

G. von Minckwitz¹
K. Brunnert²
S. D. Costa¹
K. Friedrichs³
Ch. Jackisch⁴
B. Gerber⁵
N. Harbeck⁶
H. Junkermann⁷
V. Möbus⁸
U. Nitz⁹
G. Schaller¹⁰
A. Scharl¹¹
Ch. Thomssen³
M. Untch¹²

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen

Der Konsens der AGO-Organcommission „Mamma“

Evidence-Based Recommendations on Primary Treatment of Carcinomas of the Breast
Consensus of the AGO Organ Commission "Mamma"

Zielsetzung

Die Organcommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat sich die Erarbeitung von Empfehlungen zur Therapie von Mammakarzinomen zur Aufgabe gemacht. Zielsetzung war die Definition des aktuellen evidenzbasierten Wissensstandes zur Primärtherapie dieser Erkrankung. Zu aktuellen Aspekten wurden Kernaussagen formuliert und nach zweierlei Gesichtspunkten bewertet:

- Festlegung des Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) nach Sichtung der aktuellen Literatur und Bewertung der verfügbaren Datenqualität.
- Festlegung des Empfehlungsgrades entsprechend der Konsistenz der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen und des klinischen Stellenwertes.

Die Definition des Evidenzniveaus basiert auf den aktuellen Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) [1], die Empfehlungsgrade auf den modifizierten Empfehlungen der Canadian Task Force on Preventive Health Care [2] (Tab. 1). Für die Anwendung von Tumormarkern zur Prognose und Prädiktion von Therapieeffekten wurde die Einteilung von Hayes [3] angewandt (Tab. 2).

Vorgehensweise

Die Themensammlung und Auswahl der Referenten erfolgte durch die Mitglieder der AGO-Organcommission „Mamma“. Jeder Referent formulierte zu dem ihm zugeteilten Thema die 5 wesentlichen und aktuellen Fragen. Antworten zu jeder Frage wurden auf je einem Dia zusammengestellt und vorab allen Mitgliedern der Organcommission zugänglich gemacht. Anlässlich des AGO-Gravenbruch-Meetings im Mai 2001 wurden die Dias von dem jeweiligen Referenten kurz präsentiert, anschließend inhaltlich diskutiert und das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad bestimmt. Die erforderlichen Korrekturen der Dias wurden vom Sprecher der Organgruppe durchgeführt und bis zur abschließenden Zustimmung und Freigabe durch alle Mitglieder der Organgruppe und beteiligter Experten (Anhang 1) diskutiert. Der fertiggestellte Diasatz (abzurufen unter <http://www.ago-online.de>) stellt die Grundlage für das vorliegende Manuskript dar.

Prognostische und prädiktive Faktoren

Für die Bewertung von prognostischen Faktoren können die Evidenzniveaus und Empfehlungsgrade für therapeutische Interventionen nicht angewandt werden. Deshalb wurde auf die publizierten Evidenzniveaus für die klinische Einsatzmöglichkeit

Institutsangaben

¹ Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

² Klinik für Senologie Osnabrück

³ Mammazentrum Hamburg, Brustklinik im Diakonissen- und Krankenhaus Jerusalem

⁴ Universitäts-Frauenklinik Münster

⁵ Universitäts-Frauenklinik Rostock

⁶ Universitäts-Frauenklinik rechts der Isar München, Tübingen

⁷ Mammographie-Zentrum, Bremen

⁸ Städt. Krankenhaus Frankfurt-Höchst

⁹ Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

¹⁰ Universitäts-Frauenklinik Bochum

¹¹ Klinikum St. Marien Amberg

¹² Universitäts-Frauenklinik Groß Hadern München

Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. med. G. von Minckwitz Sprecher der Organcommission „Mamma“: Universitätsklinikum Frankfurt · Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt · Tel.: 069/63 01 70 24 · Fax: 069/63 01 79 38 · E-mail: minckwitz@em.uni-frankfurt.de

Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2002; 124: 293–303 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG · ISSN 0044-4197

Tab. 1 Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) [1] und Empfehlungsgrade [2] zur Bewertung von Therapieempfehlungen

Niveau (LOE)	Voraussetzungen für die Evidenz
I	Meta-Analyse von multiplen, gut geplanten, kontrollierten Studien. Eine randomisierte Studie mit niedrigem falsch positiven und niedrigem falsch negativen Fehler (hohe Power)
II	mindestens eine gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie oder randomisierte Studien mit hohem falsch positiven und/oder hohem falsch negativen Fehler (niedrige Power)
III	gut geplante, nicht randomisierte, kontrollierte Einzelgruppen, prä-post-Kohorten, Zeit- oder Fall-Kontrollstudien
IV	gut geplante, vergleichende oder korrelierende, deskriptive oder Fallstudien
V	Fallberichte und klinische Beispiele
Grad	Voraussetzung für die Empfehlung
A	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
B	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
C	Unzureichende Evidenz, eine Intervention/Behandlung für eine spezifische Situation zu empfehlen oder von ihr abzuraten. Empfehlung aus anderen Gründen.
D	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation unterlassen werden sollte.
E	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation unterlassen werden sollte.

Tab. 2 Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) und Bewertung der Einsatzmöglichkeit („Utility score“, US) zur Bewertung von prognostischen und prädiktiven Tumormarkern [3]

I	Einzelne prospektive Studie – Marker primäres Studienziel – mit hoher Fallzahl (mit therapeutischer Implikation) oder Metaanalyse
II	Prospektive Studie, Marker sekundäