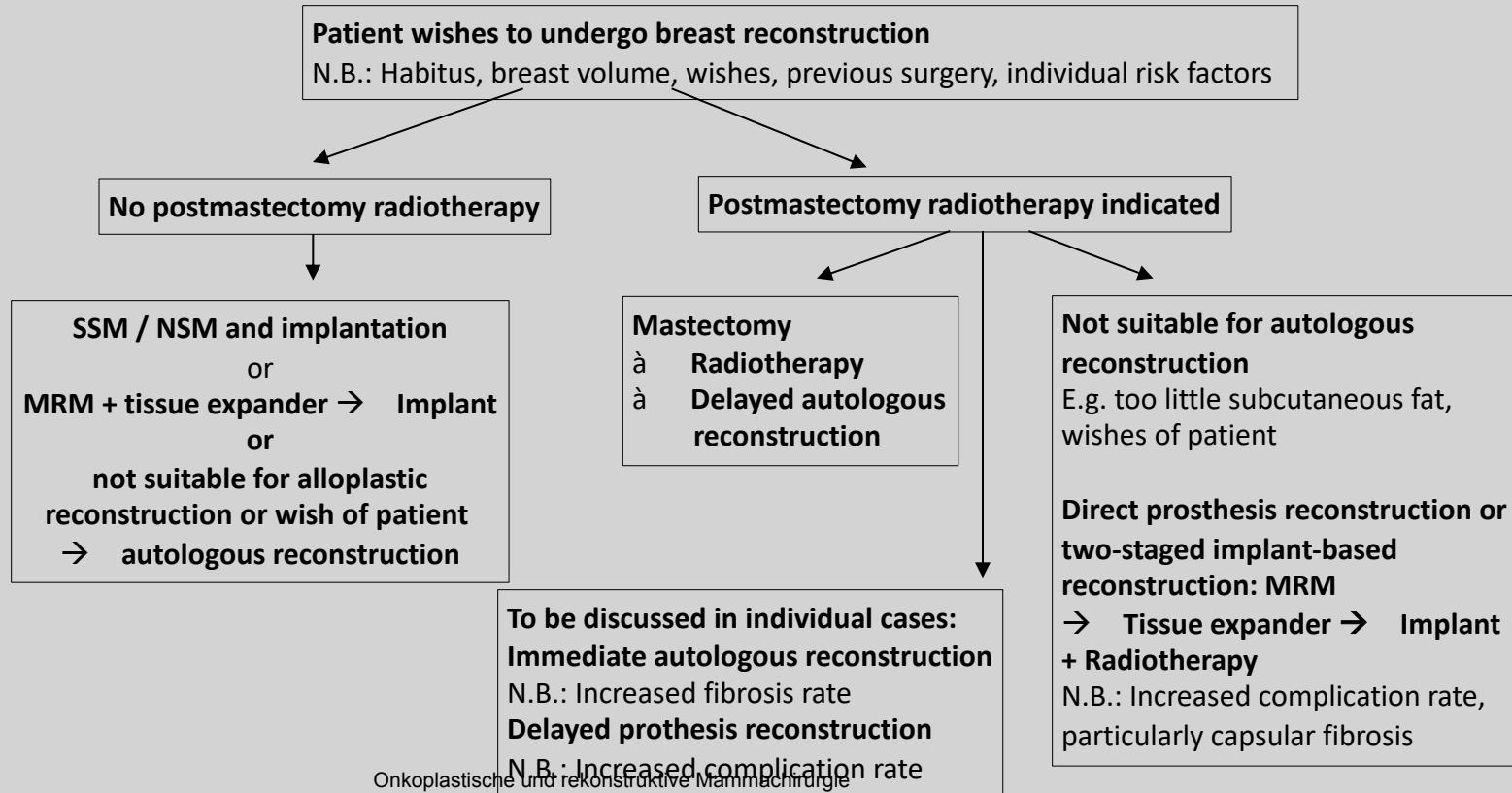
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

In Zusammenarbeit mit:

	LoE	G	AGO R
▪ OPS kann in ausgewählten Fällen eine Mastektomie ersetzen	2b	B	+
• auch bei multizentrischen/multifokalen Tumoren	2b ^(a)	B	+
▪ OPS und BEO sind onkologisch gleichwertig	2a	B	++
▪ OPS und BEO Komplikationsraten sind vergleichbar	2a	B	+/-

Algorithm of Breast Reconstruction



Breast Reconstruction Principles

Good Clinical Practice

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

In collaboration
with:



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

AGO: ++

- Planning of reconstructive procedure 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 tumorbiologically indicated) in case of unfavorable tumor-breast-relation
- Consideration of contralateral breast;
 - discuss possible alignment / sequencing surgical procedures to produce symmetry; usually after at least 3-6 months (Caveat: need for post-ressections, consider effects of radiotherapy for affected side)
- Preference for less stressful surgical technique with stable long-term esthetic 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

Mastektomie und Möglichkeiten der Rekonstruktion

Oxford
LoE GR AGO

▪ Einsatz von mit Silikongel gefüllten Implantaten einzeitig (primär)* oder zweizeitig nach Expander	2a	B	+
▪ Autologer Gewebetransfer	2a	B	+
▪ Gestielter Gewebetransfer	2a	B	+
▪ Freier Gewebetransfer (mit Gefäßanastomosen)	2a	B	+
▪ Autologer Gewebetransfer kombiniert mit Implantaten	3a	C	+/-

Cave: BMI > 30, Raucher, Diabetes, Strahlentherapie, Alter, bilaterale ME,
* Dokumentation in Implantatregister

Zeitpunkt der Rekonstruktion

	Oxford	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none">▪ Sofortrekonstruktion<ul style="list-style-type: none">▪ Obligat bei SSM / NSM▪ 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 (CHT, RT)▪ Nachteil: Verlust des Hautmantels		3b	B	++
<ul style="list-style-type: none">▪ Verzögerte Rekonstruktion (Platzhalter vor definitiver Rekonstruktion) („Delayed-immediate BR“)		3b	B	+

Zeitpunkt der Rekonstruktion mit Implantaten und Bezug zur Strahlentherapie

- **Implantat-Rekonstruktion (IR)**
 - **IR ohne Strahlentherapie (RT)**
 - **IR vor RT**
 - **IR nach RT**
 - **IR nach sekundärer Mastektomie nach BET**
 - **Perioperative antibiotische Prophylaxe (max. 24 Stunden)**

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

Metaanalysis of Prophylactic Antibiotics > 24 h in Implant-based Immediate Breast Reconstruction (IBR)

- **11 studies (15,966 mastectomy procedures)**
- **Three studies comparing topical antibiotics with no topical antibiotics demonstrated statistical significance ($RR = 0.26$, 95 % CI: 0.12–0.60, $P = 0.001$)**
- **8 studies comparing extended systemic antibiotics with standard of care found no statistical significance ($RR = 0.80$, 95 % CI: 0.60–1.08, $P = 0.13$).**

LoE 2a B

In the setting of immediate breast reconstruction (IBR) following mastectomy, there is insufficient evidence for the use of extended prophylactic antibiotics to reduce surgical site infection (SSI) rates. Well designed randomized controlled trials in patients undergoing IBR should be conducted to determine the appropriate regimen and/or duration of prophylactic antibiotics on SSI outcomes.

Possible Associations between Implants and Rare Diseases

- **US FDA Breast Implant Postapproval Studies (LPAS)**
Long-term Outcomes in 99,993 Patients
(Primary Augmentation: N = 71.937 / Primary Reconstruction: N = 9942)
 - 56 % of implants were silicone implants
- Possible Associations:
 - Sjogren syndrome: (SIR* 8.14)
 - scleroderma: (SIR 7.00)
 - rheumatoid arthritis: (SIR 5.96)
 - stillbirth: (SIR 4.50)
 - melanoma: (SIR 3.71)
- At 7 years, reoperation rate is 11.7 % for primary augmentation, and 25 % for primary / revision reconstruction.
- One case of BIA-ALCL

Associations need to be further analyzed with
patient-level data to provide conclusive evidence!

© Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

* Standardized incidence ratio

Possible Associations between Implants and Rare Diseases

Rare Systemic Harms Compared With the General Population:

	Manufacturer	Study Events	Study Event Rate (Per 10,000 Person Yr)	General Population Event Rate (Per 10,000 Person Yr)	SIR	SIR 95% CI	P Value
Fibromyalgia	Allergan	9	1.8	112.8	0.02	0.01–0.03	< 0.001
	Mentor	307	28.4	112.8	0.25	0.22–0.28	< 0.001
Rheumatoid arthritis	Allergan	4	0.8	5.4	0.15	0.04–0.38	< 0.001
	Mentor	349	32.2	5.4	5.96	5.35–6.62	< 0.001
Scleroderma	Mentor	46	4.2	0.6	7.00	5.12–9.34	< 0.001
Sjogren syndrome	Mentor	62	5.7	0.7	8.14	6.24–10.44	< 0.001
Systemic lupus erythematosus	Allergan	3	0.6	5.4	0.11	0.02–0.32	< 0.001
	Mentor	66	6.0	5.4	1.11	0.86–1.41	0.398
Cancer	Allergan	80	16.0	41.3	0.39	0.31–0.48	< 0.001
	Mentor	532	63.8	41.3	1.54	1.42–1.68	< 0.001
Breast cancer	Mentor	116	13.9	12.5	1.11	0.92–1.33	0.26
Lung cancer	Mentor	5	0.6	5.2	0.12	0.04–0.27	< 0.001
Brain cancer	Mentor	3	0.4	0.6	0.67	0.14–1.95	0.639
Melanoma	Mentor	65	7.8	2.1	3.71	2.87–4.73	< 0.001
Neurological disorder	Allergan	18	3.6	22.5	0.16	0.09–0.25	< 0.001
	Mentor	394	35.8	22.5	1.59	1.44–1.76	< 0.001
Multiple sclerosis	Mentor	47	4.3	2.5	1.72	1.26–2.29	0.001
Myositis	Mentor	17	1.5	0.8	1.88	1.09–3.00	0.018

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

- 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 %)
 - Tumoröse 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

- 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

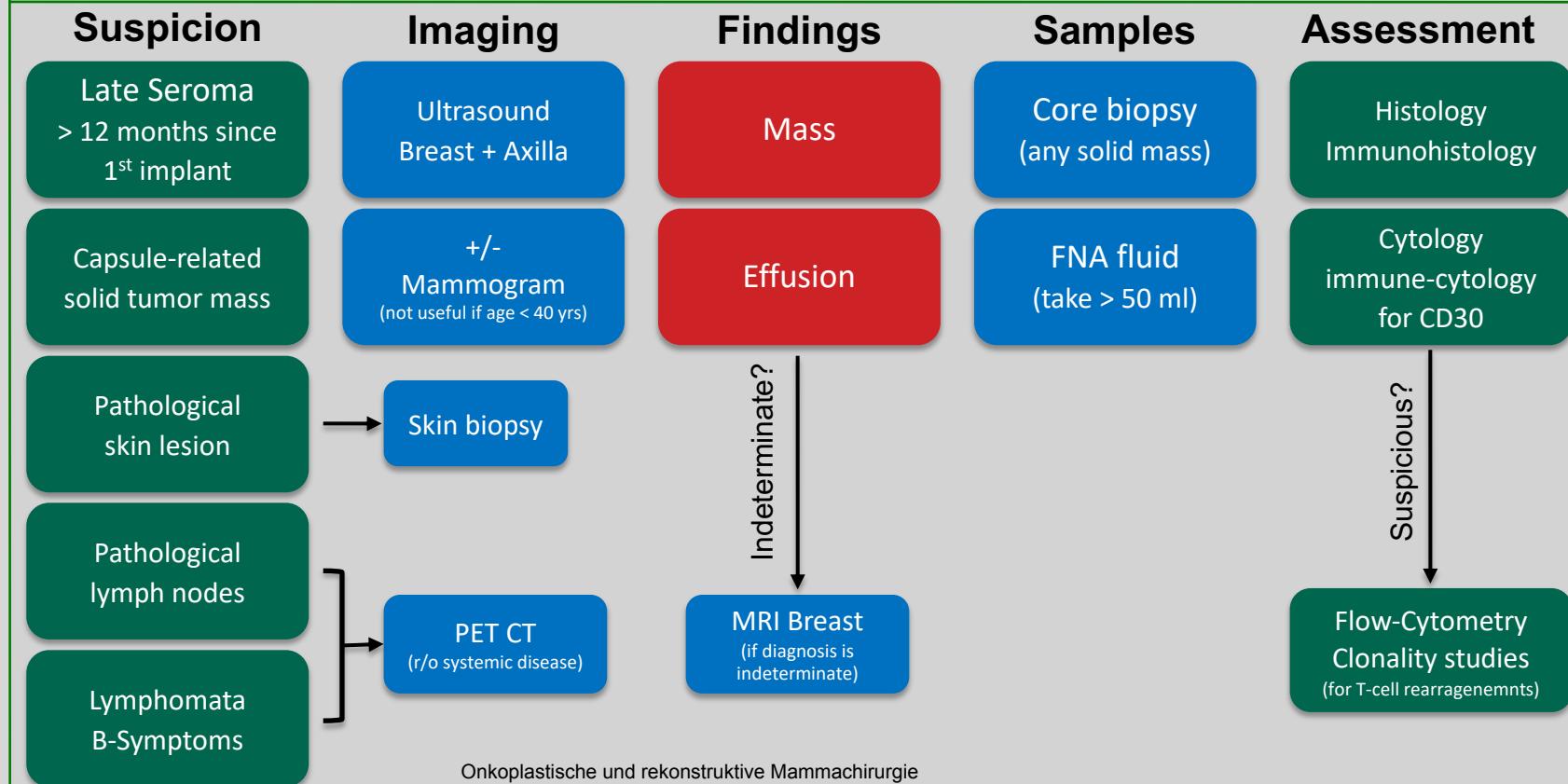
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Sonographie (Abklärung neu aufgetretener Serome 1 Jahr nach Implantateinlage, Herdbefund (Sensitivität: 84 %, Spezifität: 75 %))	3a	D	++
▪ Mamma-MRT bei Bestätigung Verdachtsdiagnose	3a	D	++
▪ Staging (Bildgebung, z. B. CT, PET-CT)	3a	D	++
▪ Erguss-Zytologie bei Spätserom <ul style="list-style-type: none">▪ Untersuchung von mind. 50 ml▪ komplette Aufarbeitung▪ Flowzytometrie (T-Zell-Klon)▪ BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (CD 30+)	3a	D	++
▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden	3a	D	++
▪ Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging	3a	D	++
▪ Dokumentation des Implantates (Hersteller, Größe, Füllung, Oberfläche, Batch-Nummer) und Eingabe in Register	5	D	++

BIA-ALCL – Therapie

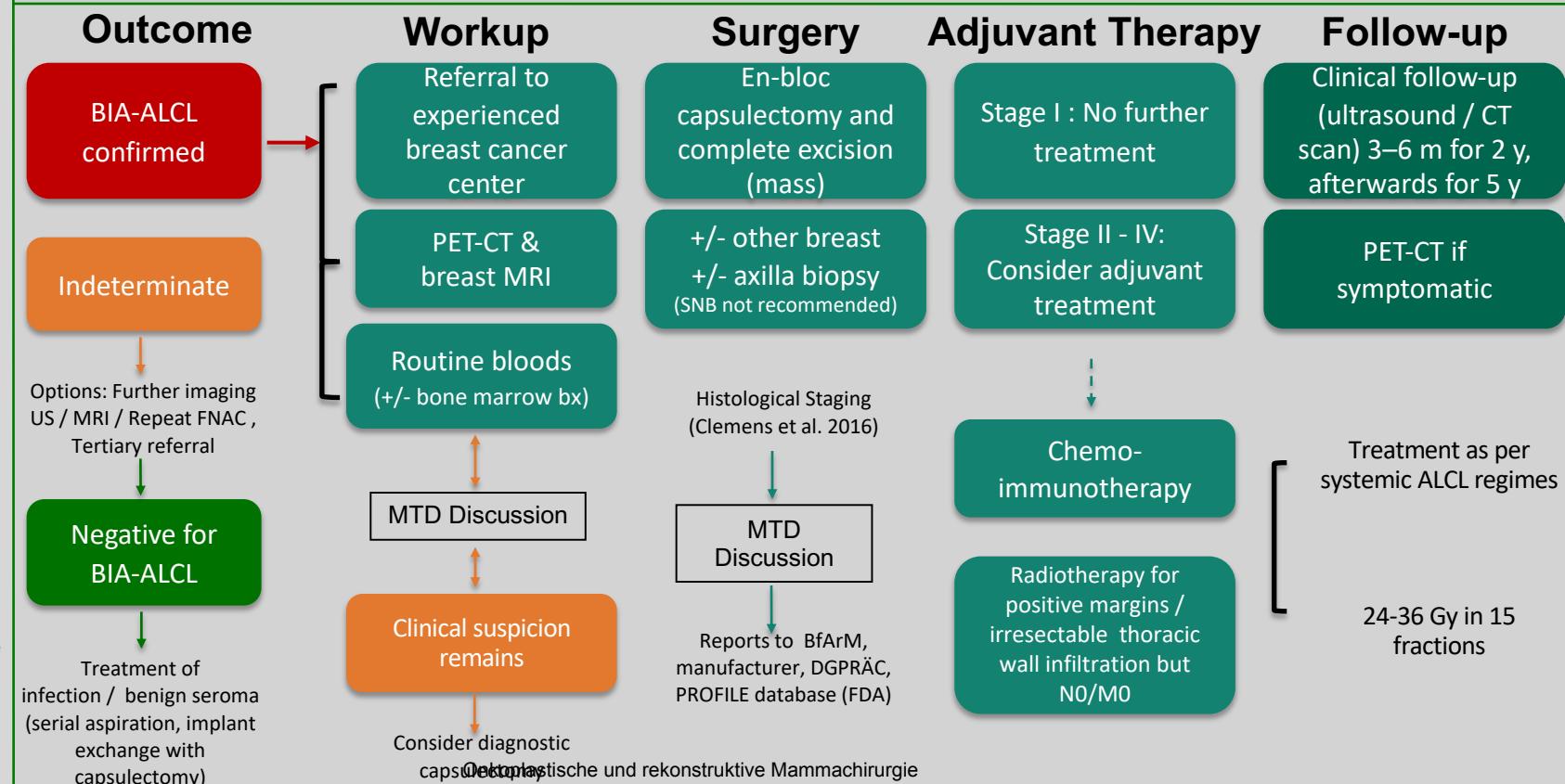
- **Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie einschließlich Tumorentfernung**

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie einschließlich Tumorentfernung		3a	C	++
▪ Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routine-mäßige Sentinel-Node Biopsie, keine Axilladissektion		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	++

Diagnostic Pathways and Assessment



BIA-ALCL Treatment Pathways



TNM Staging of BIA-ALCL

	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		

BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

- **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.“

Breast Implant Capsule-Associated Squamous Cell Carcinoma

- Squamous cell carcinomas associated with breast implant augmentation are exceedingly rare (11 cases reported).
- Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma occurs in patients with long standing breast implant augmentations (>11 years).
- Presentation with breast enlargement/swelling and pain, skin changes
- 3/11 pts. developed metastatic disease within 1 year.
The reported metastatic sites include axilla, soft tissue (arm and leg), liver, lung, mediastinum, retroperitoneum, and leptomeninges.
- 4/5 patients with follow-up data showed a correlation between extracapsular extension and development of metastases (1-8 months; mean 4.25 months).
- In this limited cohort it is difficult to ascribe prognostic factors, but extracapsular extension does appear to be a concerning finding.

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

- **Präpektoriale Loge der subpektoralen Loge überlegen**

- **Azelluläre Dermis (ADM)**
 - subpektoral
 - präpektoral

- **Synthetische Netze**
 - subpektoral
 - präpektoral

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

Lipotransfer

- Lipotransfer nach ME und Rekonstruktion
- Lipotransfer nach brusterhaltender Therapie
- Mit Stammzellen (ACS) angereicherte, autologe Fettgewebstransplantation vs. ohne Stammzellen

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

Gestielte Lappen zur Rekonstruktion

Oxford

LoE GR AGO

Brustrekonstruktion (BR) mit autologem Gewebe

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| ■ 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: <ul style="list-style-type: none">■ BR nach RT■ BR vor RT | 2a | B | + |
| | 2a | B | +/- |

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

Oncoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Freie Lappen zur Rekonstruktion

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ DIEP	2a	B	+
▪ Freier TRAM	2a	B	+
▪ SIEA	3a	C	+/-
▪ Gluteallappen (SGAP- / IGAP, FCI)	4	C	+/-
▪ Free gracilis flap (TMG)	4	C	+/-
▪ Omentum Flap	4	C	+/-
▪ Nutzung von ICG* Angiographie zur Perfusionsbeurteilung	2a	B	+

Freier Gewebetransfer

- DIEP
- Freier TRAM
- SIEA
- Gluteallappen (SGAP- / IGAP, FCI)
- Free gracilis flap (TMG)
- Omentum Flap
- Nutzung von ICG* Angiographie zur Perfusionsbeurteilung

Vorteile

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

Nachteile

- Zeit- und personalintensive mikrochirurgische Techniken
- Aufwendige postoperative Überwachung

Oncoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

* ICG: Indocyaningrün

Gestielter vs. freier Gewebetransfer

Oxford

LoE	GR	AGO
3a	A	++

- **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**

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

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Hautsparende Mastektomie (SSM / NSM)			
▪ Sicher (gleiche Rezidivrate wie bei ME bei geeigneter Pat.auswahl)	2b	B	++
▪ Höhere Lebensqualität für Patientin	2b	B	++
▪ Erhalt des Mamillen-Areola-Komplex (MAK) unter bestimmten Bedingungen	2b	B	++
▪ Möglich nach Mastopexie / Reduktionsplastik	4	C	++
▪ Nutzung von ICG* zur Vorhersage von Nekrosen	1b	B	+
▪ Hautschnitte → verschiedene Möglichkeiten:			
▪ Periareolär			
▪ Hemi-Periareolär mit / ohne medialer / lateraler Erweiterung			
▪ Reduktionsschnittbild: „inverses T“ oder vertikal			
▪ Inferior-lateraler Zugang / Inframammärfalte			
▪ Niedrigste Inzidenz von Komplikationen	2b	B	+

* ICG = Indocyaningrün

Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Mastectomy + Reconstruction

Risk of complications with the addition of radiotherapy

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:

Distortion of breast shape, fibrosis, vascular complications

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

Prävention und Therapie der Kapselfibrose

Oxford

LoE GR AGO

	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	+

Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Serome nach Implantatrekonstruktion I

	Oxford	
	LoE	GR
■ Inzidenz: ca. 5-10 % (2-50 %)	2a	B
Einflussfaktoren:		
■ Z. n. Radiatio erhöht Risiko (RR ca. 3)	2a	B
■ Adipositas erhöht Risiko (z. B. BMI > 30 vs. < 30; RR ca. 3)	2a	B
■ Einsatz von ADM erhöht Risiko (RR ca. 3)	2a	B
■ Glatte Expander erhöhen Risiko (RR ca. 5)	3b	C
■ Z. n. neoadjuvanter Chemotherapie erhöht Risiko eher nicht	2a	B
■ Subcutane Loge erhöht Risiko eher nicht	2b	B

Serome nach Implantatrekonstruktion II

Prävention

- **Drainage**
- **Entfernung der Drainage bei Fördermenge < 30ml**

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

3b	C	+
2b	B	+

Therapie

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

4	C	+
5	D	+/-
5	D	+
5	D	+

Chirurgische Prävention

- **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
Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2 Mutationsträgerinnen*

Oxford

LoE GR AGO

▪ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RR-BSO)**	2a	B	
▪ reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität			++*
▪ reduziert die Gesamtmortalität			++*
▪ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM)			
▪ reduziert die Brustkrebsinzidenz	2b	B	+*
▪ reduziert die Mortalität bei <i>BRCA1</i> 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. RRB M Beratung sollte individualisiert durchgeführt werden.

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO)	2b	B	+*
▪ reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität			
▪ reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)			
▪ Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität	2b	B	+*
▪ Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)	2b	B	+/-*
▪ Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.	2a	B	++*
▪ 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, Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

■ Versionen 2002–2022:

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 2023:

Gerber / Jackisch

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

Adjuvante endokrine Therapie

Bestimmung des Menopausenstatus

Oxford

LoE

GR

AGO

Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese ++
- FSH, E2 ++

Adjuvante endokrine Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Endokrin sensitiv	1a	A	++
■ Fraglich endokrin sensitiv	3b	D	+
■ Endokrine Therapie sequentiell: nach einer adjuvanten Chemotherapie	2a	B	+
■ Endokrine Therapie simultan mit Anti-HER2- Therapie ohne Chemotherapie	2b	B	+
■ Nicht endokrin sensitiv:	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.
- Standard Therapiedauer der adjuvanten Therapie: 5 Jahre
- Erweiterte Therapiedauer nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam hängen v. a. vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfall-Risiko ab.
- Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) 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.

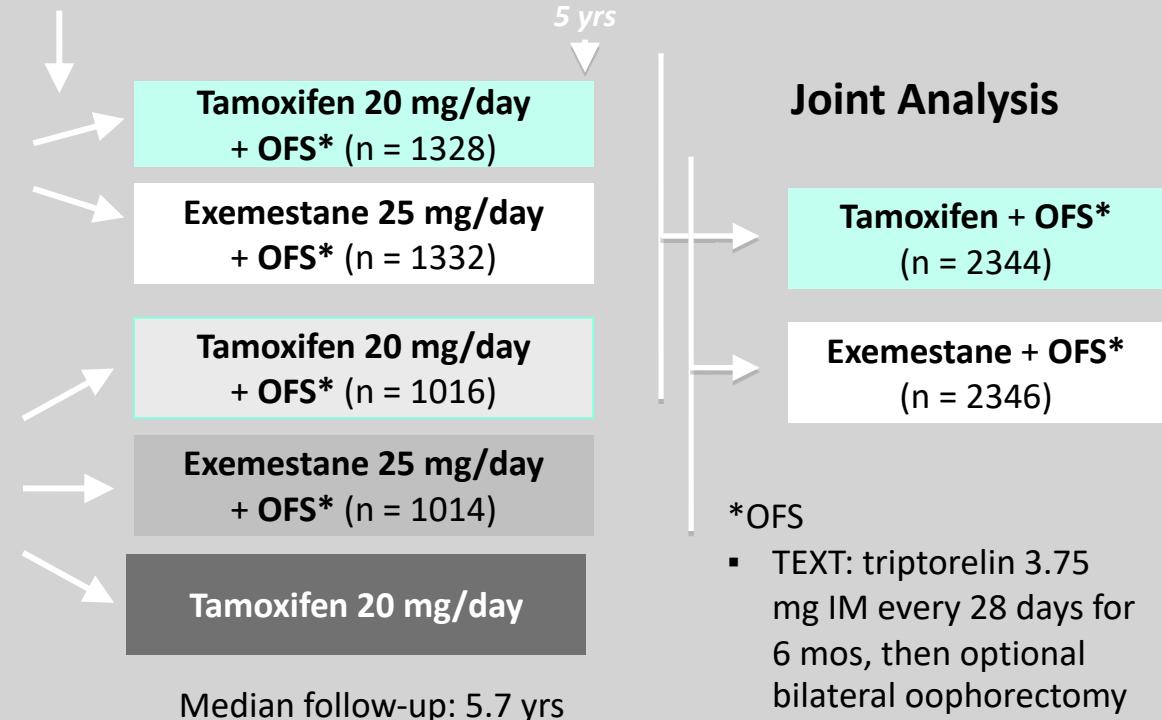
TEXT

Premenopausal
Patients with HR+ BC
≤ 12 wks after
surgery
(N = 2672)

SOFT

Premenopausal
patients with HR+
BC
≤ 12 wks after
surgery
(if no chemo) or
≤ 8 mos after chemo
(N = 3066)

TEXT / SOFT Joint Analysis



Nach Pagani O, et al. N Eng J Med, 371(2) 2014

Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

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

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 <i>(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)</i>	1a	A	++
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			

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

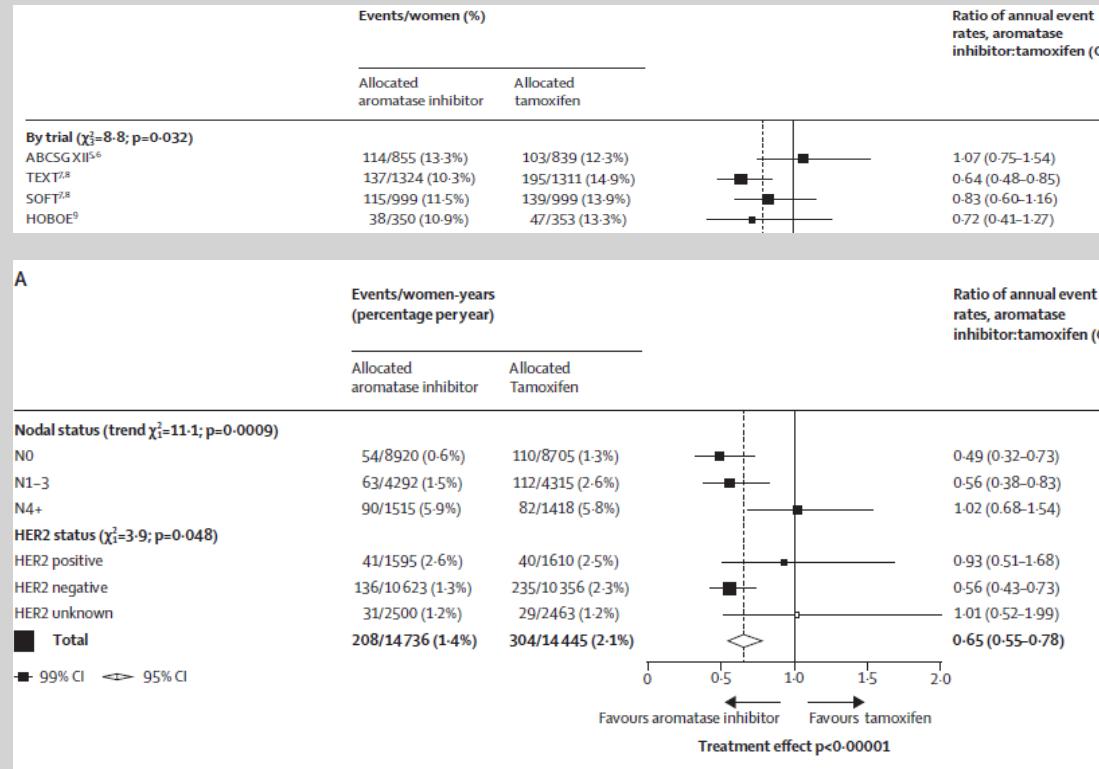
Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

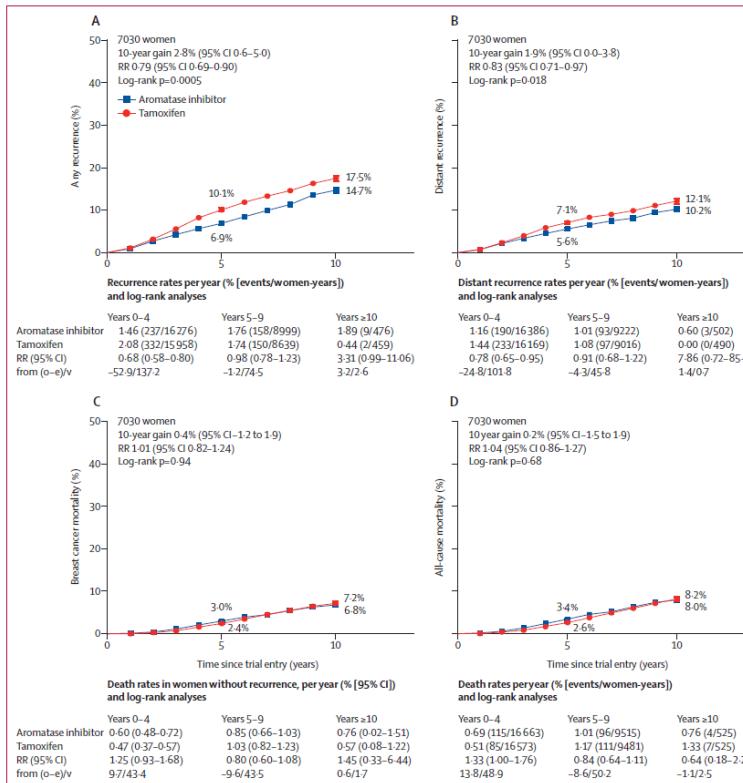


Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Any recurrence



Breast cancer mortality

Distant recurrence

All-case mortality

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre	1a	A	++
▪ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom	2b	B	+
▪ Hohes Rezidivrisiko	2b	B	+
▪ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*	1a	A	++
▪ Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	++
▪ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1b	C	++
▪ 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

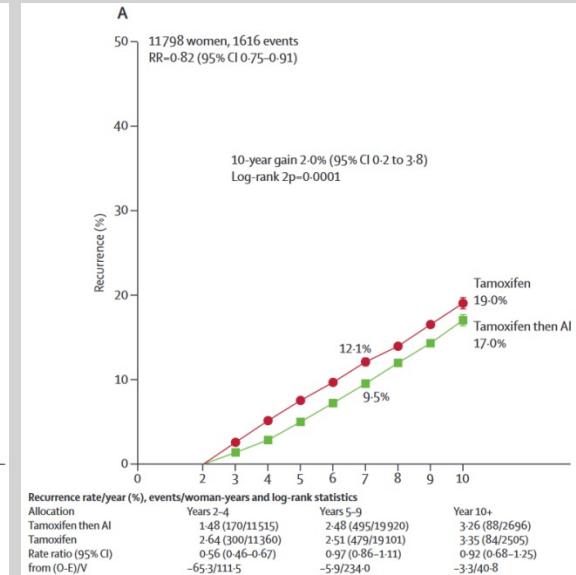
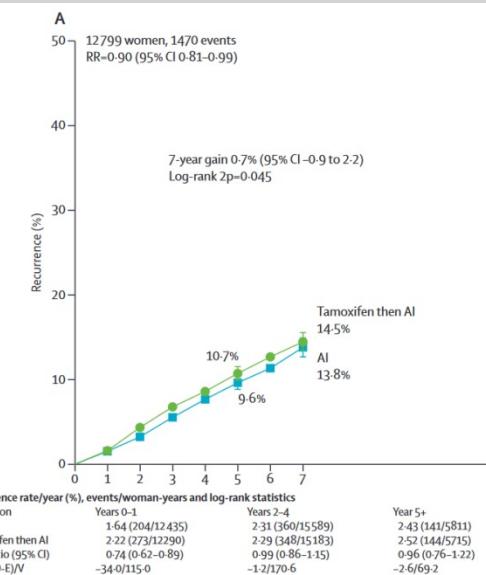
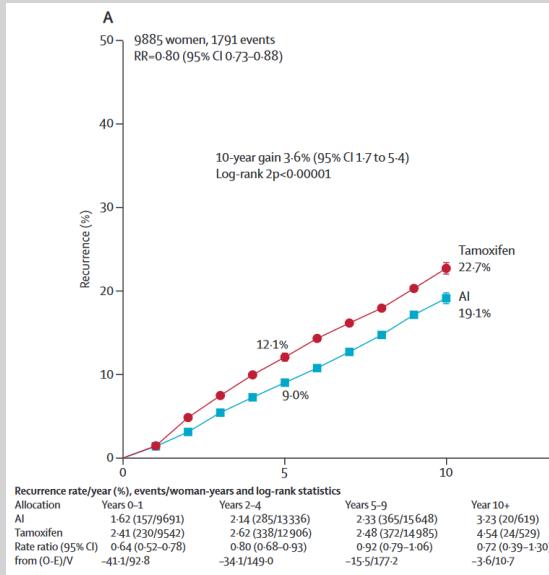
** Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden

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 2023.1D



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

Oxford

LoE GR AGO

Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika
analog zu den Studien

- Abemaciclib für 2 Jahre*
- Olaparib für 1 Jahr bei *gBRCA1/2 Mutation***

1b B +

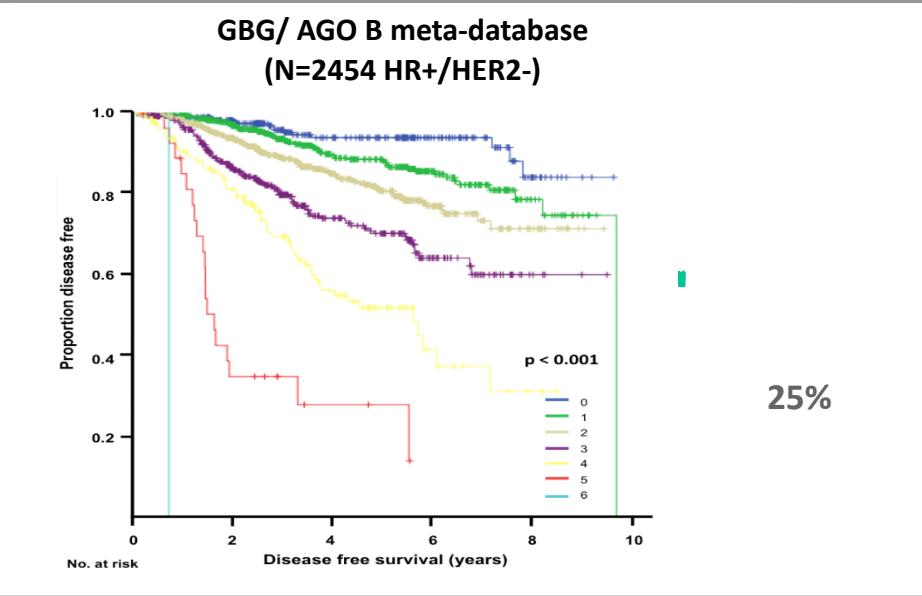
1b B ++

* entsprechend der MonarchE-Studie

** entsprechend der Olympia-Studie

Wie berechnet man den CPS+EG Score?

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	



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 2023.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko

- | | Oxford | LoE | GR | AGO |
|--|--------|-----|----|-----|
| ▪ 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)

Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

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

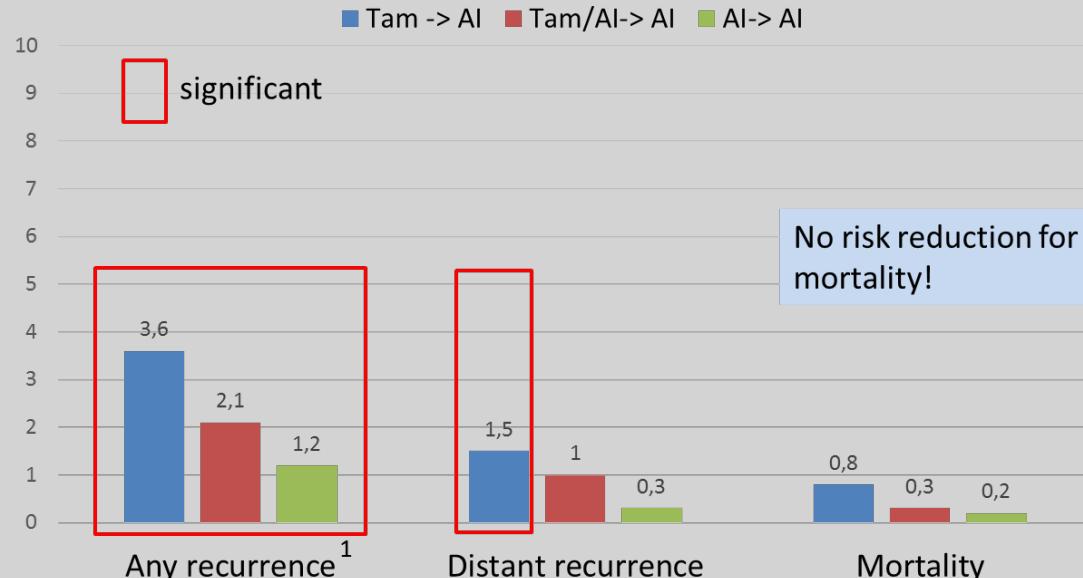
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Absolute risk reduction (in %) of extended AI therapy differs after 10 years by type of prior endocrine therapy



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

Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

Gray R et al. SABCS 2018 (GS3-03)

Erweiterte, adjuvante endokrinen Therapie im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Braun: Tamoxifen

Grün: Tamoxifen oder AI

Blau: AI

Gestreift: Zeit der randomisierten Intervention vs. keine Therapie od. Plazebo

*: Rando-misierungszeitpunkt

§ : MA17R nach 5 Jahren AI mit / ohne Tam zuvor

Decision Criteria for Extended Adjuvant Therapy

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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**

Overschutz mit GnRH und Fertilitätserhaltung 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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ CTx + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CTx + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	2a	B	+/-
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assistierter Reproduktion (ART) (Information: https://fertiprotekt.com ; S2k-Leitlinie <i>Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>)			++

Fertilitätsprotektion und assistierte Reproduktion

- *Onkologische Sicherheit¹*-

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie				
GnRH-Analogon		1a	A	++
Kryokonservierung Ovargewebe mit anschliessender Transplantation ²		4	D	+
Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet / befruchtet) nach ovarieller Stimulation		2a	C	+
■ ART nach (neo-)adjuvanter Therapie		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 komplett
Explantation des Transplantats nach Schwangerschaft notwendig

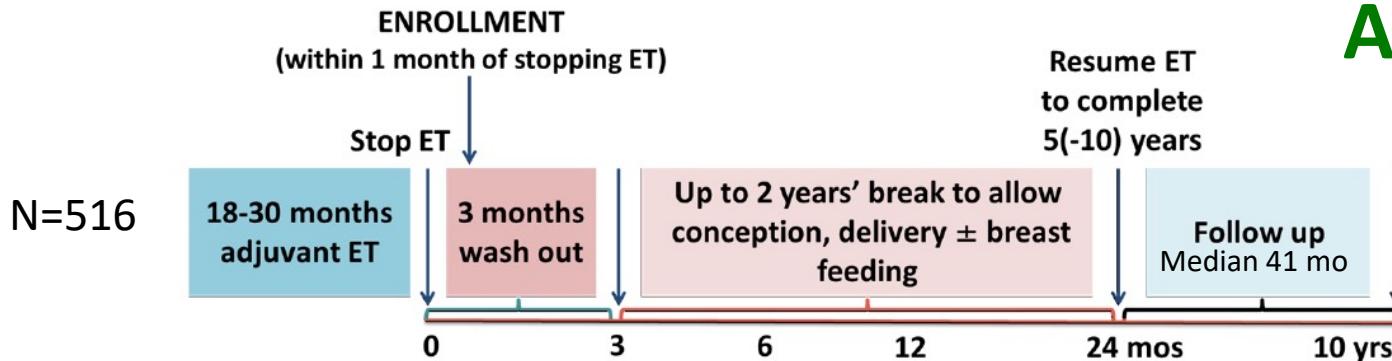
Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patn. mit Kinderwunsch

**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 +



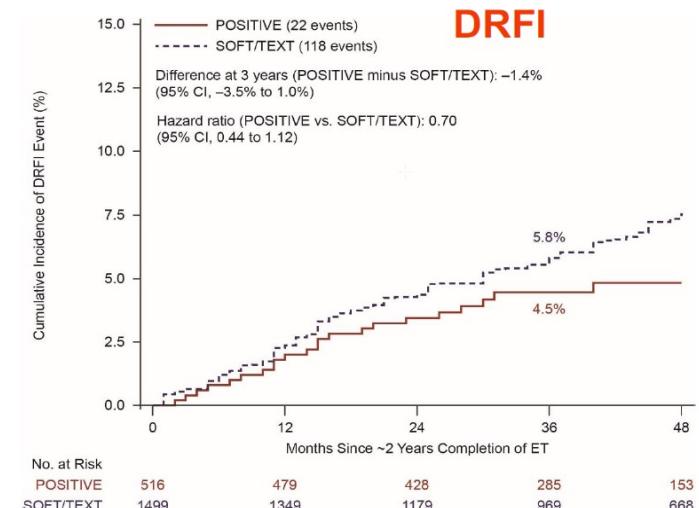
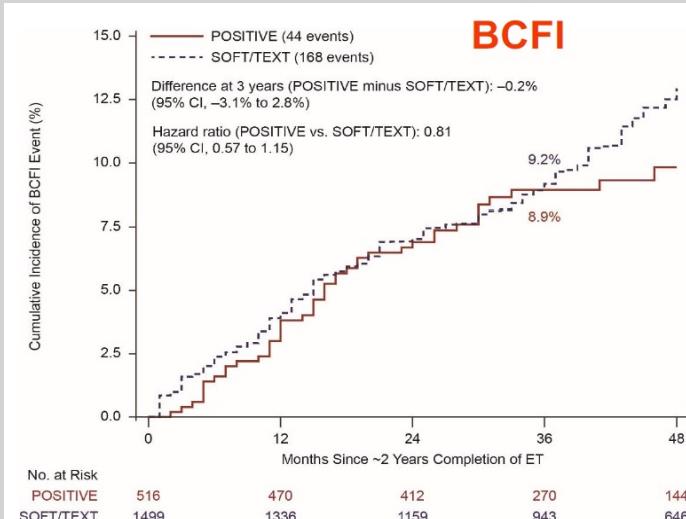
Untersucht wurden Frauen < 42 Jahre:

- 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



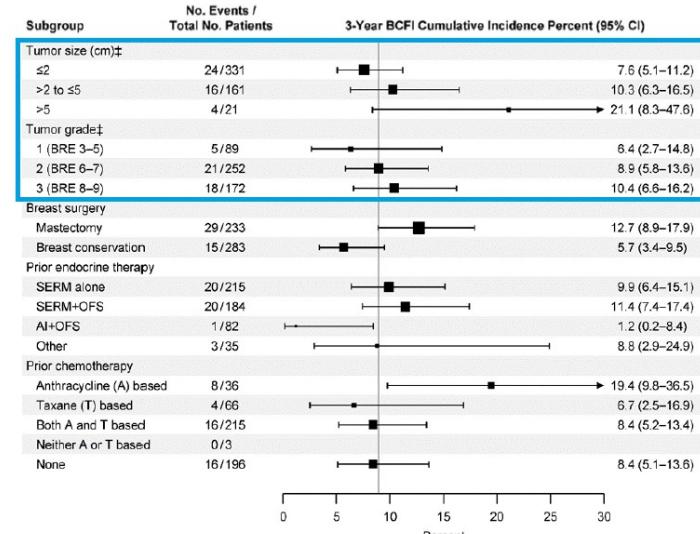
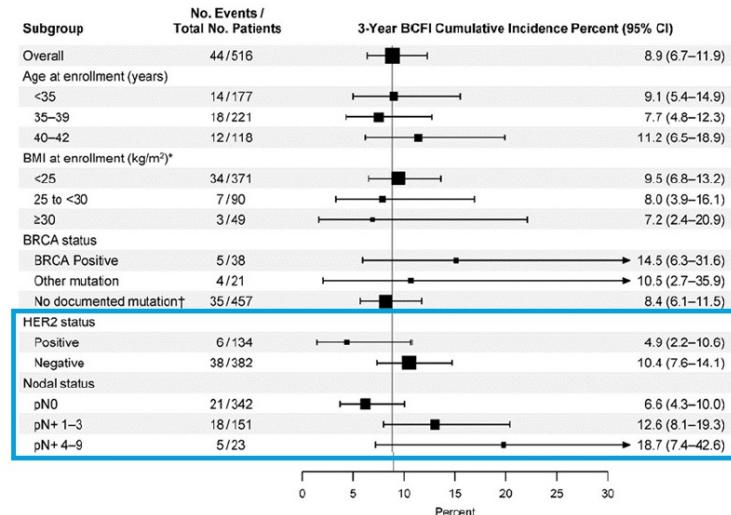
Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

3- YEAR BCFI CUMULATIVE INCIDENCE – POSITIVE only

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



This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact opagani@bluewin.ch for permission to reprint and/or distribute

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

■ Versionen 2002 – 2022:

Albert / Dall / Fasching / Fehm / Harbeck / Jackisch / Janni / Kümmel /
Loibl / Lux / von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Rody / Schmidt /
Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomayer / Stickeler / Thill / Thomssen /
Untch

■ Version 2023:

Gluz / Thill

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-basierte 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

¹Gemäß Zulassung bzw. Studienpopulation auf Basis des zugelassenen Prognosekapitels

Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

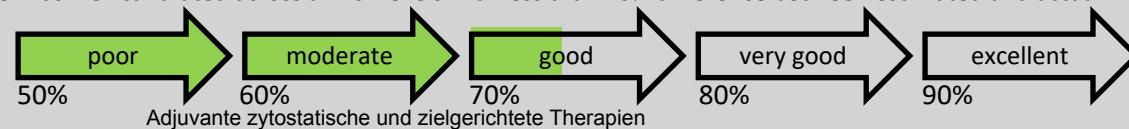
Lee Index

- 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 ?
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 lifting or moving large objects like a living room chair?

Adjuvante Chemotherapie: bei kleinen, nodal-negativen Tumoren (T1)

■ Indikation zur Chemotherapie bei

■ TNBC

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford

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

■ HER2+ in Kombination mit Trastuzumab

- > 10 mm
- 6–10 mm
- ≤ 5 mm

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	+/-
▪ Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie	1b	B	-

Gray R et al., Lancet 2019

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

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4$ q2w
- $A_{60}C$ q2w x 4 → Pac_{175} q2w x 4
- $E_{90}C$ q2w x 4 → Pac_{175} q2w x 4
- $E_{90}C$ q2w x 4 → Pac_{80} q1w x 12
- $NabPac_{125}$ x 8-12 → $E_{90}C$ q2(3)w x 4

Dosis-dichtes und dosis-eskaliertes Regime ($N \geq 4+$)

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2000}$ q2w

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

1b	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	B	++
1b	B	+
1b	A	++

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
<u>Anthrazyklin-/ Taxan-basierte Regime</u>			
▪ *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12	2b	B	++
▪ AC q3w x 4 → Pac q1w x 12	1b	A	++
▪ AC → D q3w	A ₆₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	A
▪ *EC → D q3w	E ₉₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	B
▪ DAC	D ₇₅ A ₅₀ C q3w x 6	1b	A
<u>Anthrazyklin-freie Regime</u>			
▪ 6 x DC entspricht EC → D oder 3 x (F)EC-3 x Doc	D ₇₅ C ₆₀₀ x 6	1b	B
▪ 4 x DC > 4 x AC	D ₇₅ C ₆₀₀ x 4	1b	B
▪ Pac mono	P ₈₀ q1w x 12	1b	B
▪ CMF		1a	A
<u>Taxan-freie Schemata</u>			
▪ EC (q3-2w) x 4-6	E ₉₀ C ₆₀₀ x 4-6	2b ^(a)	B

* Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin, statische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Capecitabin-haltige Therapie bei TNBC*				
▪ adjuvant / neoadjuvant (zusätzlich zur Standardtherapie)		1a	A	+/-
▪ postneoadjuvant bei non-pCR**				
▪ 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	--

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

■ Trastuzumab + Pertuzumab

- pN+
- pN-

Oxford
LoE GR AGO

1b B ++
1b B +/-

■ Neratinib

- 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)
- 1 Jahr nach Trastuzumab/Pertuzumab/T-DM1 bei hohem Risiko und HR-positiv

1b B +
5 D +/-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab / Pertuzumab

Beginn der Therapie

- Simultan mit Taxanen
- Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie

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

1a	A	++
1b	B	+

Dauer

▪ Für 1 Jahr	1a	A	++
▪ Für 0,5 Jahre (Trastuzumab)	1a	A	+
▪ Für 2 Jahre	1b	A	-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime

Trastuzumab simultan mit

- Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC
- P q1w 12 x bei pT < 2 cm, pN0
- Docetaxel und Carboplatin

Oxford

LoE GR AGO

1a A ++
2b B +
1b A +

Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit

- Mit Paclitaxel q1w (oder Docetaxel q3w) nach EC / AC
- Mit Docetaxel + Carboplatin
- Mit Taxan dosis-dicht

1b B ++
1b B ++
2b B +

Radiotherapie simultan zu Trastuzumab / Pertuzumab

1a A ++

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

Oxford

HR positiv (pCR und non-pCR)

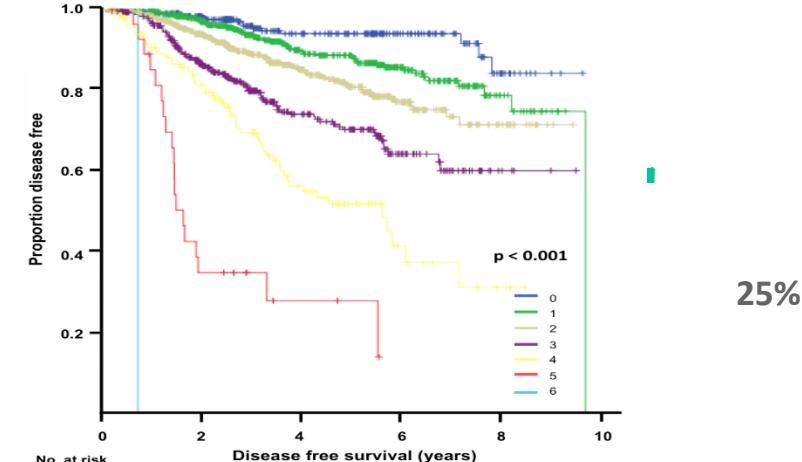
- | | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10) | 1a | A | ++ |
| ▪ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko ¹ | 1b | B | + |
| ▪ Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2 ^{MUT} , bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3) ² | 1b | A | ++ |
| ▪ Capecitabin (bei non-pCR) | 1b | A | +/- |

¹ entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

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	

**GBG/ AGO B meta-database
(N=2454 HR+/HER2-)**



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B
N	5,637	5,600	1,250
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%
Duration of CDK4/6i treatment	24 mths	24 mths	12 mths
Follow-up	42.0 mths	24 mths	43 mths
Discontinuation rate	28%	42%	20%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	17%	27%	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
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

Oxford

LoE GR AGO

pCR

- Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)

1b B +

Non-pCR

- Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*

- Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie*
- Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie

1a A ++

5 D +/-

- Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w

1b B +/-

- Olaparib (*gBRCA^{MUT}*)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

Oxford

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

pCR

- **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, Hochrisiko, z.B. Stadium II-III)*** 2b B +/-

non-pCR

- **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, Hochrisiko, z.B. Stadium II-III)*** 2b B +
 - **Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv)*** 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 2023.1D

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

■ Versionen 2002–2022:

Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / 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 2023:

Fasching / Friedrich

Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

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-basierte 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

++
++
++
+

++
++
+
++

++
++
+
+
+

++
++
++

¹Gemäß Zulassung bzw. Studienpopulation (falls noch nicht zugelassen) des Proseptakapitel

Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

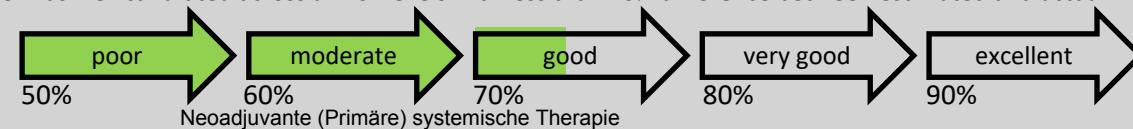
Lee Index

- 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 ?
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?

Anthracycline-free Taxan / Carboplatin Based Regimen for HER2+

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: 93.5%

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
■ 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

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

- Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist
- Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen (insbesondere bei HER2 pos und TNBC)
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Inoperables Mammakarzinom
- Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung

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

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		AGO
		LoE	GR	
▪ 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
 Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie
 Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR II

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint®, Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, Breast Cancer Index SM)	↑	2b	B	+/-
■ Ki-67	↑	2b	B	+
■ Tumor-infiltrierende Lymphozyten**	↑	2a	B	+
■ PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa)	↑	2a	B	+/-
■ gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)	↑	2b	B	+
■ 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 (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Schemata

	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
nur für (adjuvante) systemische Therapie

Empfohlene Schemata

beim triple-negativen Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Nicht-platinhaltige Regime			
▪ ddEC x 4 → Pacli ₈₀ q1w x 12	1b	B	++
▪ NabPac ₁₂₅ q1w x 12 → E ₉₀ C q2(3)w x 4	1b	B	+/-
Platinhaltige Regime			
▪ NabPac ₁₂₅ / Carbo _{AUC 2} q1w x 8 → ddEC x 4	1b	B	+
▪ Pacli ₈₀ q1w x 12 / Carbo _{AUC 6} q3w x 4 → ddAC / ddEC x 4	1b	B	+
▪ Docetaxel / Carbo _{AUC 6} q3w x 6 oder Paclitaxel/Carbo _{AUC 1,5} q1w x 18	2b	B	+
▪ NabPac ₁₀₀ / Carbo _{AUC 6} q4w x 4	2b	C	+
Checkpoint-Inhibitoren			
▪ Pembro ₂₀₀ q3w + Pac ₈₀ / Carbo _{AUC 1,5} q1w x 12 → E ₉₀ C q3w x 4	1b	B	+
▪ Pembro ₂₀₀ q3w + Pac ₈₀ q1w x 12 / Carbo _{AUC 5} q3w → E ₉₀ C q3w x 4	1b	B	+

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

ICPi plus Neoadjuvant Chemotherapy for Triple Negative Breast Cancer Patients

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

	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)	43.5% vs. 40.8% Δ 2.6% (n.s.)
pCR PD-L1 positive	58% vs. 50%	69% vs. 49%	69% vs. 55%	52% 48%
pCR PD-L1 negative	44% vs. 18%	48% vs. 34%	45% vs. 30%	32% vs. 32%
Follow up/EFS/iDFS (months)/HR EFS/iDFS	43.7 months iDFS: 0.48 (p = 0.0389)	20 months EFS: 0.76 (n.s.)	39.1 months EFS: 15.7 vs. 23.8 m 0.63 (p = 0.00031)	---
EFS/iDFS adjusted to pCR/non-pCR	pCR 95.5% vs. 86.1% npCR 76.3% vs. 69.7%	---	pCR 94.4% vs. 92.5% npCR 67.4% vs. 56.8%	---
	Neoadjuvante (Primäre)		systemische Therapie	

Neoadjuvante systemische Therapie Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens

- **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	++*

(CNB: core needle biopsy; TAD: targeted axillary dissection;

*Studienteilnahme empfohlen (AXSANA / Early Breast Cancer Study)

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

	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	+/-

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	2b	C	++
▪ Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten Schema	2b	B	+
▪ AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12	2b	B	+
▪ DAC x 2 → NX x 4	1b	B	+
Bei Progression:			
▪ Reevaluation der Tumorbiologie	5	D	+/-
▪ Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung	4	D	++
▪ Zusätzliche adj. Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Schemata	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	++

* Studienbeteiligung an EUBREAST-01 empfohlen
NACT = adjuvante (Primäre) systemische Therapie

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}	ycNO	ALND	+	ypNO / ypN+	Keine	2b	B	++
			TAD	+	ypNO	Keine	2b	B	+
			SLNE	+/-	ypNO (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
					ypNO	Keine	2b	B	+/-
			TLNE	+/-	ypNO (i+)	ALND	2b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	2b	B	+
					ypNO	keine	2b	B	+/-
					ypNO (i+)	ALND	3b	B	+/-
					ypN+ inkl. ypN1mi	ALND	3b	B	+
			ycN+**	++	ypNO / ypN+	Keine	2b	B	++

* Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; ** endovaskuläre Gefäßuntersuchung, Neoadjuvante Radio- und Chemotherapie, 30,3% falsch positive Befunde, ggf. CNB

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operation (Mamma)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Prätherapeutische Vorstellung im Tumorboard (z. B. zur Festlegung des OP-Verfahrens)	1a	B	++
■ Frühzeitige Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation	5	D	++
■ Resektion des Tumors / repräsentative Exzision des posttherapeutischen, markierten Tumorareals	2b	C	++
■ Exzision in neuen Tumorgrenzen	2b	C	++
■ Freie Resektionsränder	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 2023.1D

Oxford			
LoE	GR	AGO	
3b	C	++	Positive Absetzungsräder trotz mehrfacher Nachresektion
5	D	++	Radiotherapie nicht durchführbar
			Bei einer klinisch kompletten Remission
			▪ Inflammatorisches Mammakarzinom (bei pCR)
			▪ Multizentrisches Mammakarzinom
			▪ cT4a-c Mammakarzinom

Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Therapiebeginn der NACT	2b	B	+
▪ Therapieverzögerungen führen zu einer Prognoseverschlechterung			
Zeitpunkt der Operation nach NACT	2a	B	++
▪ 4-8 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus			
Radiotherapie innerhalb von 2 Monaten nach der Operation	2b	B	++

Neoadjuvante endokrine Therapie (NET)

- Gute klinische Praxis -

- **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).**

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 ^a	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			

^a Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokriner Therapie)

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

Oxford

HR positiv (pCR und non-pCR)

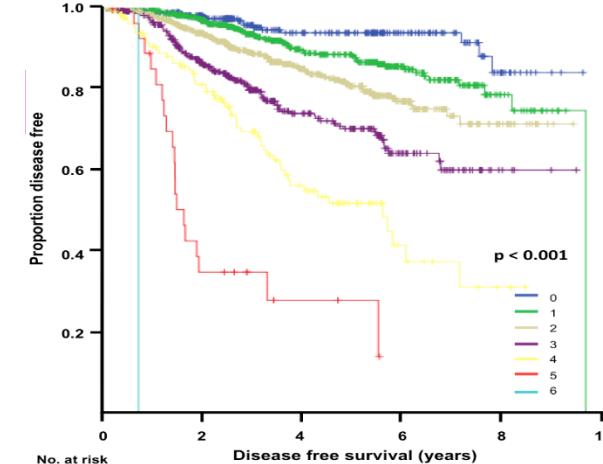
- | | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10) | 1a | A | ++ |
| ▪ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko ¹ | 1b | B | + |
| ▪ Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2 ^{MUT} , bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3) ² | 1b | A | ++ |
| ▪ Capecitabin (bei non-pCR) | 1b | A | +/- |

¹ entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

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	

**GBG/ AGO B meta-database
(N=2454 HR+/HER2-)**



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B
N	5,637	5,600	1,250
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%
Duration of CDK4/6i treatment	24 mths	24 mths	12 mths
Follow-up	42.0 mths	24 mths	43 mths
Discontinuation rate	28%	42%	20%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	17%	27%	5%
IDFS-HR (95%-CI) p < 0.0001	0.664 (0.578-0.762)	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

Oxford

LoE GR AGO

pCR

- Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)

1b B +

Non-pCR

- Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*

- Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie*
- Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie

1a A ++
5 D +/-

- Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w nach AT-Vorbehandlung

1b B +/-

- Olaparib (*gBRCA^{MUT}*)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 2023.1D

pCR

- **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, Hochrisiko, z.B. Stadium II-III)*** 2b B +/-

non-pCR

- **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+, Hochrisiko, z.B. Stadium II-III)*** 2b B +
 - **Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv)*** 5 D +/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie (Primäre) systemische 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 2023.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

- **Versionen 2002 – 2022:**

Blohmer / Budach / Friedrich / Friedrichs / Göhring / Huober / Janni / Krug / Kühn / Möbus / Rody / Scharl / Schmidt / Seegenschmiedt / Souchon / Thomssen / Untch / Wenz

- **Version 2023:**

Budach / Krug / Solbach

Vorbemerkung

- Diese Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs basieren auf einer Konsensusdiskussion 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.

Radiotherapie (RT) nach brusterhaltenden Operationen (BEO; invasive Karzinome)

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 Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.	1a	B	+

FAST / FAST-Forward

	FAST	FAST Forward
Timeframe	2004-2007	2011-2014
Sample size	915	4096
Dose / Fractionation	50 Gy / 2 Gy / 5 weeks 30 Gy / 6 Gy / 5 weeks 28.5 Gy / 5.7 Gy / 5 weeks	40 Gy / 2.67 Gy / 3 weeks 27 Gy / 5.4 Gy / 1 weeks 26 Gy / 5.2 Gy / 1 weeks
Median follow-up	119.8 months	71.5 months
Primary endpoint	change in photographic breast appearance	Ipsilateral breast tumor recurrence (non-inferiority margin 1.6 %)
Inclusion criteria	pT1-2 (< 3 cm) pN0 Age ≥ 50 years Breast conserving surgery No chemotherapy	pT1-3 pN0-1 Age ≥ 18 years Breast-conserving surgery or mastectomy Approx. 25% adj. chemotherapy
Boost	No	Approx. 25%, 5-8 x 2 Gy

FAST / FAST-Forward

	FAST (10 year-data)			FAST Forward (5 year-data)		
	Dose	Frequency	Hazard ratio (95%-CI)	Dose	Frequency	Hazard ratio (95%-CI)
Ipsilateral in-breast recurrence	50 Gy	0.7%	-	40 Gy	2.1%	-
	30 Gy	1.4%	HR 1.36 (0.3-6.06)	27 Gy	1.7%	HR 0.86 (0.51-1.44)
	28.5 Gy	1.7%	HR 1.35 (0.3-6.05)	26 Gy	1.4%	HR 0.67 (0.38-1.16)
Moderate / marked normal tissue effects breast / chestwall	50 Gy	33.6%	-	40 Gy	26.8%	-
	30 Gy	50.4%	HR 1.79 (1.37-2.34)	27 Gy	35.1%	HR 1.41 (1.23-1.61)
	28.5 Gy	47.6%	HR 1.45 (1.10-1.91)	26 Gy	28.5%	HR 1.09 (0.95-1.27)

Randomized controlled trials of radiotherapy omission after breast-conserving surgery in early breast cancer

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%	5.2

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 ^a	B	+
▪ Intraoperative Radiotherapie (als vorgezogener Boost)	2b	B	+
▪ Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Boost-bestrahlung	2b	B	+

*kontinuierliche Variable bzgl. Rezidiv

Adjuvante Strahlentherapie

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.
Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence			
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)

Adjuvante Strahlentherapie

nach: Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56

EORTC 22881-10882: Boost vs. no Boost (Endpoint: Any First Recurrence)

@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> ($\Delta = -1.4\%$)	59.7% (56.3–63.0)	61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
Cumulative Risk of Any First Recurrence			
All patients ($\Delta \geq 4\%$)	@15y @20y	28.1% 32.8%	32.1% 38.7%
≤ 40 years ($\Delta > 6\%$)	@15y @20y	41.5% 49.5%	48.1% 56.8%
41–50 years	@15y @20y	34.0% 38.6%	35.6% 44.2%
51–60 years	@15y @20y	28.5% 34.7%	28.7% 36.2%
> 60 years	@15y @20y	27.4% 32.1%	29.1% 32.8%

(Median F/U 17.2 y)

Adjuvante Strahlentherapie

acc. Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56. Suppl.

Moderate hypofractionation with simultaneous-integrated boost

	RTOG 1005 (ASTRO 2022)	IMPORT-HIGH (ESTRO 2021)
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 (RTOG) 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

Techniken der Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Intraoperative Radiotherapie (niedriges Risiko)*			
▪ Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)	1b	A	+/-
▪ > 50 Jahre	1b	A	+
▪ > 70 Jahre			
▪ Postoperative Teilbrustbestrahlung (niedriges Risiko)*			
▪ Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie	1b	A	+
▪ Intrakavitäre Ballontechnik	2b	B	-
▪ Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5 x 6 Gy über 1,5 Wochen)	1b	A	+
▪ 3D-konformale Radiotherapie (15 x 2,67 Gy über 3 Wochen)	1b	A	++
▪ 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,8-4 Gy über 2 Wochen)	2b	B	+/-
▪ 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,85 Gy über 1 Woche)	1b	A	+/-
▪ Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Teilbrustbestrahlung	2b	B	+

Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines

* nur bei pT1 pNO R0 G1-2, HR+, nicht Adhärente, >50%, kein extensives DCIS

Meta-analyses on partial-breast irradiation

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
Adjuvante Strahlentherapie

Comparison of different techniques for partial breast irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

	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

	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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1a	A	++
■ Nach Brustrekonstruktion	2b	B	+
■ 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	+

* 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

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

Adujutante Strahlentherapie

Boost bei PMRT

- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand hat keinen Einfluss auf das brustkrebspezifische 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

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	
5	D	++
5	D	++

Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten** ohne axilläre Dissektion

Oxford

LoE GR AGO

BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ erfüllt

- Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV)

2b B +*

BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ nicht erfüllt

- Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)

1b B ++*

Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z011-Kriterien⁺ nicht erfüllt oder ME und RT der Thoraxwand nicht geplant

- Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)

1b B ++

≥ 3 pos. SLN

- Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)

1b B +

* Studienteilnahme empfohlen

** Makrometastasen

+ < T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SLN, keine NACT

Adjuvante Radiotherapie

Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation

Oxford

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

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand¹ +/- supra- / infraklavikulärer und parasternaler RT²)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II³

pN-Status	1b	B	--
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-Studie ⁴ (ALND nicht erfolgt)	1b	B	++
R2-Situation Axilla	5	D	++

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	

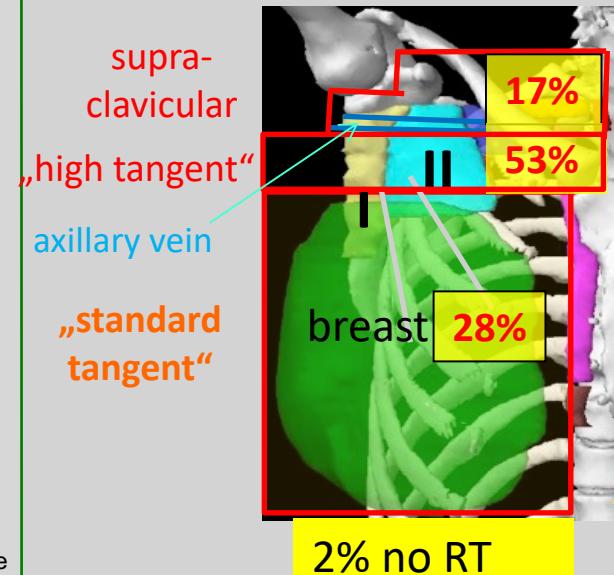
N-Status prä/post NACT	pN-Status			
cN0 / ycN0	ypN0(sn)	5	D	-
cN0 / ycN0	ypN1mic(sn) / ypN+(sn) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN0(sn/TAD)	5	D	+/- ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN1mic(sn/TAD) / ypN+(sn/TAD) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN0/cN+	ypN0/+ nach ALND	2b	B	-
	R2-Situation Axilla	5	D	++

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. ⁴Studenten Teilnahme empfohlen.

Dose in the Axillary LN-levels I + II using different RT-Techniques

ACOSOG Z0011 Trial

45% micrometast. in the exp. arm



Data from 228/856 pat.

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)

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) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (SCG / ICG)

Oxford

LoE GR AGO

RT der supra- / infraklavikulären Lymphregion

- | | LoE | GR | AGO |
|---|-----|----|-----|
| ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten oder Befall im Level III oder der supra- / infraklavikulären Lymphknoten | 1b | A | ++ |
| ▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten¹ bei
- zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder HR-negativ
- prämenopausale Patientin und G2-3 oder HR-negativ | 2a | B | + |
| ▪ pN0 und prämenopausal bei zentralen oder medialen Sitz und G2-3 und HR-negativ | 2a | B | +/- |

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Radiotherapie (RT) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)

Oxford

LoE GR AGO

Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| ▪ pN0 und prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER / PR-negativ | 1b | B | +/- |
| ▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten ¹ bei <ul style="list-style-type: none">- zentralem oder medialem Sitz- HR-negativ | 2a | B | + |
| ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten | 2a | B | + |
| ▪ befallene Mammaria interna Lymphknoten | 2a | B | + |
| ▪ Bei linksseitigem Tumorsitz und erhöhtem kardialem Risiko oder simultaner Gabe von HER2-zielgerichteter Therapie | 2b | A | - |

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Radiotherapy to the internal mammary nodes

	DBCG-IMN	KROG 15-03	
Patient number	3089	735	
Timeframe	2003-2007	2008-2013	
Median FU	14.8 years	8.3 years	
Design	Prospective cohort study, right-sided treated with IMNI, left-sided without IMNI. All received SCV-RT.		Randomized controlled trial All received SCV-RT, randomization to +/- IMNI.
Inclusion criteria	N+, no NACT	N+, ALND with ≥ 8 lymph nodes, no NACT	
Stratification	All patients	Medial/central	lateral
Distant recurrence	HR 0.88 (0.78-0.99)	HR 0.44 (0.23-0.85)	HR 1.07 (0.68-1.68)
Breast-cancer mortality	HR 0.88 (0.78-1.00)	HR 0.41 (0.17-0.99)	0.91 (0.53-1.57)
Overall survival	HR 0.86 (.77-0.96)	HR 0.51 (0.24-1.11)	1.07 (0.64-1.77)
Subgroup analysis	No benefit in 1-3 LN+ with lateral tumor, larger benefit with N2-3	Benefit for ER/PR-negative tumors (p-interaction = 0.03)	

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)	1a	A	++
▪ Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40–43,5 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1b ^a	B	+
▪ Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag)	2b	B	-

Hypofractionated regional nodal irradiation

	START-P/A/B subgroups	Wang et al.	DBCG Skagen 1 (Abstract)	FAST-Forward Nodal substudy (Abstract)
Patient number	864	820	2963	469
Fractionation	39-42.9 Gy in 13-15 fx	43.5 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	26 Gy / 27 Gy in 5 Fx
Median FU	10 years	58.5 months	3 years	?
Primary endpoint	Late normal tissue effects	Locoregional recurrence	Lymphedema at 3 years	Arm/hand swelling at 5 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)	No increased risk of late normal tissue effects (preliminary data at 2-3 years)

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*		Oxford		
					AGO	LoE	GR	
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	Ja	ja	ja	++/++/++	1a/1a/1a	A/A/A	
cT1/2 cN1+**	ypT1+ o. ypN1 + (keine pCR)	ja	ja	ja	++/+/*	1a/2b/2b	A/B/B	
cT1/2 cN1+**	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle ¹		+/*/*	2b/2b/2b	B/B/B	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	ja	ja	ja	+/*/*	2b/2b/2b	B/B/B	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein	+/-/-	2b/2b/2b	A/B/B	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT1-2 ypN0	ja	nein	nein	+/-/-	2b/2b/2b	A/B/B	

Lokal fortgeschritten: T3-4 oder cN2-N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko:

- pN0 prämenopausal hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 und ER / PR-negativ)
- prätherapeutisch pN1a/ cN+* hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER / PR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PR-negativ)

* 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

Adjuvante Strahlentherapie

Molekulare Prädiktion für die Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- Ergebnisse von Genexpressionsprofilen sollen nicht für die Indikationsstellung der Radiotherapie herangezogen werden

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	++

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 2023.1D

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Trastuzumab / Pertuzumab*	1a	A	++
■ T-DM1	1b	A	+
■ Tamoxifen	2b	B	+
■ Aromatasehemmer	2b	B	+
■ Checkpointinhibitoren	2b	C	+
■ Capecitabin**	2b	B	+
■ CDK4/6-Inhibitoren***	4	C	+/-
■ Olaparib****	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

Adjuvante Strahlentherapie

Simultaneous Capecitabine with locoregional radiotherapy

Woodward et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):777-783

- Prospective phase trial, 32 pat. with LABC, sim. def. / neoadj. chemoradiotherapy, median total dose 66 Gy
- “The first 9 patients analyzed [...] received CAP 825 mg/m² twice daily continuously beginning on the first day of RT. **Because of observed excess grade 3 toxicity the protocol was amended**, and subsequent patients received CAP only on RT days (5 days per week).”
- “Noncontinuous CAP dosing was much better tolerated than continuous dosing. **Thirteen of 26 patients (50%) had grade ≥ 3 and higher treatment-related dermatologic toxicity.** “

Alhanafy et al. Menoufia Medical Journal 2015, 28:325-332

- Randomised phase II-trial, 100 pat., adj. radiotherapy 40 Gy / 15 fr. +/- CAP 825 mg/m² Mo-Fr, LABC
- “ [...] concurrent capecitabine was feasible with a high percent of patients (96%), [...] only two out of 50 (4%) patients had capecitabine dose modification ...”.
- “**All early toxicities were GI/GII.** Radiation dermatitis had a peak incidence in the last few fractions of the radiation therapy and the week after radiotherapy; no treatment interruption was needed and the incidence was close in both groups”.
- Radiation dermatitis grade I 14% vs. 18%; grade 2 4% vs. 4%
Adjuvante Strahlentherapie

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht		1a	A	
■ Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden			++	
■ Es sollte empfohlen werden, nicht mehr zu rauchen			++	

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Supportive Therapie und

Nebenwirkungsmanagement

- **Versionen 2002–2022:**

Albert / Bauerfeind / Brunnert / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring / Hanf / Harbeck / Heinrich /
Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Lüftner / von Minckwitz / Möbus /
Müller / Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Reimer / Rody / Schaller / Scharl /
Schmidt / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Souchon / Stickeler /
Thomssen / Untch

- **Version 2023:**

Maass / Park-Simon

Leitlinien – Umfeld

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Akute Toxizität (NCI-CTCAE)**
- **Langzeittoxizität (ICPC, ICD-GM)**

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 Tumortherapie)

**Langzeitnachsorge und regelmäßige Dokumentation (symptomorientiert nach ICPC³ oder
diagnoseorientiert nach ICD-10-GM⁴)**
Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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 2023.1D

- **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.

Substanz- / Kombinations-spezifische Nebenwirkungen

(teilweise lt. Fachinformationen gemäß MedDRA*)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* **MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities**

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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	Herzerkrankungen	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
Gemcitabine	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												
Vinorelbine 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).

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

- 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 2023.1D

Substanz	Systemorganklasse										Besonderheiten
	Ekr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Ekr. d. Gl.-Traktes (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallen- erkrankungen	Ekr. d. Haut/Unter- haut (inkl. Alopie)	Skelettmus.-, Binde- gew.- u. Knochenkr.	Ekr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochen- bett u. perinatale E.	Ekr. d. Geschlechts- organe u. Brustdrüse	Allg. Ekr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famili. und genet. Ekr.	
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											
Vinorelbine 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 MedDRA-Datenbank und abschätzend)

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Zusatzdiagnostik* vor Beginn

einer 5-FU (i.v.) / Capecitabin-Therapie

Oxford

LoE	GR	AGO
1a	A	++

- **DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) - Defizienz Testung (DPYD-Genotyp bzw. Phänotyp)**

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

Endokrine Therapie – Toxizitäten

<u>Substanz</u>																				
SERM																				
Tamoxifen						-		3	4											
AI																			4	
Anastrozol						-		-	-	-	-		4	5	5	4	-	4	5	
Exemestan									4				4	5	4				5	
Letrozol					3	-		3	-	-		5	4	4	3	-	3	5		
SERD																				
Fulvestrant					4		-	3	4		4				4	-	4	-	4	
<u>Substanz</u>																				
	Erkr. d. Atemwege, Thorax, Mediastin.	Erkrankungen des Gastrointestinaltr.	Leber- und Gallen- erkrankungen	Erkr. Haut u. Unterhautgewebe	Skelettmus.-, Binde- gew.-u.Knochenerk.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochen- bett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechts- organe / Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Besch. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.	Besonderheiten									
SERM																				
Tamoxifen	3	5	4	5	4	-	-	5	5	1	Hitzewallungen, selten: EndometriumCa (>55 J.); Thrombose									
AI																				
Anastrozol	-	5	4	5	5	-	-	5	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition									
Exemestan		5		5	5				5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition									
Letrozol	3	4	3	5	5	3	-	4	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition									
SERD																				
Fulvestrant	-	5	5	4	4	4	-	3	5	-	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).

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen – Antikörper

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR

Trastuzumab

- **Kardiotoxizität in der adjuvanten Therapie (1,0–2,0 %)**
- **Troponin I als Marker für Kardiotoxizität**

1b A

2b B

Pertuzumab

- **Ekzem, Diarrhoe, Mukositis**

1b A

Bevacizumab

- **Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie**

1a A

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI: Neratinib, Lapatinib

Lapatinib

UE, %	Alle Grade	Grad >/= 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

Neratinib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad >/= 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

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

1b A

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

- Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis, Polyneuropathie

1b A

Trastuzumab-Deruxtecan

- Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit, Alopezie,

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			
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement			

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 2023.1D

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)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

- Post-baseline prolongation QT-interval > 480 msec 6,9 % vs. 1,2 %
- Post-baseline prolongation QT-interval > 500 msec 1,5 % vs. 0,3 %
- Discontinuation 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)

Toxicities of mTOR-Inhibitor (Everolimus)

UE, %	All grades (%)	grade >/=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	Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement 4,3	0

Nebenwirkungen Alpelisib (PI3K-Inhibitor) in Kombination mit endokriner Therapie

Alpelisib + Fulvestrant

UE, %	Alle Grade	Grad ≥ 3
Hyperglykämie	63,7 %	32,7 %
Diarröh	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	++

Andre F, et al N Engl J Med 2019;380:1929-1940

Toxicities of PARP-Inhibitors

– Olaparib, Talazoparib

Olaparib

AE. %	all grades (%)	grade >/=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 >/=3 (%)
AE, overall	98,6	31,8
neutropenia	34,6	20,9
Anemia	52,8	39,2
Fatigue	50,3	1,7
Nausea	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

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

- Therapeutische Ansätze (Antikörper)
 - PD-1 / PD-L1

PD-1

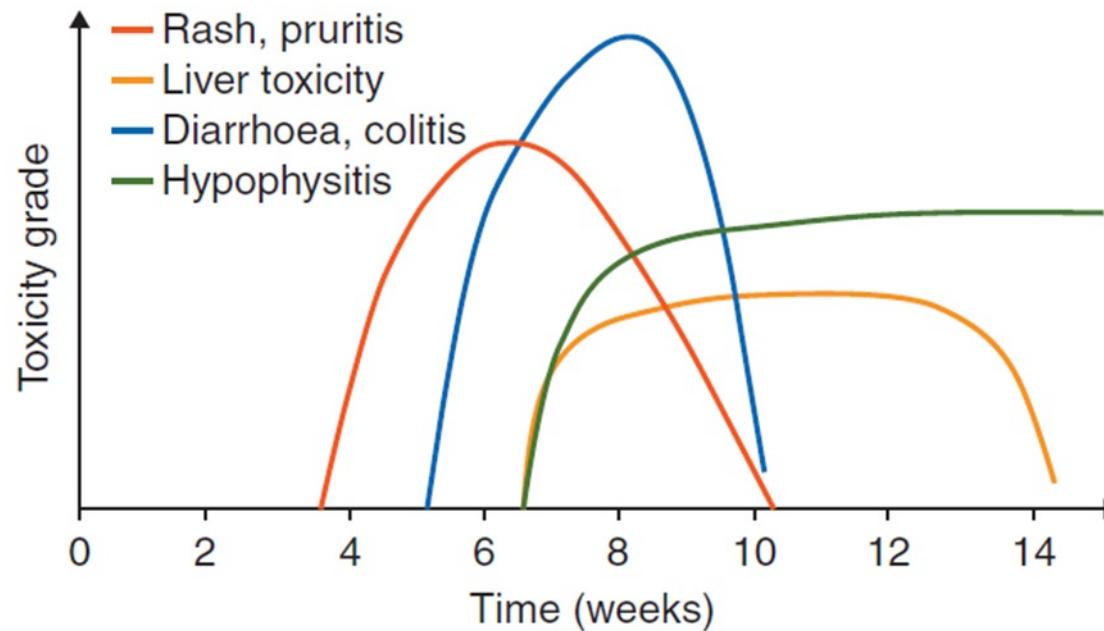
- Nivolumab
- Pembrolizumab

PD-L1

- Atezolizumab
- Durvalumab
- Avelumab

Immune Checkpoint Inhibitors

Time Course of Adverse Events, e.g. Ipilimumab



Immune Checkpoint Inhibitors

– Side Effects –

■ Adverse events ≥ grade 3

- diarrhea
- fatigue
- skin lesions (maculopapular exanthema, vitiligo, epidermolysis)
- pneumonitis
- colitis
- hypophysitis
- hepatitis
- nephritis
- thyreoiditis (hyper- / hypothyroidism)
- Guillain-Barré syndrome
- cardiomyopathy
- myopathy – myalgia – rhabdomyolysis
- uveitis

Immune Checkpoint Inhibitors

Toxicities (Total in %)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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

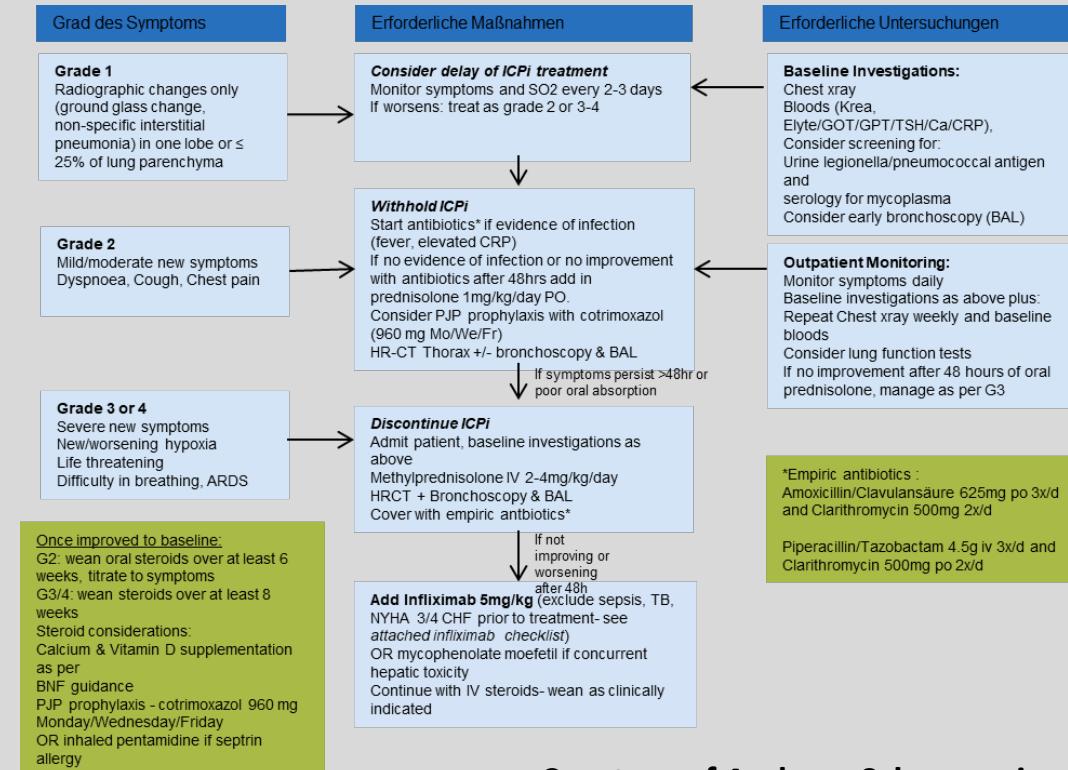
Principles of Adverse Event Management

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

Pneumonitis

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

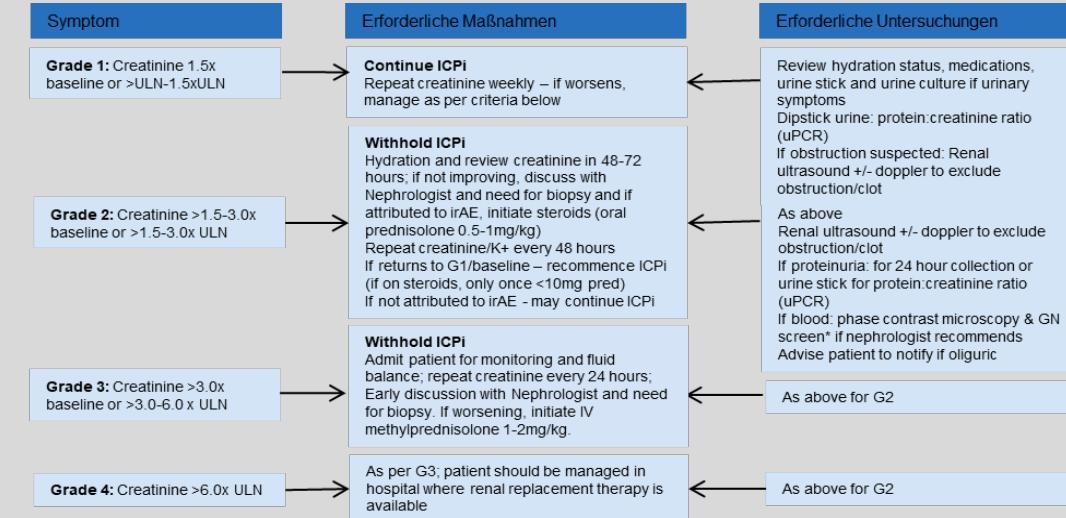
Guidelines Breast
Version 2023.1D



Courtesy of Andreas Schneeweiss, NCI

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Renal toxicity



Renal injury occurs in around 1-4% of patients treated with ICPI's, usually in a pattern of acute tubulo-interstitial nephritis with a lymphocytic infiltrate (Cortazar et al 2016 Kid Int)
 Attention needs to be paid to the patient's *baseline creatinine* & not just abnormal results per biochemistry ULN
 Confounding diagnoses include dehydration, recent IV contrast, urinary tract infection, medications, hypotension or hypertension
 Early consideration for renal biopsy is helpful which may negate the need for steroids and determine if renal deterioration related to ICPI or other pathology
 Oliguria should prompt inpatient admission for careful fluid balance and plan for access to renal replacement therapy
Steroid wean: begin to wean once creatinine G1; G2 severity episode – wean steroids over 2-4 weeks; G3/4 episode- wean over ≥4 weeks
 If on steroids for >4 weeks – PJP prophylaxis, calcium/Vitamin D supplementation, gastric protection and check afternoon glucose for hyperglycemia
 *Glomerulonephritis screen: ANA, Complement C3,C4, ANCA, anti-GBM, Hepatitis B and C, HIV, Immunoglobulins and protein electrophoresis

Courtesy of Andreas Schneeweiss, NCI

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

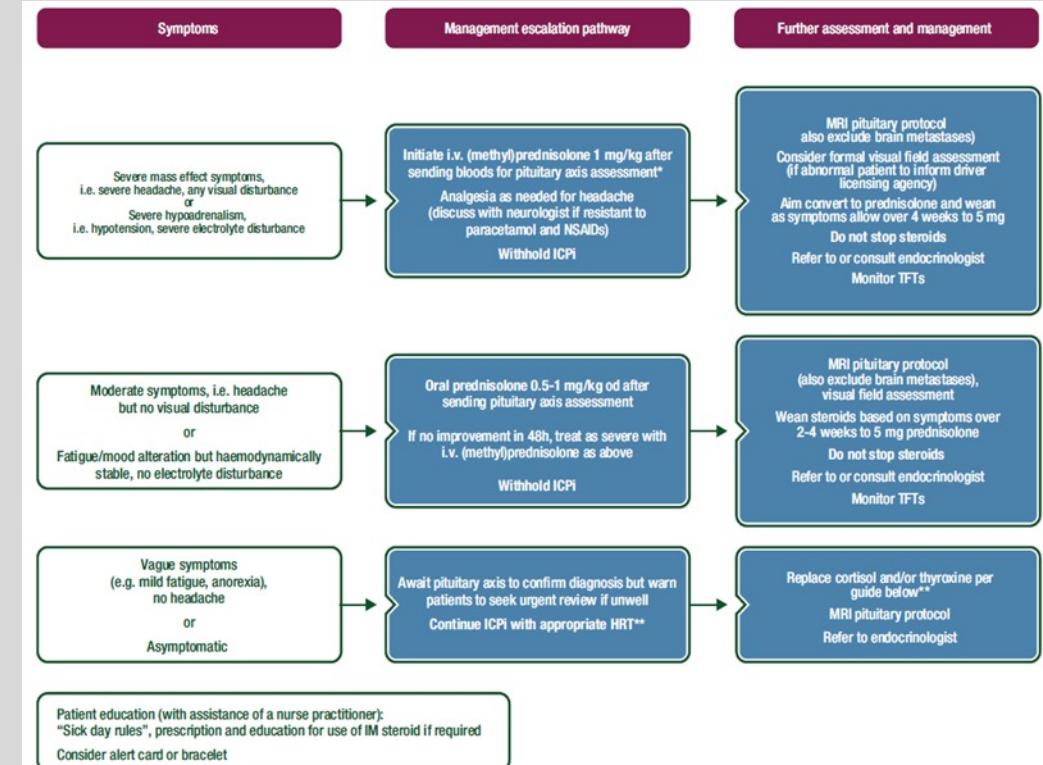
Hypophysitis

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

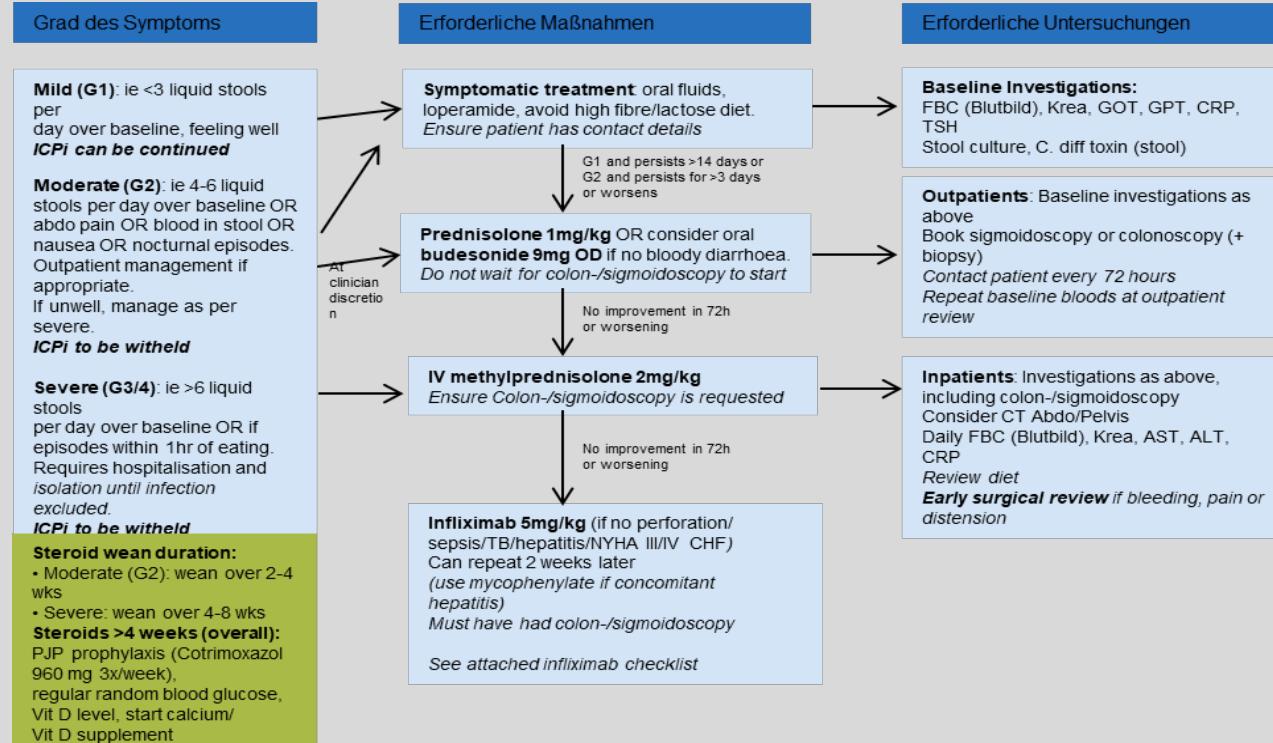
Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



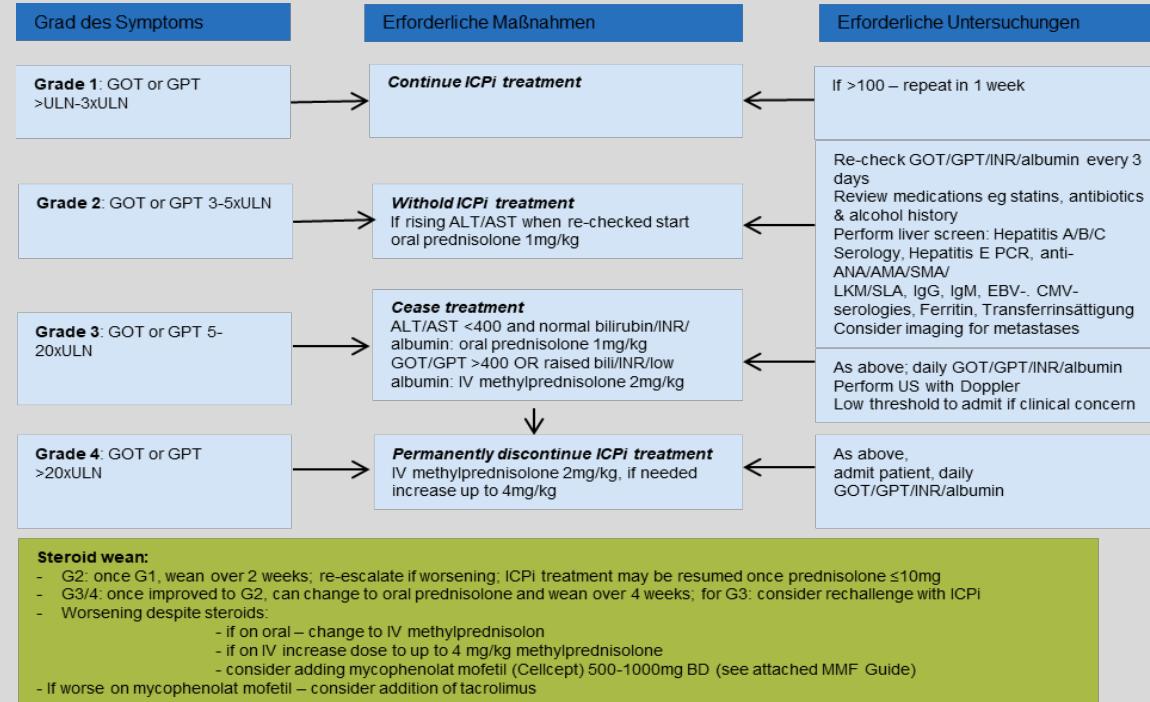
Diarrhea and Colitis



Hepatitis

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

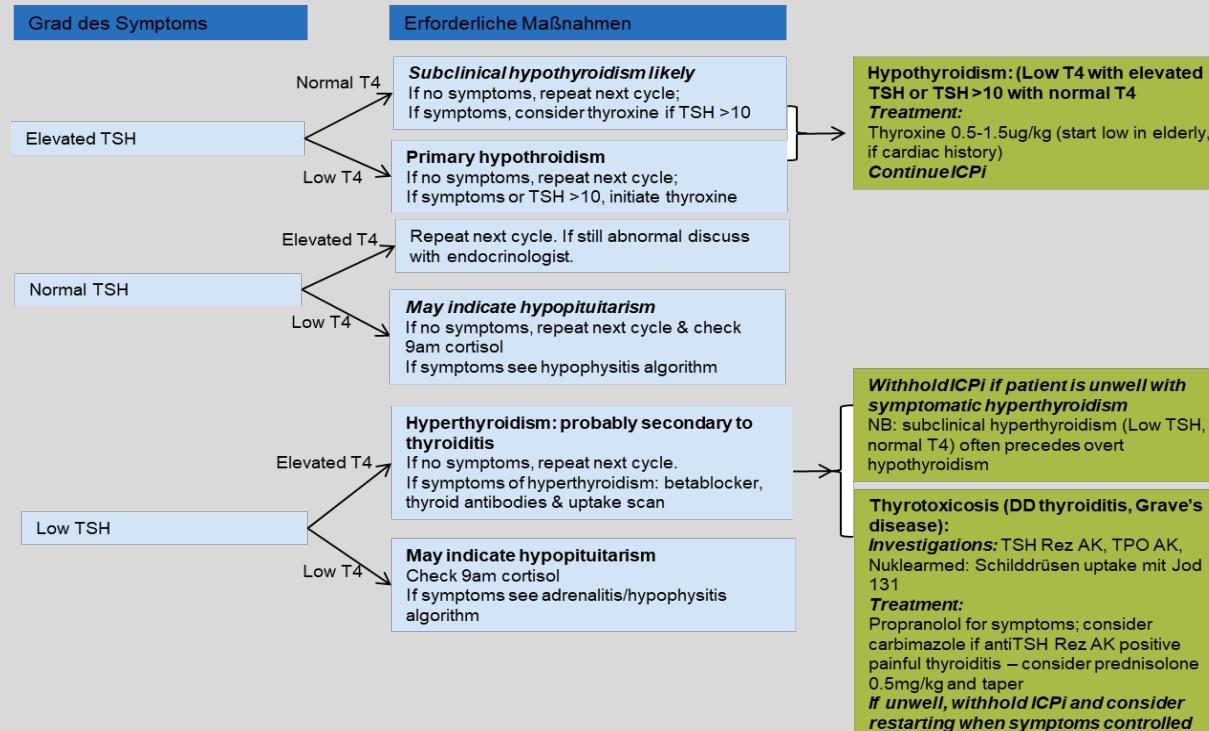
Guidelines Breast
Version 2023.1D



Thyreoiditis

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Courtesy of Andreas Schneeweiss, NCI
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren / Umgebungen	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 Neutropenedauer $< 100/\mu\text{l} \geq 7\text{d}$

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

- Hepatitis B-Screening vor Beginn einer Chemotherapie (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)

Oxford

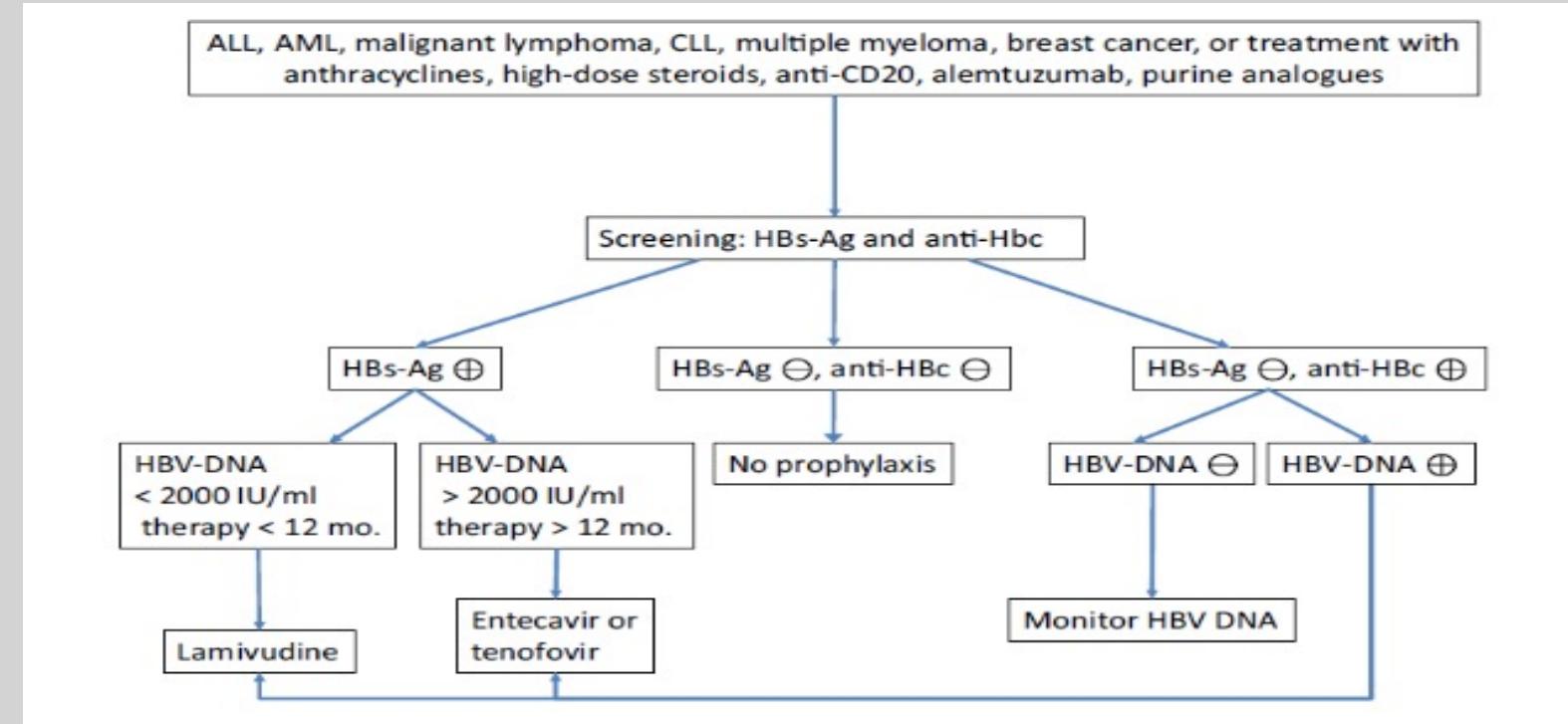
LoE	GR	AGO
2c	B	+

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

1b	A	++
5	D	+/-

AGIHO / DGHO – Recommendations on Hepatitis B Virus Screening in Oncology



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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** 2a
- **Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2–0,4 % innerhalb von 10–15 Jahren** 2a
- **Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2–1,7 % innerhalb von 8–10 Jahren** 2a
- **PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0,5–1 %** 2b
- **Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2–0,4 %** 2b
- **Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (bei Therapiebeginn ab 55. Lj.)** 2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE

1a

2b

2c

- 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
 - Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie
- Neutropenie
- Febrile Neutropenie

Anämie – Indikationen für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

- **Indiziert bei asymptomatischer Anämie**
- **Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CTx-induzierter Anämie**
 - Adjuvante Situation
 - Neoadjuvante / metastasierte Situation
 - Bei dosisdichter / doseskalierter 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**

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

Practical Use of ESAs

- **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 µg/kg s.c. weekly or 500 µg 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 2023.1D

- **Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FN)**
 - Bei Risiko für FN 10–20 %
 - Im Falle zusätzlicher individueller Risiken
 - Bei FN-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)
- **Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FN oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)**
- **Therapeutischer Nutzen bei FN**
- **Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie**
 - Pegfilgrastim Tag 2
 - Lipegfilgrastim Tag 2
 - Filgrastim / Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl $> 2\text{--}3 \times 10^9$

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

	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Tägliche Kontrollen	5	D	++
▪ Hospitalisierung von Hochrisikopatienten	1b	A	++
▪ Ambulante Therapie bei Niedigrisikopat. 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

FN risk $\geq 20\%$ FN risk 10-20% FN risk $< 10\%$

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
Poor performance (ECOG > 1)
Female gender
Haemoglobin < 12 g/dL
Liver, renal or cardiovascular disease
Nutritional status |
| Other Factors:
(level III and IV evidence) | |

Reassess at each cycle

Step 3: Define the patient's overall FN risk for planned chemotherapy regimen

Overall FN risk $\geq 20\%$

Overall FN risk $< 20\%$

Prophylactic G-CSF recommended

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

G-CSF prophylaxis not indicated

4. Nebenwirkungen am Ovar

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

5. Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Fatigue
- Kognitive Störungen
- Schlafstörungen

(Therapie-assozierte) Depression

- | | Oxford | | |
|--|--------|----|------|
| | LoE | GR | AG O |
| ▪ Depressive Episoden bei 20–30 % der Mammakarzinompatientinnen | 2a | B | |
| ▪ Psychosoziale Interventionen verbessern Depression, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität | 1b | A | |
| ▪ Antidepressiva können Depression bei Brustkrebspatientinnen verbessern | 1b | A | |
| ▪ Körperliches Training kann Depression bei Brustkrebspatientinnen verhindern | 2b | B | + |

(Therapie-assozierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	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-assozierte) Kognitive Störungen

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR

LoE	GR
2a	B
2b	B
3a	C
1a	B

- Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75 %)
- Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern
- Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern
- Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive Störungen beobachtet (insbes. Wortgedächtnis)

(Therapie-assozierte) Schlafstörungen

Oxford

LoE GR AGO

2a B
1b A ++

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinom-patientinnen während und nach Therapie beschrieben (20–70 %)**
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität**

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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 –

Oxford		
LoE	GR	AGO

Nicht-medikamentöse Prävention

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe)
- Kühlhandschuhe und Kühlstrümpfe
- Elektro-Akupunktur

5	D	+
2b	B	+
2b ^a	B	+
1b	B	-

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 (GJJG), Oxcarbazepin, Vitamin B, Vitamin E oder andere Substanzen¹

2a	C	+/-
5	D	+/-
1b	A	-

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Herskman et al. 2014
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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 / Amitriptylin / Ketamin-Creme		2b	B	+
▪ Duloxetin zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN		1b	B	+
▪ Opioide zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN		5	D	+
▪ Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.		5	D	+/-
▪ Venlafaxin		5	D	+/-
▪ Gabapentin, Pregabalin		1b	B	+/-
▪ Amitriptylin / Nortriptylin, Imipramin / Desipramin		1b	B	+/-
▪ Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen ¹		1b	B	-

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente [Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement](https://doi.org/10.1007/s00129-014-3270-0)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

7. Herzerkrankungen

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m ² kum. Dosis)	2b	B	
▪ Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin	1b	B	
▪ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität <ul style="list-style-type: none">▪ Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus	2b	B	
Überwachung der Herzfunktion:			
▪ Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)	3b	C	+
▪ EKG (QT-Intervall) <ul style="list-style-type: none">▪ Troponin I als Marker für Kardiotoxizität	1a	A	+
▪ Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie	2b	B	+/-
	2a	B	+/-

Trastuzumab Adjuvant

Überwachung hinsichtlich CHF

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
- Körnergewicht; bei Anstieg $\geq 2\text{ kg/Woche}$
- Kardiale Zeichen und Symptome



LVEF alle 3 Monate

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

Oxford

LoE GR AGO

Kardiale Toxizität

- Trastuzumab simultan zur Radiotherapie
- Trastuzumab simultan zu Epirubicin
- Trastuzumab simultan zu Doxorubicin
- Anthrazykline simultan zur Radiotherapie

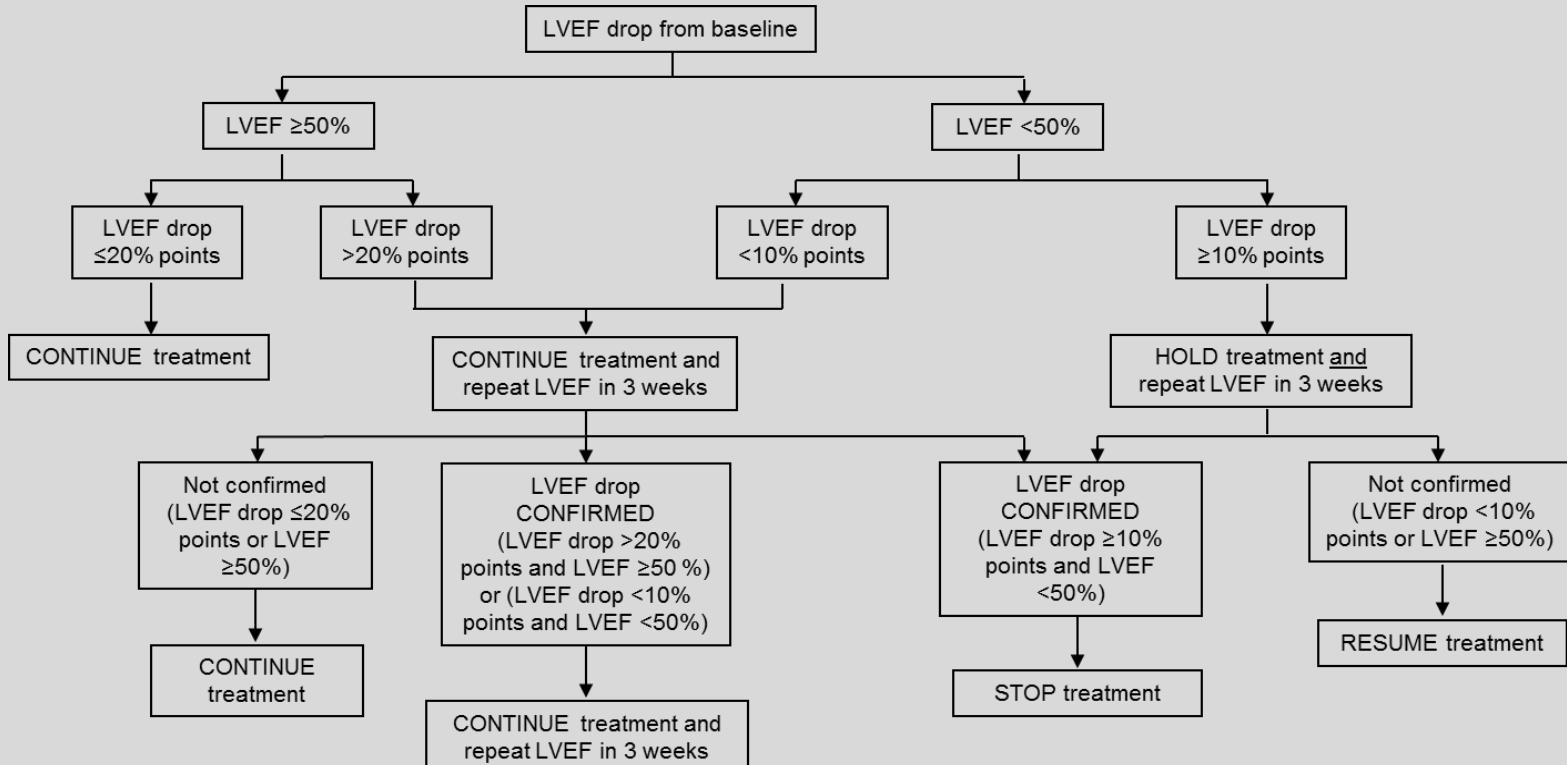
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	-
2c	C	-

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

- Tamoxifen simultan zu Radiotherapie
- Chemotherapie simultan zu Radiotherapie

3	C	+/-
1b	B	-

Side Effects of Trastuzumab / Pertuzumab: Algorithm in Case of Cardiac Toxicity



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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 Chemotherapie-Protokolls	5	D	++
▪ Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten	1b	A	++
▪ Dexamethason (auch bei Kombinationen mit ICPi)	1a	A	++
▪ 5-HT ₃ -Antagonisten	1b	A	++
▪ Feste Kombination mehrerer Substanzen	1b	A	++
▪ Reserveantimetika (Rescue Medication)			
▪ Olanzapin	1b	A	+
▪ Levomepromazin, Benzodiazepine	3b	C	+
▪ Cannabinoide, Ingwer	3b	C	+/-

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 2023.1D

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS					
High Non-AC	5-HT₃	+	DEX	+	NK₁	+/- OLZ*
High AC	5-HT₃	+	DEX	+	NK₁	+/- OLZ*
Carboplatin	5-HT₃	+	DEX	+	NK₁	
Moderate (other than carboplatin)	5-HT₃	+	DEX			
Low	5-HT₃	or	DEX	or	DOP	
Minimal	No routine prophylaxis					
5-HT₃ = serotonin ₃ receptor antagonist	DEX = DEXAMETHASONE	NK₁ = neurokinin ₁ 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.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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 2023.1D

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

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Potenzial
Serotonin-antagonisten	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.	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Flushsymptomatik Transaminasenanstieg Darmtonie in hoher Dosierung	sehr hoch
NK1-Antagonisten	Aprepitant Fosaprepitant Ropipitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Cytochrom-P-450- Aktivierung mit Dosis-reduktion von Dexamethason (2 x 8 mg). Keine Kombination mit Astemizol, Terfenadina, Cisaprid	sehr hoch
Dopamin-antagonisten/ substituierte Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	bis zu 120 mg/24h als Dauerinfusion od. als Tropfen bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesien (Antidot:Biperiden) Angstreaktion, Depressionen, Diarrhoe	hoch
Oxazapine	Olanzapine	10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4	Sedation, weight gain	hoch
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, Senkung der Krampfsschwelle, transiente Leberwerterhöhung	mäßig
Corticosteroide	Dexamethason Prednisolon	8-20 mg i.v. 1-3 x/d 100-250 mg i.v. 1-3 x/d	Blutzuckerentgleisung, psychotische Reaktionen, Flush, Blutdruckanstieg	mäßig
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	bis zu 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, Atemdepression	gering
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	fixe Kombinations partner (oral)	NE 300 mg PA 0,5 mg		sehr hoch

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“

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none">▪ 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.		2b		++

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

- 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%), ≥ 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 2023.1D

- **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. mometasonefuroate + propylene glycol
- **Mucosa protecting measures (during / after application of chemotherapy):**
Sucking ice cubes (especially from pineapple juice) during 5-fluorouracile- or HD-melphalan. 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

- **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-Analogon 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 2023.1D

- **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

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

- **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 Metaanalyses

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

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

(siehe Kapitel Osteoonkologie)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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 2023.1D

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Ausnahme liposomales A)		2b	B	++
▪ Hyaluronsäure zur Behandlung von Taxan / Vinorelbin-Paravasaten (off-label use)		3b	B	+

Extravasation of Chemotherapy

Role of Dexrazoxane / Hyaluronic Acid

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/Vinorelbine 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.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

12. Lunge

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Diagnostische Abklärung mittels CT-Thorax	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)

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

- Interrupt T-DXd
 - T-DXd can be resumed if the ILD/P resolves to grade 0
 - If resolved in ≤ 28 days from onset, maintain dose
 - If resolved in > 28 days from onset, reduce dose by 1 level^b

- Discontinue T-DXd if ILD/P occurs beyond day 22 and has not resolved within 49 days from the last infusion

- Monitor and closely follow-up in 2-7 days for onset of clinical symptoms and pulse oximetry
- Consider:
 - 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

If diagnostic observations worsen despite initiation of corticosteroids, then follow grade 2 guidelines.

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

Grade 2 (symptomatic)



Permanently discontinue T-DXd

- 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:
 - 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

Grade 3 or 4



Permanently discontinue T-DXd

- 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:
 - Reconsider additional workup for alternative etiologies as described above
 - Consider other immunosuppressants (e.g. infliximab or mycophenolate mofetil) and/or treat per local practice

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

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.

Analgesia

- **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

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Palliative Versorgung

- **Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.**
- **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.**

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs:

Spezielle Situationen

- **Versionen 2005–2022:**

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

- **Version 2023:**

Mundhenke / Schmidt

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
▪ 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 der Schwangerschaft*

– 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)	2b	B	+
▪ SLNE im 1. Trimester	5	D	+/-
▪ Sensitivität und Spezifität sind unklar (während Stillzeit); Stillen sollte für 24 Stunden vermieden werden	4	C	++
▪ Farbstoffblau (<u>keine Studiendaten in der Schwangerschaft</u>)	4	C	--

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen Brustkrebs: Spezielle Situationen

Brustkrebs in der Schwangerschaft

– (Neo-)adjuvante Therapie –

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

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

– Entbindung und Stillen –

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

- **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 !)**

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Brustkrebs und Schwangerschaft*

– Familienplanung –

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Nach einer Mammakarzinomerkrankung sind reproduktionsmedizinische Maßnahmen möglich	3b	D	
▪ Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.	3b	D	
▪ Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.	5	D	++
▪ Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinom-erkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus und auch gBRCA Status.	3a	D	

Brustkrebs während Schwangerschaft und Stillzeit* – Prognose –

- **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

Geriatrische Einschätzung

- **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)

- Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes
- Leitliniengerechte Behandlung
 - Operation wie bei „jüngeren“ Patientinnen
 - Hormontherapie (endokrin-sensibles Ca.)
 - 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)

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

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

Mammakarzinom des Mannes*: Diagnostik und lokale Therapie

	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	+
▪ Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+
▪ Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter / Verwandte betroffen	2b	B	++
▪ Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der DKG e.V.	GCP		++

* Behandlung in zertifizierten Brustzentren empfohlen; **Teilnahme an Registerstudie empfohlen
Brustkrebs: Spezielle Situationen

Mammakarzinom des Mannes: Prognosefaktoren

- 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

	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	++

Primäres inflammatorisches Mammakarzinom (IBC, cT4d)

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**
 - 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 ++

Axillary Metastasis in Occult Breast Cancer (Cancer of Unknown Primary – Axillary CUP)

- **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 or better compared to breast cancer with similar tumor biology and tumor stage**

Axilla-Metastasen bei okkultem Mammakarzinom (ax. CUP)

Bildgebende Diagnostik

	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

	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 doppelt! 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, 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

▪ Axilladissektion

- Targeted axillary dissection nach NACT (bei klinischer Komplettremission)

▪ Mastektomie bei unauffälligem MRT

▪ Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie

▪ Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT

▪ Bestrahlung der regionalen LK

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Axilladissektion		3a	C	++
▪ Targeted axillary dissection nach NACT (bei klinischer Komplettremission)		3b	C	+/-
▪ Mastektomie bei unauffälligem MRT		3a	C	--
▪ Leitliniengerechte (neo-)adjuvante Systemtherapie		5	D	++
▪ Brust-Bestrahlung bei negativem Mamma-MRT		2c	B	+
▪ Bestrahlung der regionalen LK		3b	B	+

Paget's Disease of the Breast

- **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 2023.1D

Oxford			
LoE	GR	AGO	
			++
■ Stanzbiotische 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	++

Morbus Paget der Mamille

Therapie

- **Morbus Paget mit Mamma-Tumor (invasives MaCa, DCIS)**

- Therapie entsprechend Standards der Grunderkrankung
- Operation mit R0 Resektion

Oxford
LoE GR AGO

5 D ++

1c B ++

- **Isolierter Morbus Paget des NAC:**

- R0-Resektion inkl. NAC
- keine adjuvante Bestrahlung bei R0
- Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE)

1c B ++

4 D ++

2b B --

Borderline and Malignant Phyllodes Tumor

- 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

- 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

- Diagnostik -

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

Borderline und maligner Phylloides-tumor

- Operative Therapie -

Oxford			
LoE	GR	AGO	
2b	B	++	
■ Borderline-/ maligner Phylloides-tumor			
Komplettresektion mit ausreichendem und			
mind. > 1 mm breitem Randsaum			
■ SLNE / Axilladissektion	4	C	--
■ Therapie des Lokalrezidivs			
■ R0-Resektion oder einfache Mastektomie	4	C	++

Borderline und maligner Phylloides-tumor

- Adjuvante Therapie -

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Adjuvante Radiotherapie (jüngeres Alter, größeres Tumordurchmesser > 5 cm, knapper Resektionsrand)				
▪ Lokale Kontrolle		2b	B	+
▪ Effekt aufs krankheitsfreie / Gesamtüberleben		2b	B	-
• Systemische adjuvante Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie)		4	C	-
▪ Adjuvante Therapie des Lokalrezidivs				
▪ Radiotherapie, Chemotherapie nach R1-Resektion		4	C	+/-
▪ Fernmetastasen (sehr selten)				
▪ Therapie wie bei Weichteilsarkomen		4	C	++

Sarcomas of the Breast

- 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

- **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*

- 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	++	

Primäres Angiosarkom der Brust

- Therapie -

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

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)

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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Resektion (BEO / Mastektomie)	3a	C	+
Die Radikalität der Operation führt nicht zu einer Prognoseverbesserung			
▪ (Neo-)adjuvante Chemotherapie	3a	C	+/-
▪ Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1)	2b	B	+/-
▪ Regionale Hyperthermie (Verbesserung lokale Kontrolle) plus Chemotherapie und / oder Radiotherapie	2b	B	+/-

Secondary (Radiotherapy-associated) Angiosarcoma of the Breast

- 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 2023.1D

Oxford

LoE GR AGO

Therapie des Lokalrezidivs:

- | | LoE | GR | AGO |
|---|-----|----|-----|
| ▪ R0-Resektion | 4 | C | ++ |
| ▪ Adjuvante Radiotherapie bei Hochrisiko (Größe > 5 cm, R1) | 4 | C | +/- |

Fernmetastasierung / nicht resektable Tumoren:

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| ▪ 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 | +/- |

Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)

- Aproximately 10.000.000 implant carrier
- Rare disease, 3% of T-cell Non-Hodgkin Lymphomas, 0.04-0.5% of all malignant breast diseases
- 1:3.000 – 30.000 in women with textured implants (caveat: underreporting!)
- Estimated incidence 0.6-1.2 / 100.000 women with implants (median age: 54 y)
- Mainly associated with textured implants (1:300 women)
- Interval to diagnosis: 8 years (median)
- Clinical symptoms
 - Erythema, swelling and seroma. (60%)
 - Solid tumor (17%)
 - Seroma and solid tumor (20%)
 - Axillary lymphadenopathia (20%)
- Histology: CD30+ / ALK-T-Cell Lymphoma
- Compulsory registration as SAE (§3 MPSV to BfArM)
(<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Medizinprodukte/BIA-ALCL-Meldung.html>)

BIA-ALCL– Diagnostik

	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 <ul style="list-style-type: none">▪ Untersuchung von mind. 50 ml▪ komplette Aufarbeitung▪ Flowzytometrie (T-Zell-Klon)▪ BIA-ALCL spezifische zytol. Diagnostik (z. B. CD 30+)	3a	D	++
▪ Stanzbiopsie bei soliden Herdbefunden Lymphomdiagnostik am Resektat und histologisches Staging	3a	D	++
▪ Dokumentation des Implantates und Eingabe in Register <small>Brustkrebs: Spezielle Situationen</small>	5	D	++

BIA-ALCL – Therapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie einschließlich Tumorentfernung	3a	C	++
▪ Kontralaterale Implantatentfernung und Kapsulektomie bei Implantateinlage beidseits (2-4 % BIA-ALCL bilateral)	4	D	+/-
▪ Entfernung suspekter Lymphknoten, keine routine-mäßige Sentinel-Node Biopsie, keine Axilladissektion	4	D	++
▪ Systemtherapie bei extrakapsulärer Tumorausbreitung	4	D	+
▪ Radiatio bei unresektablen Tumoren oder R1	5	D	+/-
▪ Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard (inkl. Lymphomspezialist)	5	D	++

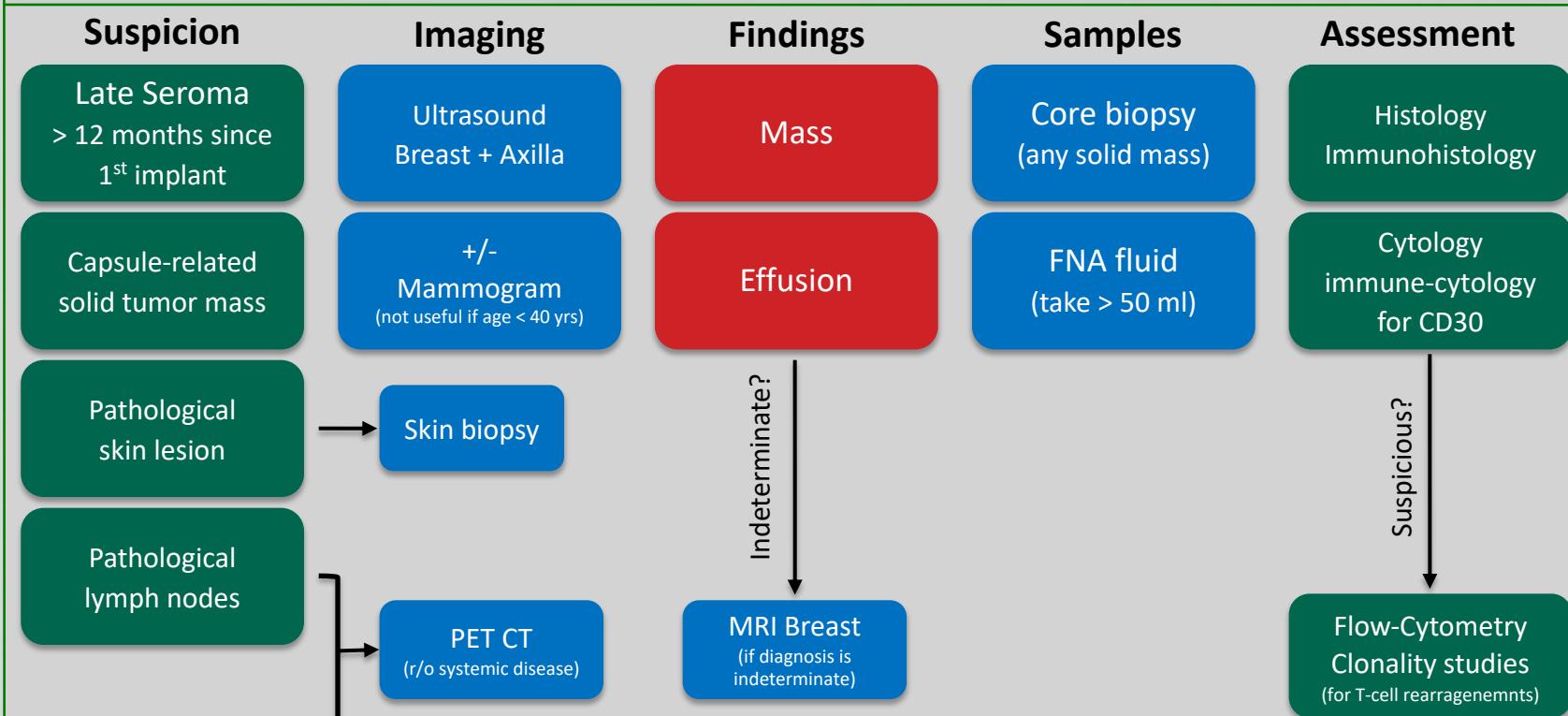
TNM Staging of BIA-ALCL (proposed)

	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
TB	T2 N0 M0
TC	T3 N0 M0
IIA	T4 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T4 N1-2 M0
IV	T any N any M1

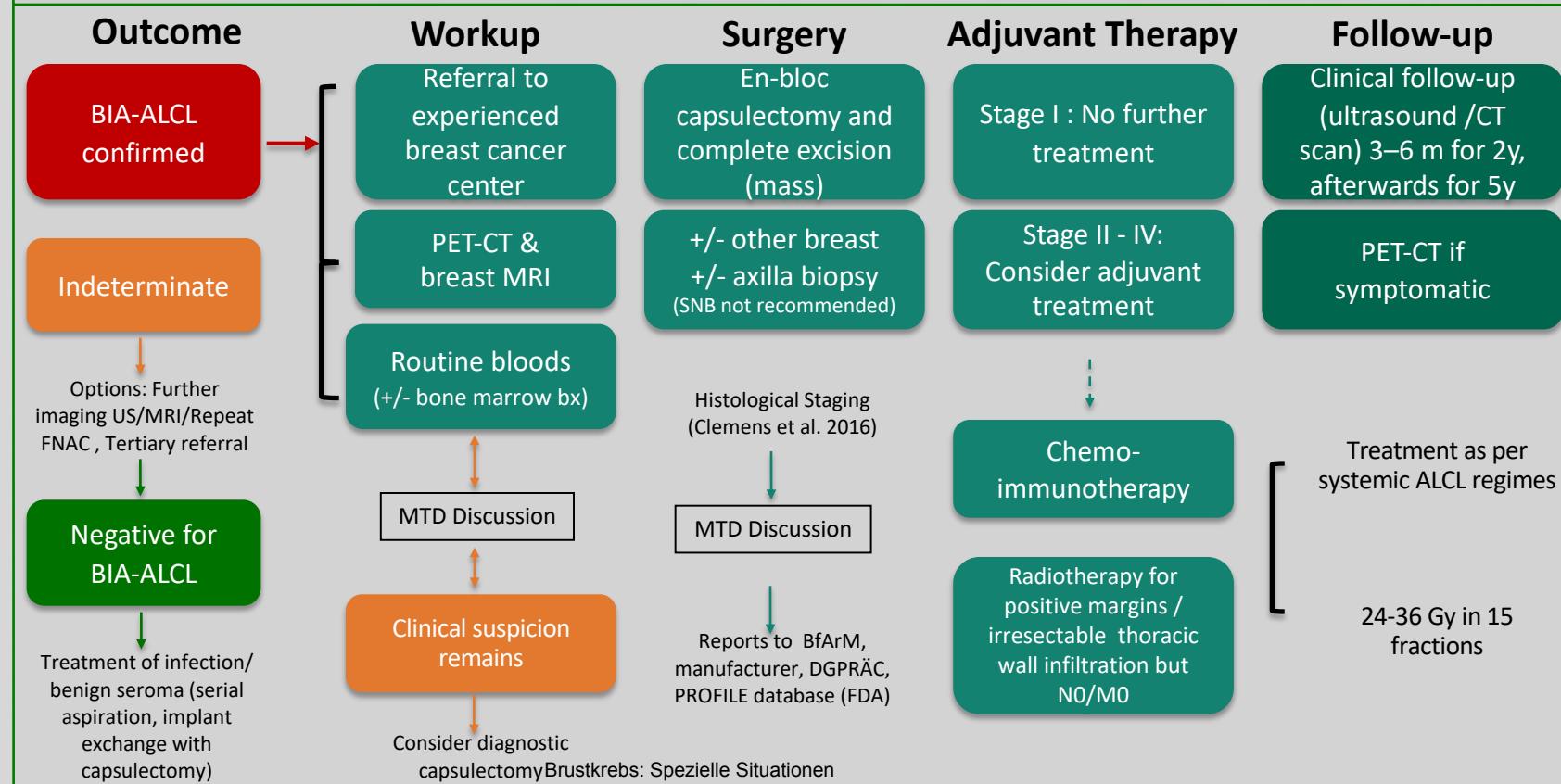
Diagnostic Pathways and Assessment

Adapted from the NCCN and UK guidelines



BIA-ALCL Treatment Pathways

Adapted from the NCCN and UK guidelines



BIA-ALCL – EUSOMA-Recommendation

- **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

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

Häufige Mutationen:

- **TP53, EGFR, PIK3CA, PTEN**

Metaplastisches Mammakarzinom*

- high-grade -

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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 HR-positiv	4	C	+
▪ Adjuvante Radiotherapie nach Standard	4	C	++

Metaplastisches Mammakarzinom – low grade 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 2023.1D

- 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	+

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Brustkrebs Nachsorge

Brustkrebs Nachsorge

- **Versionen 2002–2022:**

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 2023:**

Friedrich / Kümmel

Brustkrebs Nachsorge

Ziele

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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:**
 - 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
▪ Psychosoziale Aspekte der Beratung	4	C	+
▪ 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 <u>neu</u> 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 brustkrebsspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebsspezifische 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

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

Untersuchungen	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Anamnese (spezifische Symptome)	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 Jahre, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Routinelabor (inkl. Tumormarker)	1a	A	-
■ Labor zum Monitoring der Akut- und Spättoxizitäten der Therapien	5	D	+
■ Lebersonographie	1a	A	-
■ Skelettszintigraphie	1a	A	-
■ Thorax-Röntgen	1a	A	-
■ CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen und Becken)	2a	D	-
■ Detektion isolierter / zirkulierender Tumorzellen	2a	D	-
■ PET-CT	2b	B	-
■ Ganzkörper-MRT	2b	B	-

Background for Toxicity Management

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

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 | +/- |

* Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

Früherkennung von potenziell heilbaren Erkrankungen

Oxford

LoE GR AGO

Kontralaterales Mammakarzinom:

▪ Rel. Risiko: 2,5 – 5			
▪ Inzidenz: 0,5 – 1,0 %/Jahr			
▪ Brust-Selbst-Untersuchung	5	D	+
▪ Klin. Untersuchung, Mammographie & US	1a	A	++
▪ Mamma-MR*	3b	B	+/-
▪ 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, ESMO2019 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					
Mammographie 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“

Oxford

LoE GR AGO

- **Dauer der Nachsorge**

- Bis zu 5 Jahre
- Bis zu 10 Jahre

1c A ++

1c A +

- **Nachsorge durch spezialisierte „Breast nurses“**

2b B +/-*

Luminal-like, HER2-positive and Triple-negative Breast Cancer Patients

- 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 2023.1D

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

- **Versionen 2002–2022:**
Audretsch / Bauerfeind / Blohmer / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Ditsch / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck / Heil /
Gerber / Gluz / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Lux / Maass /
Mundhenke / Rezai / Simon / Solbach/ Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz / Wöckel
- **Version 2023:**
Rody / Wöckel

Loco-regional Recurrence

Incidence and Prognosis

Localization	10-y. incidence (%)	5-y. Overall Survival (%)
Ipsilateral recurrence ¹ (post BEO + irradiation)	10 (2–20)	65 (45–79)
Chest wall ¹ (post mastectomy)	4 (2–20)	50 (24–78)
As above plus supraclavicular fossa ² Axilla:	34	49 (3-y. OS)
After ALND ¹	1 (0.1–8)	55 (31–77)
After SLNE ⁴	1	93
Multiple localizations ²	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

Lokoregionäres Rezidiv Staging

Oxford

LoE GR AGO

Untersuchung vor Behandlung

- | | | | |
|--|----|---|----|
| ▪ Histologische Sicherung | 3b | B | ++ |
| ▪ Re-Evaluierung von ER, PR, HER2 | 3b | B | ++ |
| ▪ Komplettes Re-Staging (Schnittbildgebung)* | 2b | B | ++ |
| ▪ „Liquid biopsy“ | 5 | D | - |

Risikofaktoren für ein nochmaliges Rezidiv*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ 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	
▪ Verzicht auf Chemotherapie beim ersten Rezidiv	3b	C	

Risikofaktoren für Metastasen / Überleben

▪ Frühes (< 2–3 J.) vs. spätes Rezidiv	2b	B	
▪ LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv)	3b	B	

Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen

▪ HER2	2b	B	++
▪ ER und PR	2b	B	++

* Bzgl. Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv. Kapitel Prognosefaktoren beim frühen Mamma-Ca.

Ipsilaterales lokoregionäres Rezidiv – Operative Therapie

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. Axilladissektion	4	C	-
▪ Re-SLNE nach prim. SLNE	2a	B	-
▪ Bei rfnN+ (histologisch gesichert): (Re-)ALND (Ziel R0)	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 Tumogröße)

Mastectomy vs. BCS + Partial Breast Irradiation

- **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%**

Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

Oxford

LoE GR AGO

- | | | | | |
|---|----|---|----|--|
| ▪ Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PR, HER2) und unter Berücksichtigung der Vortherapie, des therapiefreien Intervalls und der Komorbiditäten bzw. Patientinnenpräferenz | | | | |
| ▪ Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren | 2b | B | ++ | |
| ▪ Chemotherapie (ggfs. präoperativ) v.a. beim ersten HR-negativen lokoregionären Rezidiv | 2b | B | + | |
| ▪ Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie | 5 | D | + | |

Locoregional Recurrence Chemotherapy

■ CALOR Trial update

- **n = 163 (2003–2010), median follow-up of 4.9 years, all R0 resection**
- **5-y DFS: 69% (95% CI 56–79) with chemotherapy**
vs. 57% (44–67) without chemotherapy (hazard ratio 0.59
[95% CI 0.35–0.99]; p = 0.046): 24 (28%) patients vs. 34 (44%).
- **Adjuvant chemotherapy was significantly more effective in ER negative disease ($p_{interaction} = 0.046$).**
- **Multivariate analysis: predictors of survival**
- **chemotherapy for primary cancer (HR 3.55, p = 0.03)**
- **interval from primary surgery (HR 0.87, p = 0.05)**

Loco-regional Recurrence Chemotherapy

▪ 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 2023.1D

Oxford

LoE

GR

AGO

Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PR, HER2)

- | | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ▪ Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation | 2b | B | ++ |
| ▪ Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation | 2b | B | ++ |

Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BEO – Strahlentherapie

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)
- Dosisescalation der Bestrahlung
- Zweit-Bestrahlung
 - Bei R0-Resektion (in Abhängigkeit von Risikofaktoren)
 - Bei R1/2-Resektion (ggf. als Brachytherapie)
 - Hinzunahme einer regionalen Hyperthermie (insbesondere bei R1/2)

2b B +
3b C -
3b B +/-
3b B +
1a B +/-

*Eine Evaluation strahlentherapeutischer Behandlungsoptionen sollte präoperativ erfolgen.

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie sowie axilläres Rezidiv – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford
LoE GR AGO

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

- Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte
 - Kurative Situation: Bestrahlung der Brustwand +/- regionären LK
- Zweit-Bestrahlung der Thoraxwand
 - Bei R0-Resektion
 - Bei R1/2-Resektion (ggf. als Brachytherapie)
 - Hinzunahme einer regionalen Hyperthermie (v.a. bei R1/2)

2b	B	+
3b	B	+/-
3b	B	+/-
3b	B	+
1a	B	+

Axilläres Rezidiv

- Bestrahlung der Axilla nach R0-Resektion
 - Keine adjuvante Axillabestrahlung erfolgt
 - Adjuvante Axillabestrahlung erfolgt

Lokoregionäres Rezidiv

3b	C	+
5	D	+/-

Lokoregionäres Rezidiv

Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

- **Simultane Radio-Chemotherapie**
- **Hyperthermie***
 - In Kombination mit Radiotherapie
 - In Kombination mit Chemotherapie
- **Intra-arterielle Chemotherapie**
- **Photodynamische Therapie**
- **Elektrochemotherapie**

Oxford			
LoE	GR	AGO	
3b	C	+	
1b	B	+	
4	C	+/-	
4	C	+/-	
4	C	+/-	
3b	C	+/-	

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2022:**

Albert / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober /
Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner / Lück / von
Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiß
/ Schütz / Stickeler / Thill / Untch / Witzel / Wöckel

- **Version 2023:**

Banys-Paluchowski / Lux / Untch

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms

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.

- **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)

**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

Gute klinische Praxis - GKP

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- 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

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ETx)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworben) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ETx, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ETx
- Progression \geq 6 Monate nach Initiierung einer ETx in der metastasierten Situation

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

	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, metastasierten 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	+

Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Abemaciclib Monotherapie	3	C	+/-
■ CDK4/6-Inhibitor beyond progression (mit Wechsel der endokrinen Therapie)	2b-	C	+/-
■ CDK4/6-Inhibitor-Wechsel aufgrund Toxizität	5	D	+/-

CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

Study name	Paloma-2	Monarch-3	Monaleesa-2	Monaleesa-7
Treatment arms	Palbociclib / placebo with letrozole	Abemaciclib / placebo with nonsteroidal AI	Ribociclib / placebo with letrozole	Ribociclib / placebo with tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitor, all with goserelin
Patients	666	493	668	672
Menopausal status	postmenopausal	postmenopausal	postmenopausal	premenopausal
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 0.518)	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.)	67.1 vs. 54.5 m (+ 12.6 m) (HR 0.754, 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)

Weitere endokrin-basierte Therapien der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

- **Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)**
- **Everolimus**
 - + Exemestan
 - + Tamoxifen
 - + Letrozol
 - + Fulvestrant

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

Endokrine Monotherapie der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Fulvestrant 500 mg	1b	B	+
▪ Aromataseinhibitor*	1a	A	+
▪ Tamoxifen	1a	A	+
▪ Fulvestrant 250 mg + Anastrozol	1b	B	+/-
▪ Endokrine Monotherapie (AI / Fulvestrant) nach CDK4/6i-Vortherapie	1b	B	+/-
▪ Elacestrant nach CDK4/6i-Vortherapie (insbesondere bei längerem Ansprechen auf CDK4/6i) [#]			
▪ ESR1mut	1b	B	+
▪ ESR1wt	2b	B	+/-
▪ Frühere Behandlungslinien wiederholen	5	D	+/-

* Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibititors. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden.

Cave: noch keine EMA Zulassung

In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen

Endokrine Therapie der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Bevacizumab

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
1b	B	+/-

- Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab
- Bevacizumab plus endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen, gBRCA mutierten, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Olaparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

- **Talazoparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

HR-positives und HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

Endokrin-basierte Therapie des HR-positiven HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Abemaciclib + Fulvestrant + Trastuzumab (\geq 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

- **Simultane endokrin-zytotoxische Therapie**
 - Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens
 - Kann Nebenwirkungsrate / Toxizität erhöhen
- **Endokrine Erhaltungstherapie +/- Anti-HER2 Therapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie +/- Anti-HER2 Therapie**
 - Verlängert das progressionsfreie Überleben

Oxford	LoE	GR	AGO
	1b	A	-
	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 2023.1D

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

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom

■ Versionen 2002–2022:

**Albert / Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lüftner / Lux / von Minckwitz /
Möbus / Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt / Schmutzler /
Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**

■ Version 2023:

Loibl / Untch

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

Oxford
LoE

1b

▪ Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in Studien gezeigt

1b

▪ Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)

1b

▪ Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt

Endokrine Resistenz bei metastasiertem 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 (erworogene) 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

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

Oxford				
Therapie	Faktor	LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase) Ansprechen auf vorherige Therapie autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>)	1a 2b 2b	A B B	++ ++ +
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (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 [#] (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++

Siehe auch Kapitel „Pathologie“

Chromosomal instabilität ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

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.

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**
Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom

Dauer der Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt	1a	A	++
▪ Therapie bis zur Progression	2b	B	+
▪ Therapie bis zum besten Ansprechen	2b	B	+/-
▪ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression	2b	B	+/-
▪ Therapiestopp bei	1c	A	++
▪ Progression			
▪ Nicht tolerabler Toxizität			

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

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**

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie (wenn indiziert)

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Monochemotherapie				
▪ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),		1a	A	++
▪ Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A _{lip})		1b	A	++
▪ Vinorelbine		3b	B	+
▪ Capecitabine		2b	B	+
▪ Nab-Paclitaxel		2b	B	+
■ Polychemotherapie:				
▪ A + T		1b	A	++
▪ Paclitaxel + Capecitabine		2b	B	+
▪ Docetaxel + Capecitabine nach adj. A		1b	A	+
▪ T + Gemcitabine 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*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Paclitaxel (q1w)	1a	A	++
▪ Docetaxel q3w	1a	A	++
▪ Capecitabin	2b	B	++
▪ Nab-Paclitaxel	2b	B	++
▪ Peg-liposomales Doxorubicin*	2b	B	+
▪ Eribulin	1b	B	+
▪ Vinorelbine	2b	B	+
▪ Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin	1b	B	+/-

* Unabhängig davon, ob Anthracycline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

Systemische Therapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

mBC HER2-negativ / HR-positiv nach Vorbehandlung*

Oxford

- **Trastuzumab Deruxtecan (falls HER2-low)**
- **Sacituzumab Govitecan**
- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbine**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge****
- **Anthrazyklin Re-Challenge****
- **Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)**

LoE	GR	AGO
1b	A	++
1b	A	+
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+
3b	C	+
2b	B	+

* Siehe entsprechenden Zulassungstext hinsichtlich der Vorbehandlung

** Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

mBC HER2-negativ / HR-positiv*

	Trastuzumab Deruxtecan HR pos, Her 2 low (331 Patientinnen)	Hazard Ratio gegenüber Kontrollarm Chemotherapie	Sacituzumab Govitecan HR pos/ Her 2 neg (272 Patientinnen)	Hazard Ratio gegenüber Kontrollarm Chemotherapie
Vorbehandlung				
Chemotherapie metastasiert	Alle Patientinnen		Alle Patientinnen	
1 Linie	61%	0,54 für PFS	0 %	
2 Linien	37%	0,47 für PFS	44%	0,85 für OS
3-4 Linien	3 %	0,47 für PFS	60 %	0,75 für OS
Endokrine Therapie Metastasiert	Alle Patientinnen		(länger als 6 Monate) 86 % Keine bzw < 6 Mon	0,79 für OS 0,88 für OS
1 Linie	32%	kA	kA	
2 Linien	33%	kA	40 %	
3 Linien und mehr	27 %	kA	kA	
Ohne CDK 4/6 plus endokrine Vorbeh.	30 %	0,42 für PFS	≤ 12 Monate 59%	0,68 für OS
Mit CDK 4/6 plus endokrine Vorbeh.	70%	0,55 für PFS	> 12 Monate 39%	0,98 für OS
PFS (Monate)	10.1	0,51	5.5	0,66
OS (Monate)	23.9	0,64	14.4	0,79

*Daten aus zwei verschiedenen Phase 3 Studien mit unterschiedlichen Kollektiven

kA keine Angabe, PFS Progression free survival, OS Overall survival, HR Hazard ratio
Chemotherapie mit oder ohne Zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammarkarzinom

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 2023.1D

	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

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

Triple negative mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2**

- Sacituzumab Govitecan
- 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

Bei der Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecan ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

mBC mit Mutation für *BRCA 1/2* oder *PALB2*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)	1b	B	+
■ PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)			
■ HER2-negativ, <i>BRCA 1/2</i> Keimbahnmutation			
■ Olaparib	1b	A	++
■ Talazoparib	1b	A	++
■ Somatische <i>BRCA 1/2</i> Mutation (Keimbahntestung Standard)			
■ Olaparib	2b	B	+/-
■ <i>PALB2</i> Keimbahnmutation			
■ Olaparib	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	+
▪ Vinorelbine + 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 <u>und</u> 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

- **Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)**
- **Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vortherapie)**
- **T-DM 1**
- **Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab**
- **TBP: 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab**
- **Trastuzumab + Pertuzumab**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor)**

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

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)
Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

HER2-pos. mBC

≥ 3rd-line

Oxford

In Abhängigkeit der Vortherapie (Substanz)

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab Deruxtecan
- T-DM 1
- Capecitabin + Trastuzumab / Lapatinib
- Capecitabin + Neratinib
- Margetuximab + Chemotherapie

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

HER2-pos. mBC

Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

- **Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)**
- **Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant**
- **Trastuzumab + Pertuzumab**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)**
- **Trastuzumab mono**

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+
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 2023.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

- **Versionen 2002–2022:**

Banys-Paluchowski / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm
/ Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Huober / Jackisch / Janni /
Kolberg-Liedtke / Lux / Maas / Nitz / Oberhoff / Reimer / Schaller /
Scharl / Schütz / Seegenschmidt / Solbach / Solomayer / Souchon

- **Version 2023:**

Harbeck / Huober

Bisphosphonate beim

metastasierten Mammakarzinom

- Therapie der Hyperkalzämie
- Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen
- Reduktion von Knochenschmerzen
- Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen
- Therapie nach ossärer Progression
- Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle
- Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
5	D	++
5	D	-
5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

- Therapie der Hyperkalzämie
- Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen
- Reduktion von Knochenschmerzen
- Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen
- Therapie nach ossärer Progression
 - Progression unter Bisphosphonaten
- Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle
- Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen

Oxford			
LoE	GR	AGO	
1a	A	++	
1a	A	++	
1a	A	++	
1b	A	++	
5	D	+	
4	C	+/-	
5	D	-	
5	D	-	

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 2023.1D

- **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		1a	A	++
▪ q3w / q4w		2b	B	+/-
▪ q12w		1a	A	++
▪ Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w		1a	A	++
▪ Ibandronat p.o. 50 mg täglich		1a	A	++
▪ Zoledronat i.v. 4 mg		1a	A	+
▪ q4w		1a	A	++
▪ q12w		2b	B	+/-
▪ Denosumab 120 mg s.c.		1a	A	++
▪ q4w		2b	B	+/-
▪ q12w		5	D	--
▪ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z. B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie		2b	B	+/-
▪ Geplanter sequentieller Einsatz von verschiedenen Substanzen	Osteonkologie und Knochenschwundheit			

Ossäre Metastasen

Radionuklidtherapie

- Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen

- $^{186}\text{Rhenium-HEDP}$ (hydroxyethyliden-diphosphonat)
- $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$
- $^{89}\text{Strontium}$
- $^{223}\text{Radium}$
- $^{177}\text{Lu-EDTMP}$
- $^{188}\text{Rhenium-HEDP}$

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

Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

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)	3b	C	++
▪ Bestrahlungsregime (1 x 8-10 Gy vs. mehrere Fraktionen) in Abhängigkeit von der Gesamtprognose, Allgemeinzustand und Präferenz der Patientin			
■ Sofortiger Therapiebeginn	1c	D	++
■ Steroide (Beginn bei ersten Symptomen)	2a	C	+

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: Strahlentherapie

Knochenmetastasen

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Mit Frakturrisiko		1a	B	++
▪ Mit Funktionseinschränkung		1a	B	++
▪ Mit Schmerzen		1a	B	++
einmalige RT = fraktionierte RT		2a	B	++
▪ Mit neuropathischem Schmerz		1b	B	++
▪ Asymptomatische isolierte Metastasen		5	D	+/-
▪ Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerzzunahme mit Dexamethason		1b	B	+
▪ Strahlentherapie mit Hyperthermie		2b	B	+/-

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

	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	+

Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Dmab)

	LoE
■ 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
■ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Behandlung mit BPs	4

Häufige Nebenwirkungen unter

Behandlung mit Bisphosphonaten / Denosumab

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Drug	Akut-Phase-Reaktion	Nieren tox.	Obere GI-NW	Diarrhoe	ONJ	
Clodronat 1500 i.v.	0	+	0	0	0	Non-Amino.
Clodronat 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-Amino.
Ibandronat 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Aminobisph.
Ibandronat 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. (q4w oder q12w)	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Pamidronat 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	Aminobisph.
Denosumab 120 mg sc q4w	+	0	0	+	+	

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 (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome
- Bei hohem ONJ-Risiko Anwendung oraler Bisphosphonate
- Gute Zahngesundheit, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht
- Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für ONJ gering (< 1 %)

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

	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	+/-

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)

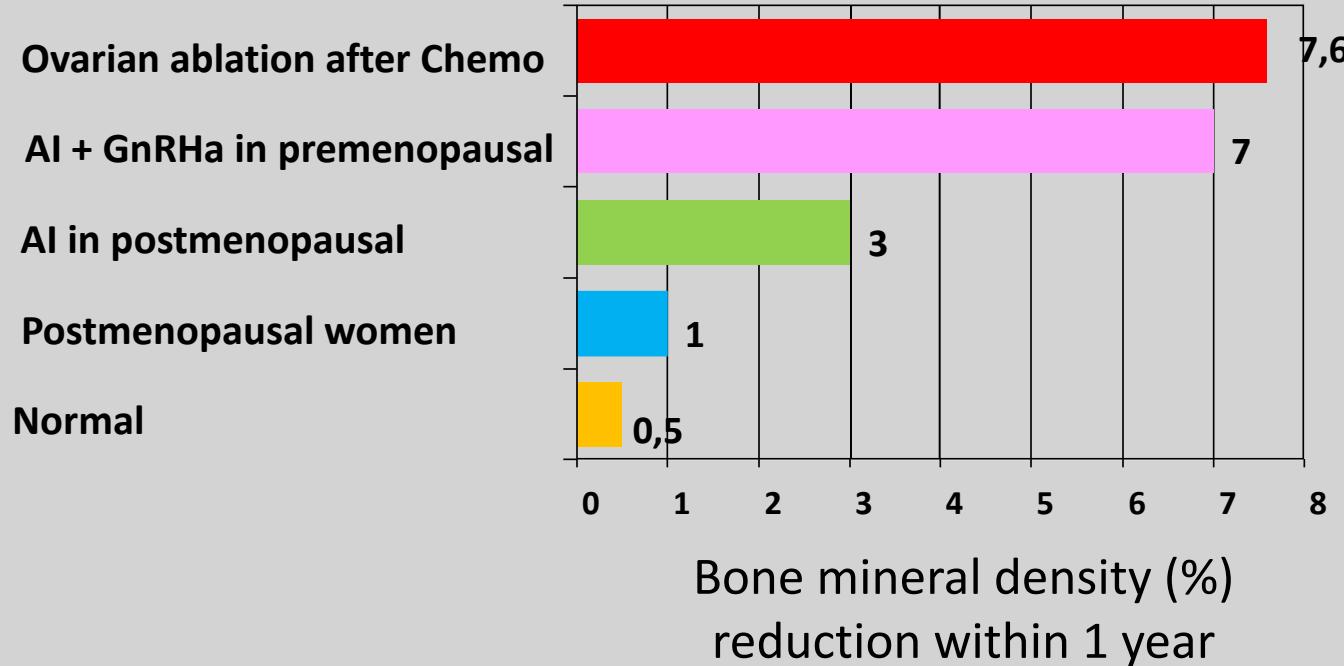
Zu den Aminobisphosphonaten gehören:

Zoledronsäure (65 %), orales Ibandronat (24 %), orales Pamidronat (8 %),
orales Risedronat (2 %), orales Alendronat (1 %) (Daten aus der EBCTCG-Metaanalyse)
Osteo Onkologie und Knochengesundheit

Reduction in Bone Density of Individual Agents

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

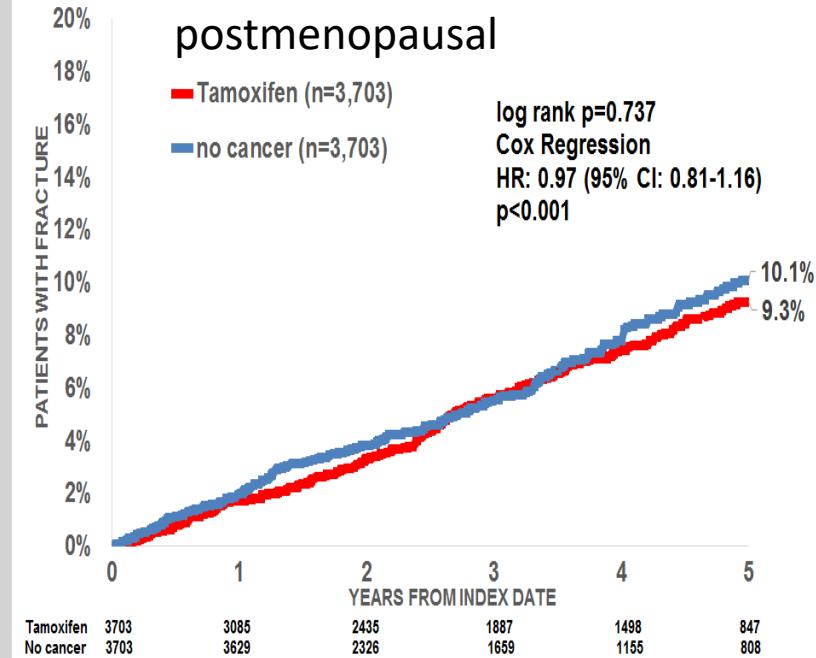
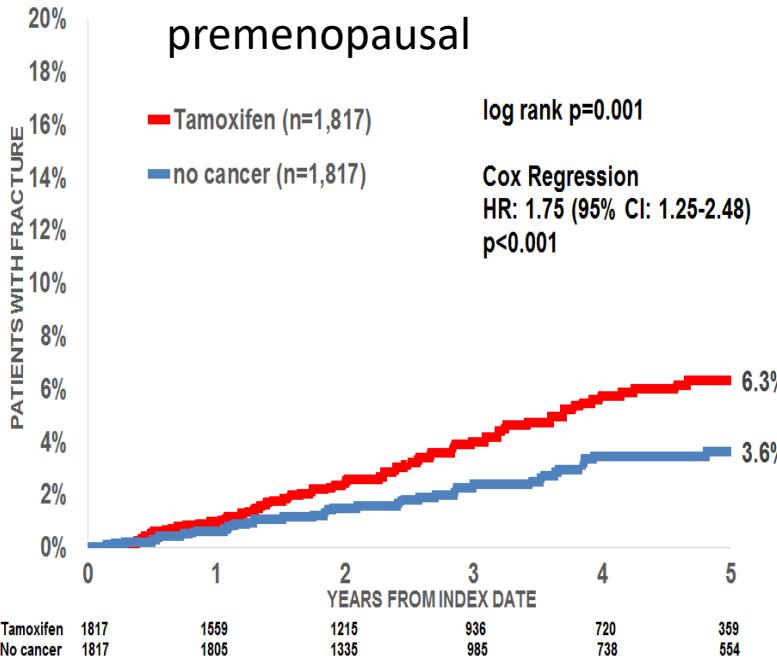
Guidelines Breast
Version 2023.1D



Risk of Osteoporosis and Tamoxifen (Fracture Risk)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Therapie und Prävention des Tumortherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bisphosphonate			
▪ Therapie	1b	B	++
▪ Prävention (2–5 J.)	1b	A	+
▪ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre)	3c	C	+
▪ Denosumab			
▪ Therapie	1b	B	++
▪ Prävention (bis max. 3 J.)	1b	A	+/-
▪ HRT	5	D	-
▪ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3-Leitlinie			++
▪ DXA-Scan vor endokriner Therapie und / oder bei vorzeitiger Menopause	5	D	+
▪ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie			++
▪ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)	5	D	+

Therapie und Prävention des Tumortherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)*

- Sportl. / körperl. Aktivität
- Vermeidung von Immobilisation
- Kalzium (1.000–1.500 mg/d)**
- Vit. D3 (800–2.000 U/d oder 20.000 U/w)
- Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum
- Vermeidung eines BMI < 20 kg/m²
- Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre)
- Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
2b	B	++
3b	C	++
3c	C	+

* <http://www.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./3 m	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 (1-84) 100 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Strontiumranelat 2 g p.o./d**	1b	B	+
▪ Teriparatid (1-34) 20 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Romosozumab 210mg s.c./m über 12 Monate***	1b	B	+

* Wurde bei MaCa-Patientinnen mit Tumortherapie assoziierter Osteoporose getestet

** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

*** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte Osteoporose und Knochenschwäche; nur bei postmenopausalen Pat. mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/DVO%20Leitlinie_Kitteltaschenversion_16012020.pdf

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE NACH RISIKOPROFIL in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.¹

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score^{3,4}, wenn:

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- ≥ 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

■ Versionen 2002–2022:

Albert / Bauerfeind / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm /
Fersis / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Hanf / Janni / Kolberg-Liedtke /
Kreipe / Loibl / Lück / Lux / Maass / Mundhenke / Oberhoff / Park-Simon /
Rezai / Rody / Schaller / Schütz / Seegenschmidt / Solbach / Solomayer /
Souchon / Thomssen

■ Version 2023:

Lüftner / Solomayer

Metastasenlokalisationen

- **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	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 Kompressionssyndrom	5	D	+/-
▪ Systemische Behandlung nach Chirurgie	2c	B	++

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Siehe auch Kapitel zur Systemtherapie in der metastasierten Situation

Lokale Therapie in der primär metastasierten Situation

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Operation (R0) des Primärtumors (individuelles Vorgehen bei Oligometastasierung)				
■ Bei alleiniger ossärer Metastasierung		1b	B	+/-
■ Bei viszeralen Metastasen		1b	B	-
■ Axillaoperation bei cN1		3b	B	+/-
■ Sentinelymphonodektomie bei cN0		5	D	-
■ Radiotherapie des Primärtumors				
■ Ohne Operation		3a	C	+/-
■ Nach brusterhaltender Operation oder nach Mastektomie (analog der adjuvanten Situation)		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, s	10 y fu OS: LRT 19% vs. ST 5%, s (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
Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

Prospective Registry Study (Bone only)

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	-

Lebermetastasen

Lokale Therapie

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Resektion (R0)	3a	B	+/-
• 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)*	3b	C	+/-
▪ Interventionelle regionale Radiotherapie (SIRT / TARE)*	3b	C	+/-
▪ Stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT, andere Bestrahlungsverfahren*	2a	B	+/-
▪ Regionale ablative Verfahren Thermoablation (RFA, MWA)	3b	C	+/-
▪ IRE, LITT, and HIFU	5	D	-
▪ Kryoablation	3b	C	-

* Interdisziplinäre Indikationsstellung
Behandlungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

Lungenmetastasen

Lokale Therapie

Oxford

LoE GR AGO

▪ Vor einer lokalen Therapie histologische Sicherung der Metastasierung, auch zum Ausschluss von Zweittumoren	3a	B	+
▪ Resektion mittels VATS* oder konventionell <ul style="list-style-type: none">▪ multilokulärer Metastasen▪ Solitärer / weniger unilateraler Metastasen	3a	B	-
▪ Regionale Radiotherapie (stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT)	3a	B	+/-
▪ Thermoablation (CT-gesteuert RFA, LITT)	3b	C	+/-
▪ Regionale Radiotherapie (stereotaktische Radiotherapie mittels SRS-VMAT)	2a	B	+/-

* VATS = video-assistierte Thorakoskopie

Maligner Pleuraerguss

Lokale Therapie

Oxford

- Wenn die erwartete Lebenszeit kurz ist, sollten weniger invasive Prozeduren in Betracht gezogen werden
- VATS und Talkum-Pleurodese*
- Kontinuierliche Pleuradrainage
- Medikamentöse Pleurodese*
 - Talkumpulver
 - Bleomycin, Doxycyclin, Mitoxantron
 - Povidon-Jodid (20 ml 10 % Lösung)
- Wiederholte Pleurapunktionen

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

* Adäquate Schmerztherapie

VATS = video-assistierte Thorakoskopie

Rechtfertigung je nach Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasierung

Maligner Aszites

Lokale Therapie

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

	Oxford	LoE	GR	AGO
Symptomatischer Perikarderguss				
▪ Drainage, chirurgische Fensterung des Perikards		3b	B	++
▪ Kombination mit optimierter systemischer Therapie		4	C	++
▪ Video-assistierte Thoraxchirurgie (VATS)		4	C	+
▪ Ultraschall geführte Punktions und Instillation von zytotoxischen / zielgerichteten Substanzen		4	C	+/-
▪ Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Mitomycin C, Mitoxantron, Bevacizumab				

Verdrängungsmyelopathie / Knochenmarksinfiltration (mit Panzytopenie)

■ Wöchentliche Chemotherapie*:

- Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel
- Capecitabin

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

4 D ++

4 D ++

■ HER2 pos.:

- anti-HER2 Therapie

5 D ++

■ Hormonzeptor-positiv:

- endokrin-basierte Therapie

3b C +

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 ++

Oligometastasierung:

Kontralaterale Axillametastase

"OLIGO-METASTATIC DISEASE in CONTRALATERAL AXILLA 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"

ABC6 2021: LoE: Expert opinion/NA (85%)

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- **Versionen 2003-2022:**

Bauerfeind / Bischoff / Diel / Ditsch / Fehm / Friedrich / Gerber / Huober /
Loibl / Lück / Lüftner / Maass / Müller / Nitz / Jackisch / Jonat / Junkermann
/ Park-Simon / Rody / Schütz / Solbach / Stickeler / Witzel

- **Version 2023:**

Fehm / Krug

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

- Das Mammakarzinom ist zweithäufigste Ursache von ZNS-Metastasen.
- In Autopsie-Kollektiven:
 - Parenchymale ZNS-Metastasen: ~ 30–40 %
 - Leptomeningeale ZNS-Metastasen: 5–16 %
- Stetig steigende Inzidenz (10 % ⇒ 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

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

ZNS-Metastasen beim

Mammakarzinom – Tumorbiologie

- **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 Subtyp**
 - 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 2023.1D

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 = 10 months

Breast-GPA 2.5–3.0 = 13 months

Singuläre Hirnmetastasen und Oligohirnmetastasen*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Alleinige Lokaltherapie: SRS (≤ 4 cm) oder SRT	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			
Hippocampusschonung** (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 radiosurgery (fraktioniert), WBRT = whole brain radiotherapy]

Single / Solitary Brain Metastasis and Oligo-Brain Metastases*

- 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

NCCTG N0574 (Alliance): A Phase III Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) in Addition to Radiosurgery (SRS) in Patients with 1 to 3 Brain Metastases

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Study design:

Patients with 1-3 brain metastases, each < 3 cm by contrast MRI, were randomized to SRS alone or SRS + WBRT and underwent cognitive testing before and after treatment. The primary endpoint was cognitive progression (CP) defined as decline > 1 SD from baseline in any of the 6 cognitive tests at 3 months. Time to CP was estimated using cumulative incidence adjusting for survival as a competing risk.*

Conclusion:

Decline in cognitive function, specifically immediate recall, memory and verbal fluency, was more frequent with the addition of WBRT to SRS. Adjuvant WBRT did not improve OS despite better brain control. Initial treatment with SRS and close monitoring is recommended to better preserve cognitive function in patients with newly diagnosed brain metastases that are amenable to SRS.

* Remark: No hippocampus-sparing was applied

Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al.: Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases JAMA 2016 Jul 26;316(4): 401-409.

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

Possible Factors for Decision Making Neurosurgery versus Stereotactic Radiosurgery

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

- 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

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

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 vorangegangen 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	+

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 un behandelte Hirnmetastase(n), für die keine sofortige lokale Behandlung indiziert ist.

Systemische Therapie von Hirnmetastasen: Allgemeine Grundsätze

Oxford			
LoE	GR	AGO	
5	D	++	■ Interdisziplinäre Behandlungsplanung (Tumorboard)
3a	D	+/-	■ <u>Systemtherapie als alleinige Primärbehandlung</u>
2b	C	+	■ bei asymptomatischen Hirnmetastasen oder asymptomatischem zerebralen Progress (gilt nur bei HER2 positiv)*
2c	C	+	■ Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastase und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation**

Systemische Therapie bei Hirnmetastasen: HER2 positiv

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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

Pertuzumab Plus High-Dose Trastuzumab in Patients With Progressive Brain Metastases and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

- PATRICIA trial (Phase II) *NCT02536339* -

N=39 patients with HER2 positive MBC

- with CNS metastases and CNS progression despite prior RT
- stable extracranial disease

Treatment:

Pertuzumab (840 mg loading dose, 420 mg every 3 weeks thereafter)

Trastuzumab (6mg/kg weekly)

Treatment until CNS or systemic progression or unacceptable toxicities

Results:

CNS ORR: 11% with 4 partial remissions

CBR at 4 mths: 68%; CBR at 6 mths: 51%

2 pts with stable disease > 2 years

Conclusion:

High-dose trastuzumab for HER2-positive CNS metastases may warrant further study.

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

Clinical trials including HER2 positive patients with brain metastases

Trial	Phase	N**	Brain metastases	Combination	IC-ORR
HER2Climb ^{1*}	II	291	Stable + active	Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabine	47%
DESTINY 03 ²	III	36	Stable	Trastuzumab-Deruxtecan	64%
TUXEDO-1 ³	II	15	Active	Trastuzumab-Deruxtecan	73%
KAMILA ⁴	III	398	Stable	T-DM1	21%
LANDSCAPE ⁵	II	45	Active	Lapatinib + Capecitabin	66%
NALA ⁶	III	161	Stable	Neratinib + Capecitabine	23%
TBCRC-022 ⁷	II	49	Active	Neratinib + Capecitabine	49% (Lapatinib-naive) 33% (prior Lapatinib)
PATRICIA ⁸	II	39	Active	Pertuzumab + high dose Trastuzumab	11%
NEfERT-T ⁹	II	29	Asymptomatic	Paclitaxel + Neratinib	Not reported; CNS incidence ↓

*reference list

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom

Adapted from O'Brian B et al. SABCS 2022

Leptomeningeosis carcinomatosa

Therapie

Intrathekale oder intraventrikuläre Therapie

- MTX 10-15 mg 2-3 x/Woche (+/- Folsäure-Rescue)
- Steroide
- Trastuzumab (HER2-pos. Fälle)

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

2b B +/-

4 D +/-

3a C +/-

3b B +

Systemtherapie

Radiotherapie

- Fokal (bei größerem Tumorvolumen)
- WBRT
- Neuroachse (disseminierte spinale Herde)

4 D +

4 D +

2b B +/-

Intrathecal administration of Trastuzumab

	Kumthekar PU et al.¹	Oberkampf 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 2023.1D

Komplementäre Therapie „Survivorship“

Komplementäre Therapien

Hormontherapie „Survivorship“ (Rezidiv-Prävention)

- **Versionen 2002–2022:**

Albert / Bauerfeind / Blohmer / Dall / Fersis / Friedrich / Gerber /
Göhring / Hanf / Janni / Kümmel / Lück / von Minckwitz / Nitz /
Oberhoff / Rhiem / Scharl / Schmidt / Schütz / Solomayer /
Thomssen

- **Version 2023:**
Heil / Solomayer

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.

Allgemein

Oxford

LoE GR AGO

- | | | | |
|---|----|---|----|
| ■ CAM anstelle lokoregionärer Interventionen | 2b | B | -- |
| ■ CAM anstelle systemischer Therapie | 2b | B | -- |
| ■ Patienten sollten nach Nutzung komplementärer und alternativer Therapien befragt werden. | | | |
| ■ Diagnostische Verfahren im Zusammenhang mit komplementären und alternativen Therapiekonzepten ohne Evidenz (z. B. Irisdiagnostik, Bioresonanz) sollen nicht empfohlen werden. | | | |
| ■ <i>Unter Systemtherapie:</i>
Besondere Beachtung gilt möglichen Medikamenten-Interaktionen | | | |

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:

Oxford

CAVE: Interaktionen beachten!

LoE GR AGO

■ Mistellektine (Viscum album) zur Reduktion therapieassozierter Nebenwirkungen	1a	B	+/-
■ Thymuspeptide verringern Risiko schwerer Infektionen	2a	B	+/-
■ Ginseng verringert Fatigue; (Cave: interagiert mit P Enzyme, z. B. CYP3A4)	2b	C	-
■ Ganoderma lucidum verringert Fatigue; (Cave: inhibiert P Enzyme, z. B. CYP3A4)	2b	C	-
■ L-Carnitin zur Behandlung der peripheren Neuropathie zur Behandlung der Fatigue	1b	B	--
■ Melatonin (verringert Fatigue, verbessert Schlaf, depressive Symptome, Gedächtnis)	1b	B	-
■ Curcumin vermindert Radiodermatitis	2b	B	+/-
■ Ingwer komplementär zu Leitlinien-gerechter Medikation gegen Chemother.-induzierte Übelkeit / Erbrechen; Cave: Wechselwirkungen	1b	B	+/-
Komplementäre Therapie „Survivorship“			

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Einfluss auf Toxizität II

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Antioxidanzien (Suppl.)	1b	B	-
• verschied. antioxidative Extrakte (zur Minderung anthrazyklinbedingter Cardiotoxizität)	2b	B	+/-
▪ Hochdosiert Vitamin C	1b	C	-
▪ Vitamin E	2b	D	-
▪ Selen (zur Linderung von Nebenwirkungen)	1b	B	-
▪ Co-Enzym Q 10 (Fatigue, Lebensqualität)	1b	B	-
▪ Proteolytische Enzyme (gegen Chemotherapie-induzierte Toxizität)	3b	B	-
▪ Chinesische Medizin (Besserung der Wundheilung)	1b	B	-*inf
▪ Sauerstoff- und Ozon-Therapie	5	D	--
▪ Kurzzeitfasten (QoL, Fatigue)	2b	B	+/-**

*inf: Infusion in Deutschland nicht geprüfter Substanzen

**Studienteilnahme empfohlen

Komplementäre Therapie „Survivorship“

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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Chinesische Kräutermedizin (zur Behandlung chemo-therapiebedingter Nebenwirkungen)	1b	B	-
▪ Homöopathische Medizin (gegen therapiebedingte Nebenwirkungen / (Placeboeffekt))	1b	B	+/-
▪ Topische Anwendung Silymarin (akute Hautreaktion unter Strahlentherapie)	3a	B	+/-
▪ Massage (zur Verbesserung von Fatigue, Schmerzen, Angst, Übelkeit)	1b	C	+/-
▪ Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (bei Karzinomschmerzen)	2b	D	+/-
▪ Hydrotherapie (zur supportiven Hautpflege)	3b	C	+/-

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen

Akupunktur zur Verbesserung von

- **Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen**
 - Elektro-Akupunktur als Ergänzung zu antiemetischer Therapie
 - Akupressur als Ergänzung zu Antiemetika
- **Schmerzen**
 - Krebsschmerzen
 - AI-induzierter Arthralgie
- **Fatigue**
 - Akupressur
- **Angst und Depression**
- **Kognitiver Dysfunktion**
- **Menopausensyndrom bei Patientinnen mit Mammakarzinom**
 - zur Verbesserung v. Häufigkeit und Schwere d. Hitzewallungen
 - Elektroakupunktur zur Verbesserung des Schlafs bei Hitzewallungen
- **Leukopenie (Moxibustion)**
- **Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie**
 - als Prophylaxe
 - als Therapie
- **Chronischem Lymphödem nach MaCa Therapie**

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

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, Depression, Fatigue und Schlafstörung

1a A ++

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 und Fatigue

Komplementäre Therapien

Behandlungsphase – Mind-Body Medizin II

Oxford

	LoE	GR	AGO
Entspannungsverfahren Reduktion von Angst und Übelkeit, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung psychischer Belastung	2b	C	+/-
Yoga Verbesserung von Lebensqualität, Stress, Fatigue, Schlaf, Angst und Depression	1b	A	+
Qigong Verbesserung von Lebensqualität, Fatigue, Stimmung	2a	B	+/-
Tai-Chi Verbesserung von Lebensqualität, Muskelkraft, Schlaf	2a	B	+/-
Hypnose (in Kombination mit kognitiver Therapie) 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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Körperliches Training / Sport	2a	A	++
(das Äquivalent zu 3–5 Std. mäßiggradigem „Walking“ verbessert DFS und OS und kardiopulmonale Funktion)			
■ Nikotinreduktion	2b	A	+
■ Alkoholkonsum reduzieren (< 6g/die)	2b	A	+

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben II

Beeinflussbare Lebensstilfaktoren – Ernährung

	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	++
■ Diät-Extreme	2a	B	--

Komplementäre Therapien

Rezidivprävention / Verbesserung Gesamtüberleben III.1

Pflanzliche Therapieansätze – Nahrungsergänzung

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	
1b	A	

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

Komplementäre Therapie „Survivorship“

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!

- **Weitere Orthomolekulare Substanzen** (Zink etc. ...)
- **Karotenoide erscheinen mit schlechterem Ergebnis assoziiert**
- **Proteolytische Enzyme** (Papain, Trypsin, Chymotrypsin)
- **Mistellektine** (*Viscum album*)
- **Thymuspeptide** (Einfluss auf Überleben)
- **Sauerstoff- und Ozon-Therapie**
- **Laetrile** (Aprikosenkernerstrakt, Amygdalin, „Vitamin B17“)
- **Methadon**
- **Cancer bush** (*Sutherlandia frutescens*), **Devil's claw** (*Harpagophytum procumbens*), **Rooibos Tee** (*Aspalathus linearis*), **Bambara-Erdnuss** (*Vignea subterranean*)
- **Weihrauch**
- **Curcuma, Curcumin**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	-
2b	B	-
3b	B	-
1b	C	-
2a	B	-
5	D	--
1c	D	--
5	D	--
4	C	-
5	D	-
Komplementäre Therapie „Survivorship“	5	D

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

- **Versionen 2015–2022:**
Albert / Bauerfeind / Blohmer/ Fersis / Gerber / Hanf / Huober/
Loibl / Maas / Mundhenke /Reimer / Rody / Scharl / Thill /
Thomssen / Witzel

- **Version 2023:**
Fehm / Stickeler

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 post-menopausaler Symptome nach Mamma-Ca

Medikamentöse Ansätze* (Reduktion von Hitzewallungen):

	Oxford	LoE	GR	AGO
▪ Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI):				
▪ Venlafaxin		1a	A	+
▪ Desvenlafaxin, Sertraline, Citalopram		1b	A	+/-
▪ Gabapentin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)		1a	A	+
▪ Oxybutynin (2,5 mg / 5 mg)		1b	A	+/-
▪ Pregabalin		1b	A	+/-
▪ Clonidin 0,05-0,15 mg/die (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)		2a	B	+/-
▪ MPA (i.m. 500 mg single shot, wirksam, aber endokrin aktiv)		1b	A	+/-
▪ Omega-3 Fettsäuren		1b	A	+/-
▪ Vitamin E		1b	A	-

Medikamentöse Ansätze (andere Therapieziele):

▪ Melatonin (verbesserte Schlafqualität)	2b	C	+
▪ Duloxetin (zur Therapie von Arthralgien nur unter AI-Therapie)	1b	B	+

* Beachte: Substanzeller Placebo-Effekt nachgewiesen (23-37%) *AGO ID A+* Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

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.))			
(mögl. Reduktion des Rezidivrisikos, keine Reduktion v. Hitzewallungen)	2b	B	+/-
▪ Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen			
Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi	1b	B	+/-
▪ Johanniskraut-Produkte			
(Cave: Pharmakokinetische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)	1b	B	+/-
▪ Ginseng Wurzel (Panax ginseng or P. quinquefolius)			
▪ Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierte Gelenkbeschwerden)			
▪ Homöopathische Mittel zur Reduktion Hitzewallungen (Placebo-Effekt bedenken)			

* Aktivierung von MaCa-Zellen bei HR+ postmenopausale Probleme bei Mammakarzinopatientinnen

Postmenopausale Symptome III

Integrativ-onkologische Therapien

Allgemeine Ansätze:	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Körperliches Training / Sport	1a	A	++
▪ Kognitive Verhaltenstherapie, Hypnose	1a	A	++
▪ Mind Body-Medizin (Yoga, Schulung, Beratung, Achtsamkeitstraining)	1b	B	+
▪ Kurzzeitige Pause der endokrinen Therapie bei inakzeptablen Nebenwirkungen statt Abbruch*	5	D	+
(Elektro-) Akupunktur			
▪ Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie	1a	B	+
▪ Hitzewallungen	2a	B	+
▪ Angst, Depressionen	2b	B	+
▪ Schlafstörungen	2a	C	+

* Analog der SOLE-Studie

Overschutz mit GnRH und Fertilitätserhaltung 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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ CTx + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CTx + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	2a	B	+/-
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhalt inkl. assistierter Reproduktion (ART) (Information: https://fertiprotekt.com ; S2k-Leitlinie <i>Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>)			++

Fertilitätsprotektion und assistierte Reproduktion

- *Onkologische Sicherheit¹*-

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford	LoE	GR	AGO
■ Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie				
GnRH-Analogen		1a	A	++
Kryokonservierung Ovargewebe mit anschliessender Transplantation ²		4	D	+
Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet / befruchtet) nach ovarieller Stimulation		2a	C	+
■ ART nach (neo-)adjuvanter Systemtherapie		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 komplett 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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	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

Einschätzung der ovariellen Reserve

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR AGO

Tests zur Beurteilung der ovariellen Reserve

■ Anti-Müller Hormon	1b	B	+
■ Antrale Follikelzählung	3b	B	+
■ FSH	2b ^a	B	+
■ Kombinierte Testverfahren zur Einschätzung der ovariellen Reserve*	5	C	+

* 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
▪ 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	+

Sexuelle Gesundheit / Vaginale Trockenheit

Evaluation

- **Einschätzung des sexuellen Beschwerdebildes**
- **Nutzung von Patientinnenfragebögen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
4	C	+

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**

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-Übergangszeitpunkt geprüft. Problematische Markenpunkte 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 verringrigerter 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}

Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Gesundheitskompetenz und Kommunikation

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gesundheitskompetenz

- **Versionen 2020-2022:**
Bauerfeind / Maass / Rhiem / Schmidt / Schütz

- **Version 2023:**
Bauerfeind / Rhiem

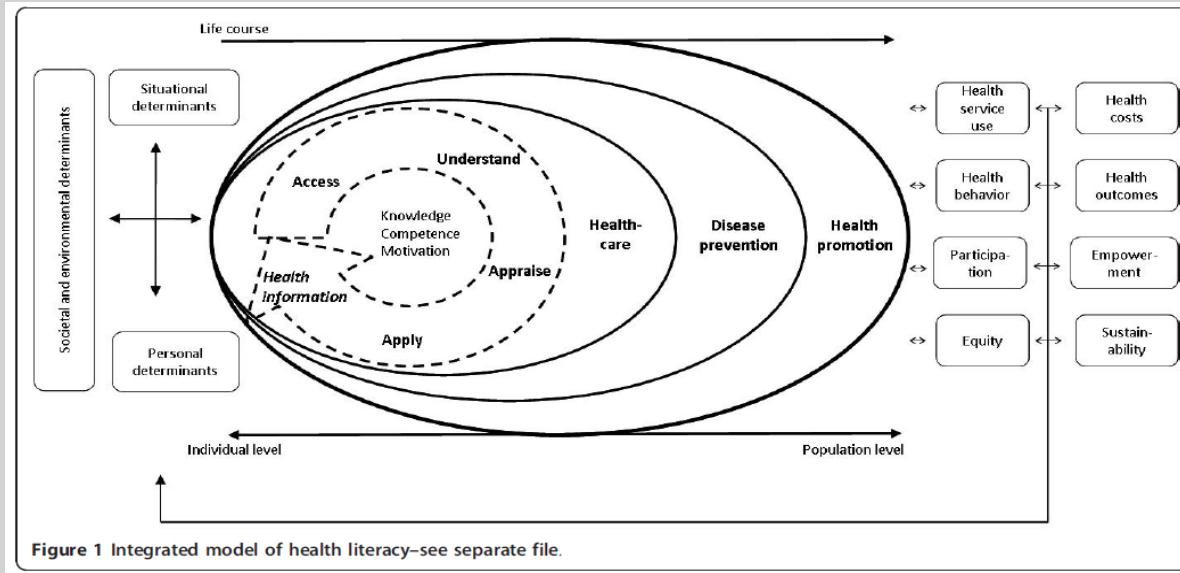
Gesundheitskompetenz

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)

Modell zur Gesundheitskompetenz (nach Sörensen)



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

Gesundheitskompetenz

- 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.
- 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** ab.

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 autonome **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

Kommunikation

Ziel der Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation: Ermöglichung der „eigen verantworteten“ Entscheidung auf der Basis einer ausreichenden Gesundheitskompetenz (Shared Decision Making)

Oxford

LoE	AGO
3a	+

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 wohl begründeter 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 Kommunikation

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Wahrheitsgemäß und einfühlsam Informationen mitteilen**
- **Wissenschaftliche evidenzbasierte Erkenntnisse vermitteln**
- **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)**

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. 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 vorzuhalten.

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

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

Gesundheitskompetenz

Shared Decision Making – partizipative Entscheidungsfindung

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Patientinnen / Patienten wünschen aktiv in Entscheidungen einbezogen zu werden, offene Gespräche zu Prognose, Behandlungsoptionen und Lebensqualität**

- **Ärztinnen / Ärzte sollen Patientinnen / Patienten motivieren, Fragen zu stellen, Klärung zu verlangen, Emotionen auszudrücken, Meinungen und Präferenzen zu äußern**

Oxford

LoE GR AGO

1b A

3b C +

Gesundheitskompetenz

Entscheidungshilfen für Patientinnen / Patienten

Einsatz von Entscheidungshilfen im Arzt/Ärztinnen-Patientinnen/Patienten-Kommunikation

Dadurch wird:

- | | Oxford | LoE | AGO |
|---|--------|-----|-----|
| ▪ das Wissen über Behandlungsoptionen verbessert | | 1a | + |
| ▪ der Entscheidungskonflikt verringert | | 1a | |
| ▪ der Informationsgehalt erhöht | | 1a | |
| ▪ die Klarheit für persönliche Werte erhöht | | 1a | |
| ▪ eine aktiver 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

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschritten Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Therapiealgorithmen

Präambel:

Die in den Algorithmen dargestellten Therapieoptionen stützen sich auf die aktuellen AGO Empfehlungen, können aber nicht alle evidenzbasierten Therapieschritte abbilden, da Vortherapien, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Patientenwunsch, besondere Tumorbiologie usw. für die tatsächliche Therapieentscheidung mitberücksichtigt werden müssen. In der Regel werden nur Empfehlungen mit den Empfehlungsgraden AGO+ und AGO++ berücksichtigt.

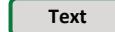
Im Einzelfall können auch andere, hier nicht aufgeführte, evidenzbasierte Therapieschritte leitliniengerecht und sinnvoll sein.

In den Algorithmen werden unabhängig vom Zulassungsstatus nur Substanzen berücksichtigt, die in Deutschland zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung des Algorithmus verfügbar waren.

Therapiealgorithmen

- **Version 2021-2022:**
Schneeweiss / Bauerfeind / Fehm / Müller / Thill / Thomssen / Witzel / Wöckel / Janni
- **Version 2023:**
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 Empfehlungsgrad für diesen Weg

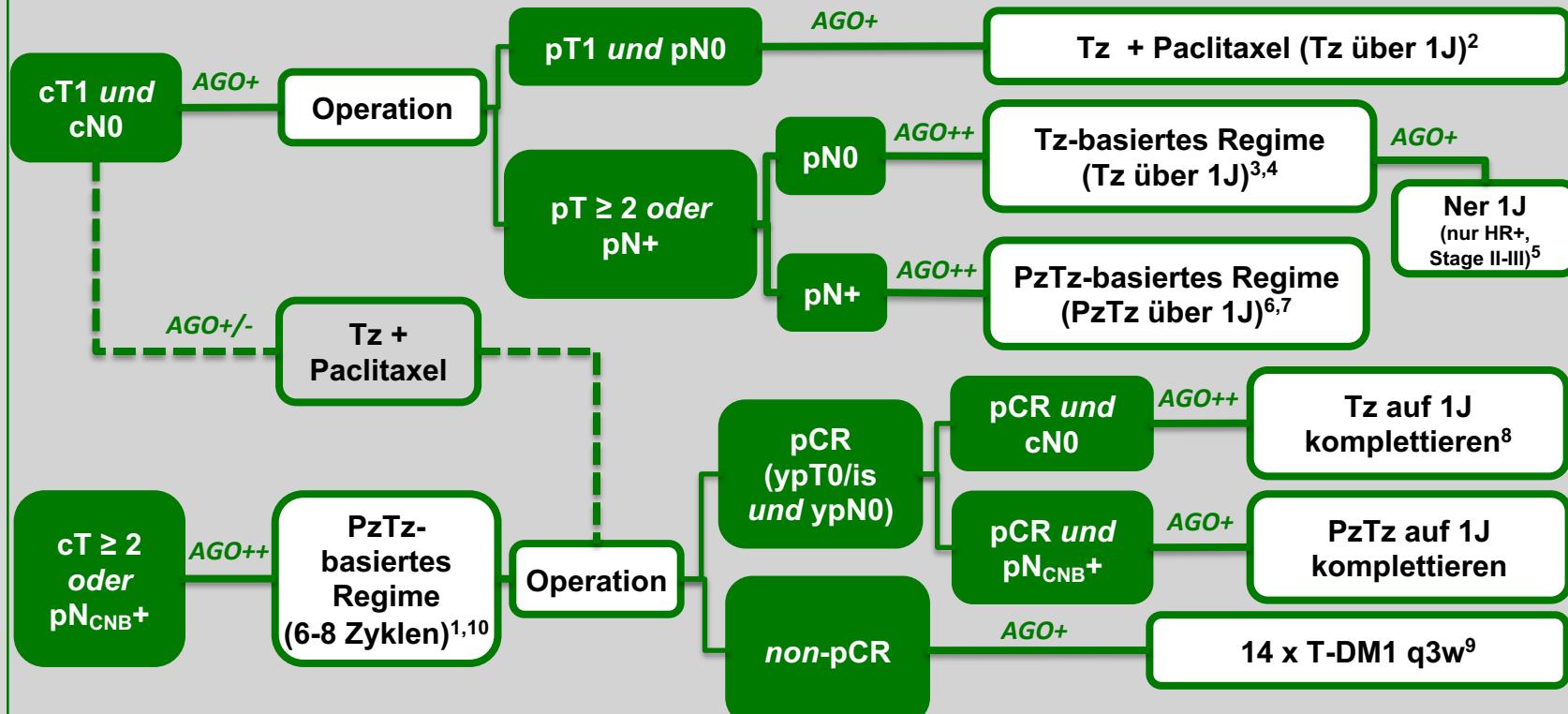
Inhaltsverzeichnis

- **eBC**
 - (Neo)adjuvante Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom
 - (Neo)adjuvante Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom
 - Axilläre Interventionen bei NACT
 - Adjuvante endokrine Therapie in der Prämenopause
 - Adjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause
- **mBC**
 - HR-positives / HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien
 - HR+ / HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Endokrin-basierte Erstlinientherapie
 - HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom: 1st-3rd-line
 - Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom

(Neo)adjuvante Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

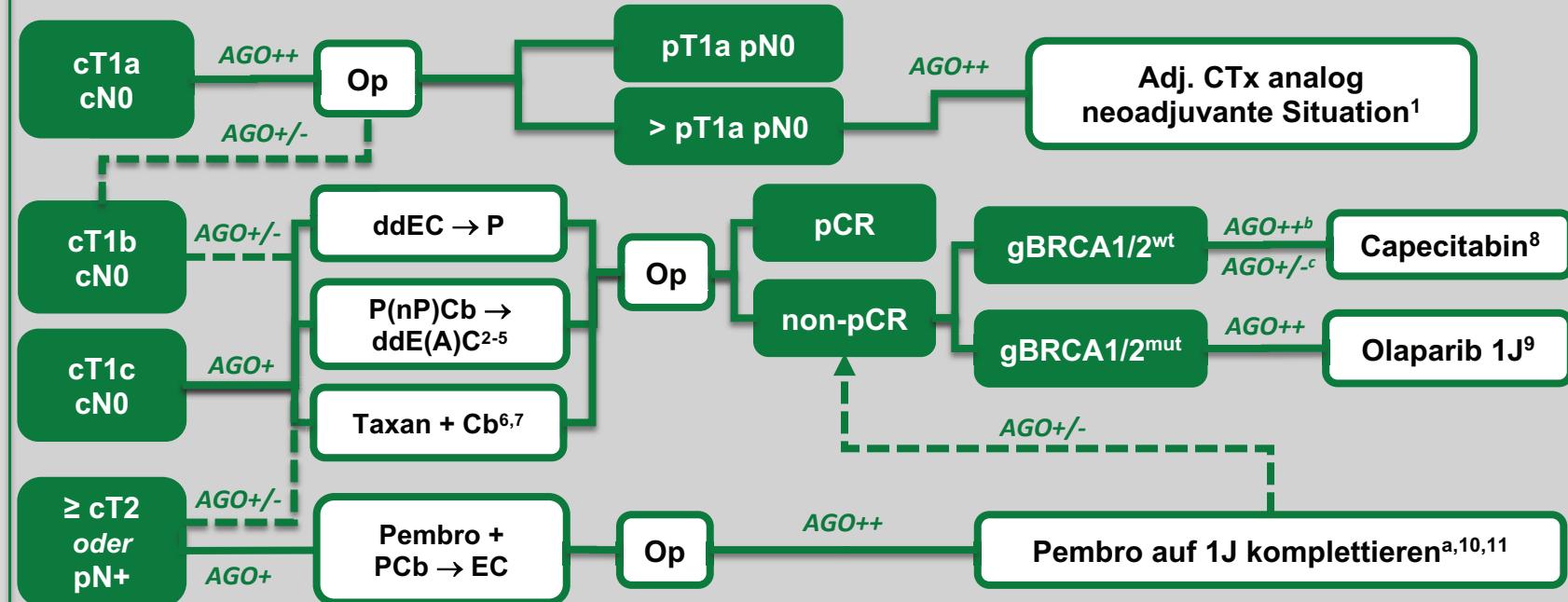


CNB, core needle biopsy; HR, Hormonrezeptor; J, Jahr; Ner, Neratinib; pCR, pathological complete response; Pz, Pertuzumab; q3w, alle 3 Wochen; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; Tz, Trastuzumab; bei HR positiv adjuvante endokrine Therapie

(Neo)adjuvante Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom

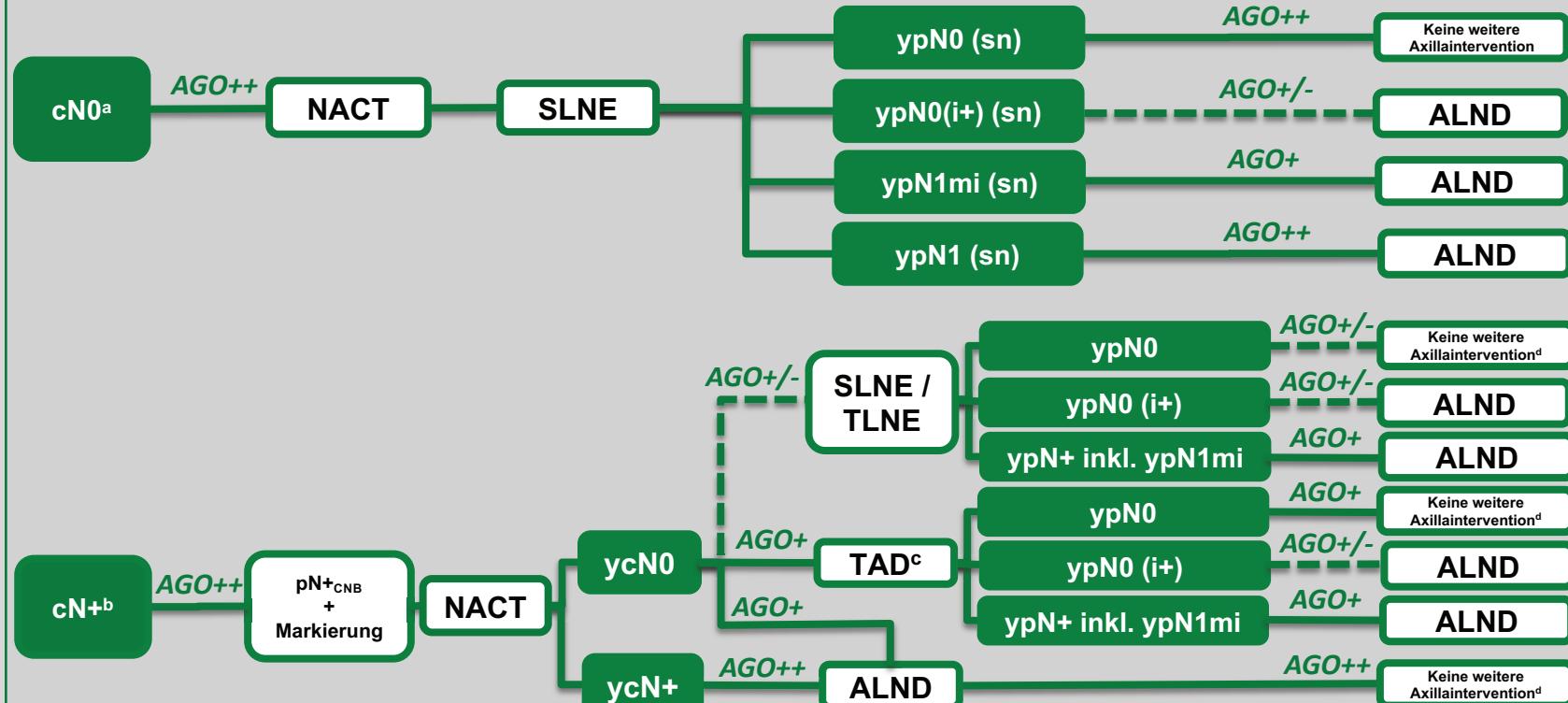
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D



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; ^asofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde; ^bnach A/T-haltiger Chemotherapie; ^cnach Chemotherapie mit Platinum und/oder Pembrolizumab

Axilläre Interventionen bei NACT

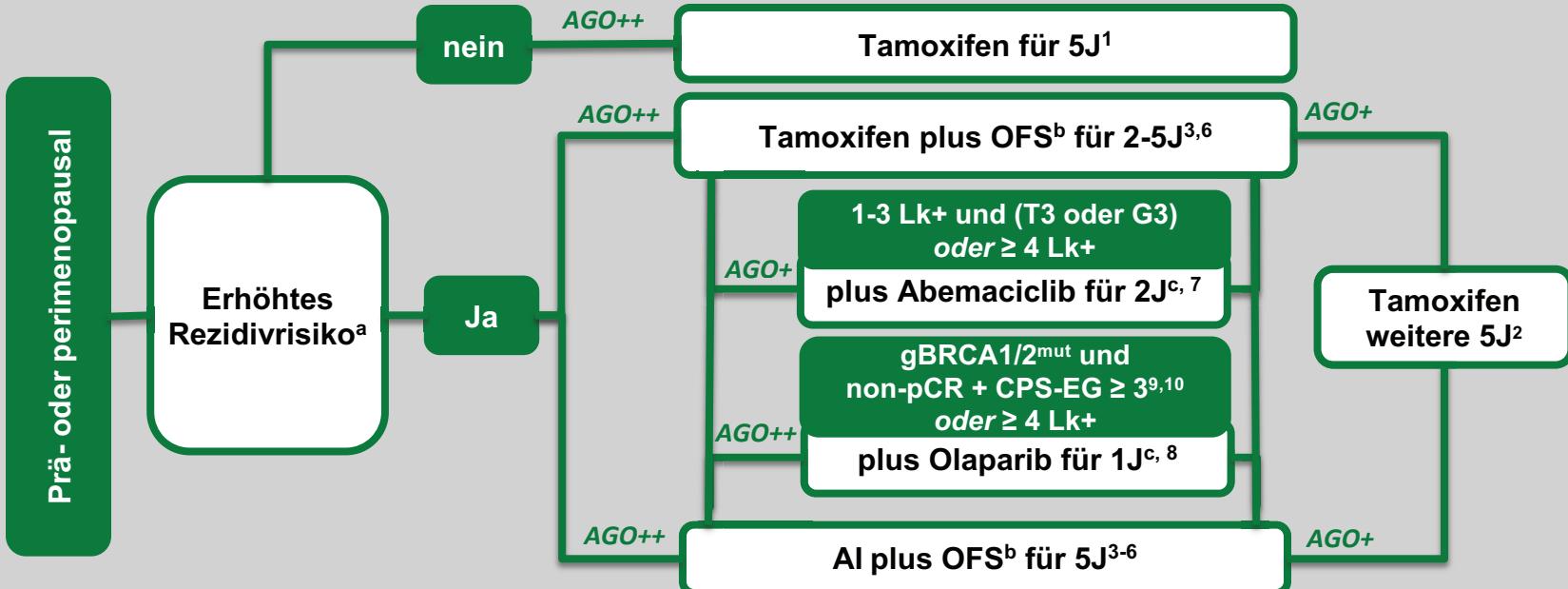


ALND, axilläre Lymphknotendissektion; CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); NACT, neoadjuvante Chemotherapie; sn, sentinel node; SLNE, Sentinel-Lymphknoten-Exzision; TAD, Targeted Axillary Dissection (SLNE + TLNE); TLNE, Targeted Lymph Node Excision; ^a Studienbeteiligung an EUBREAST-01 empfohlen; ^b Studienbeteiligung an AXSANA empfohlen; ^c TAD bei 1-3 suspekten LK vor NACT: +, bei ≥ 4 suspekten LK vor NACT: +/-; ^d Zum Vorgehen Strahlentherapie siehe strahlentherapeutische Empfehlungen

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause

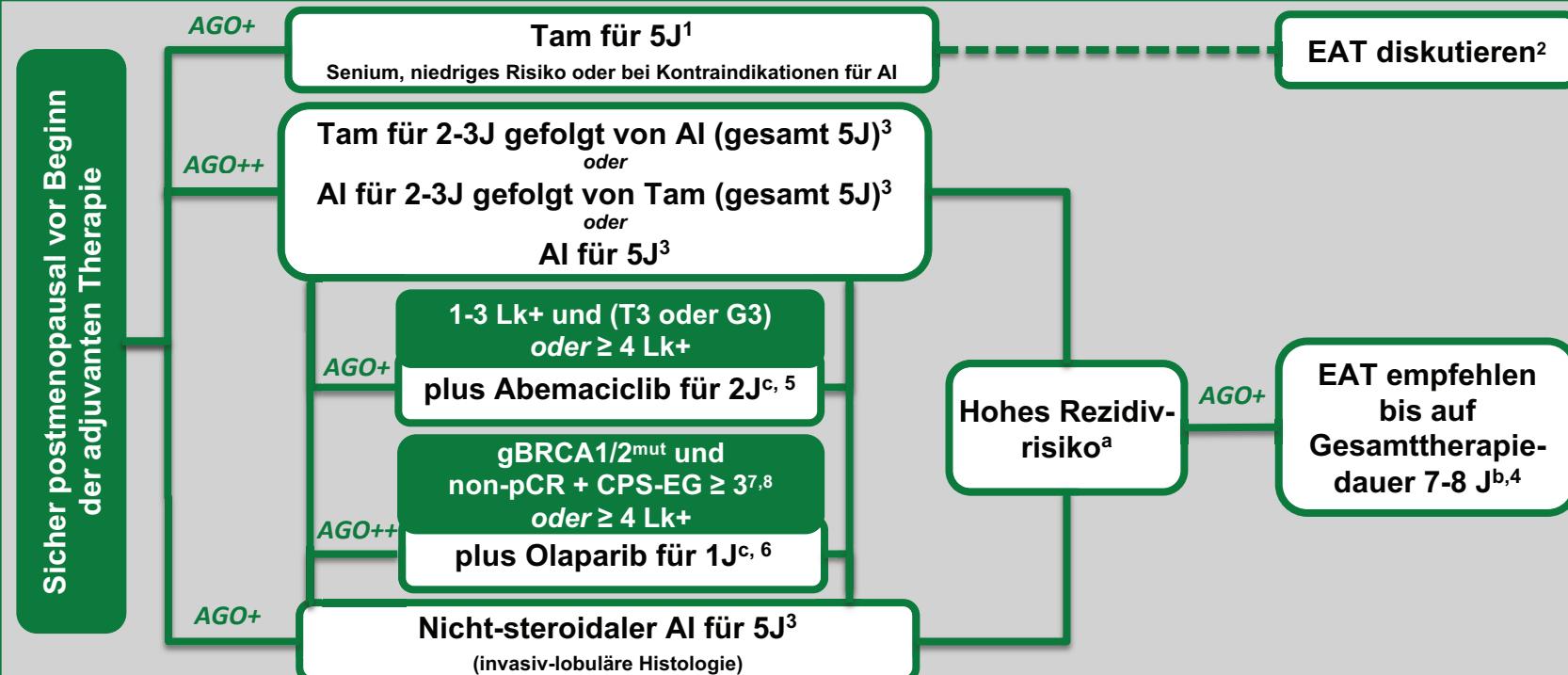
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D



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; ^a Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für ein höheres Rezidivrisiko; ^b OFS bei erhaltener Ovarialfunktion bzw. Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten nach Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe; ^c nur HER2-negativ

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Postmenopause

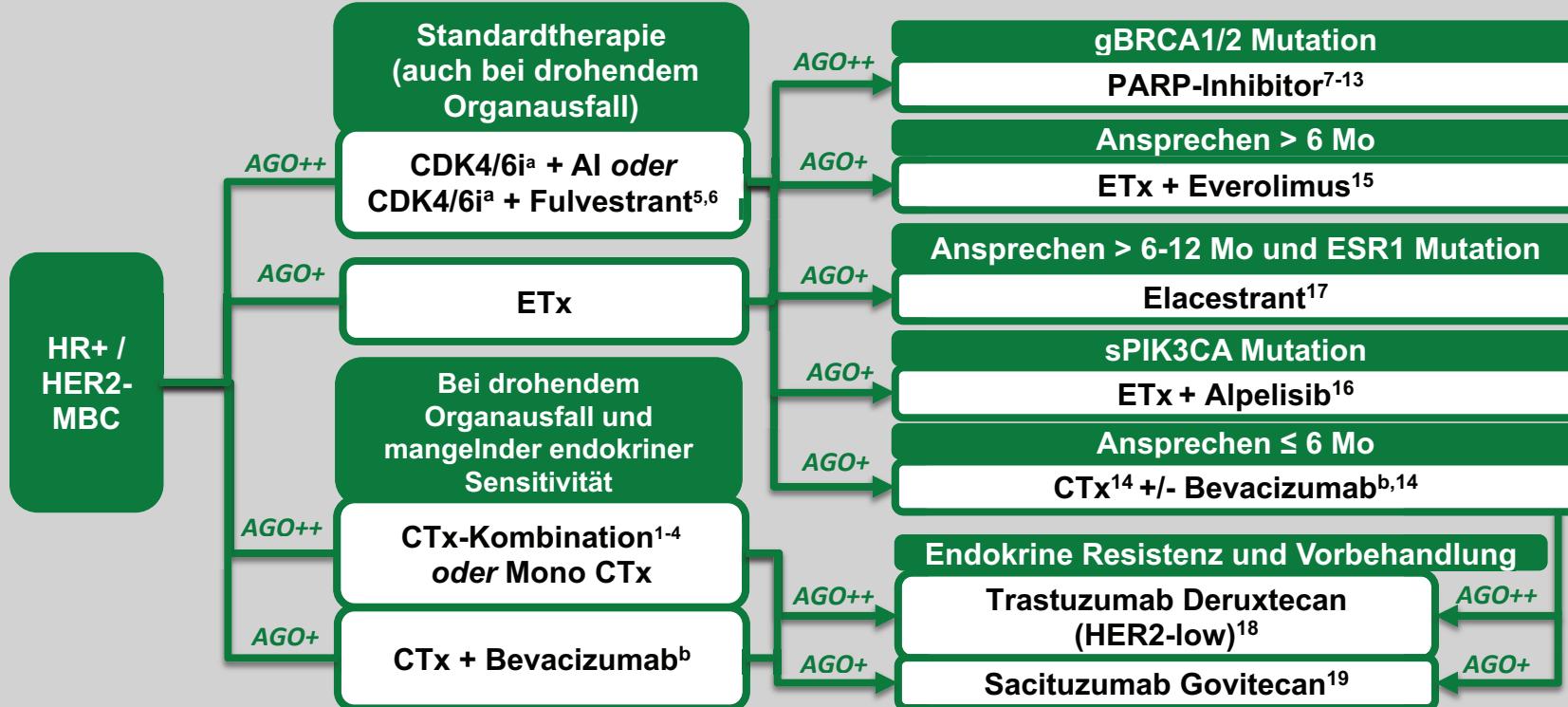


AI, Aromatase-inhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; EAT, erweiterte adjuvante Therapie; gBRCA1/2^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; J, Jahre; Lk, Lymphknoten; Tam, Tamoxifen; ^a Entscheidungskriterien können sein: Z. n. Chemotherapie (höheres Risiko), positiver Lymphknotenstatus, T2/T3 Tumoren, hohes Rückfallrisiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multigen-Assays, erhöhter CTS5-Score; ^b kein Einfluss auf das Gesamtüberleben; ^c nur HER2-negativ

HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



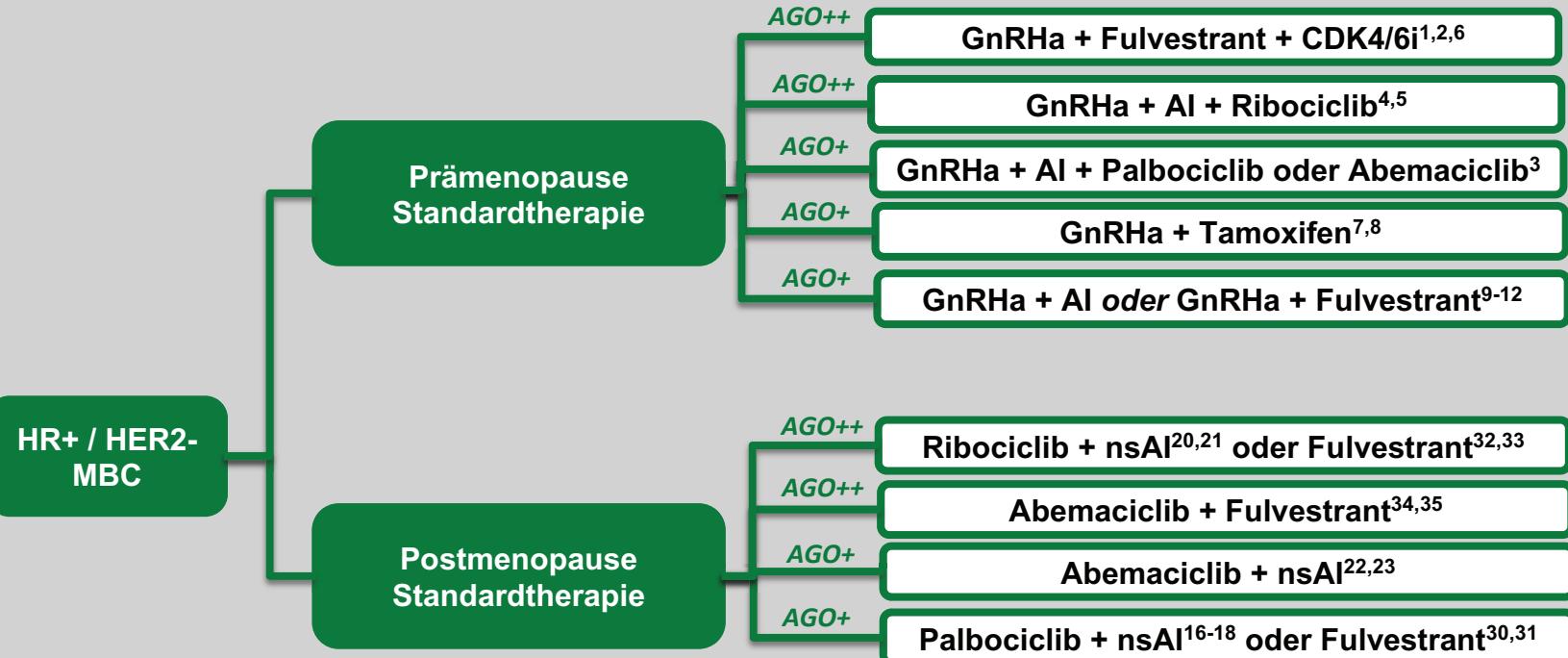
HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Endokrin-basierte Erstlinientherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

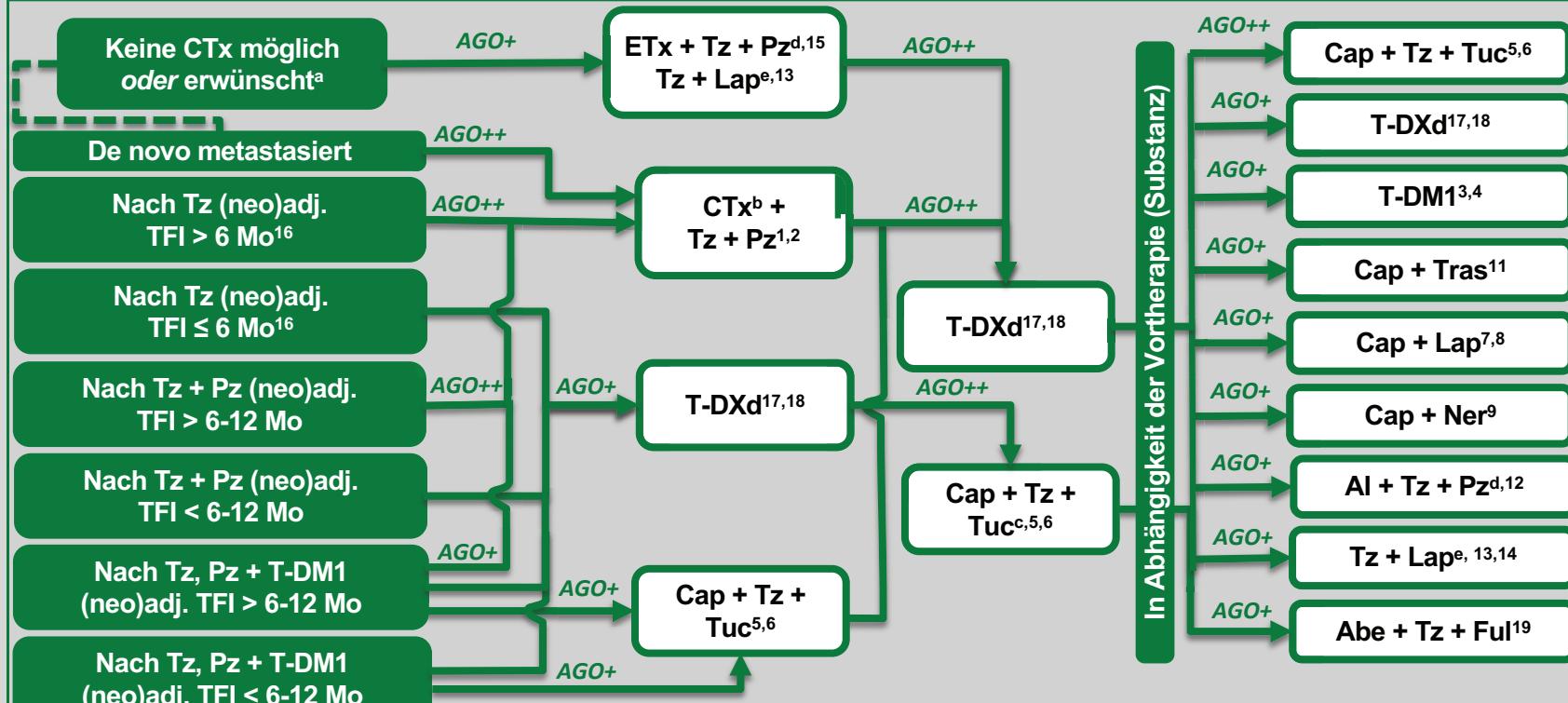
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6-Inhibitor; GnRHa, GnRH Agonist; HR, Hormonrezeptor; ; ns, nicht-steroidal; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; TFI, Therapie-freies Intervall

Therapiealgorithmen

HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom: 1st-3rd-line

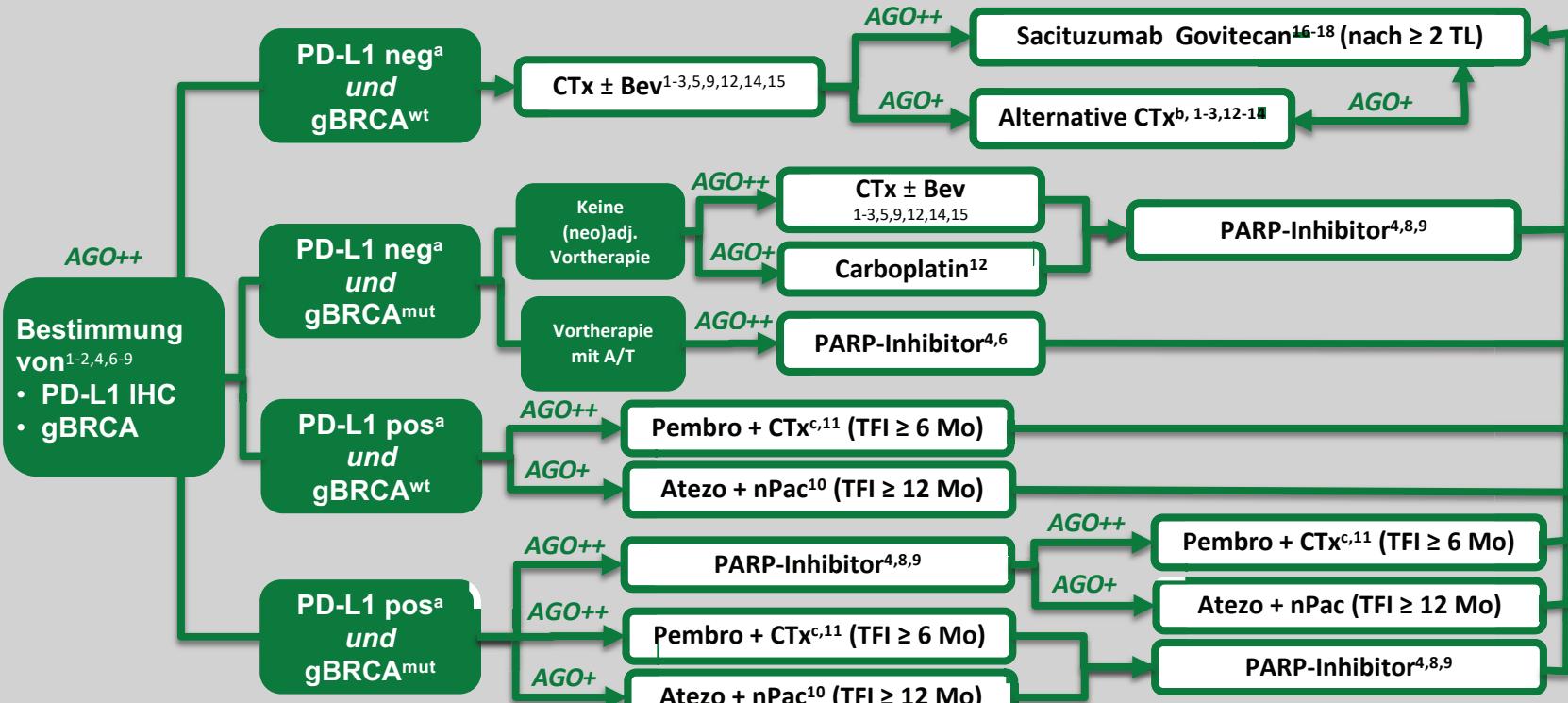


Abe, Abemaciclib; AI, Aromatasehemmer; Cap, Capecitabin; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; Ful, Fulvestrant; HR, Hormonrezeptor; Lap, Lapatinib; Mo, Monate; Ner, Neratinib; Pz, Pertuzumab; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; TFI, treatment-free interval; Tuc, Tucatinib; Tz, Trastuzumab; ^a kein Überlebensvorteil, CTx in Erwägung ziehen; ^b Docetaxel (++)+, Paclitaxel (++)+, nab-Paclitaxel (+), Vinorelbine (+, nur sekundär metastasiert); ^c nur nach T-DM1; ^d nur HR pos; ^e nur HR neg

Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



A, Anthracyklin; 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; ^a Pembro: CPS < 10 (neg) oder CPS ≥ 10 (pos), Atezo: IC < 1% (neg), IC ≥ 1% (pos); ^b Einsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime ; ^c nPac, Pac oder Carboplatin + Gemcitabin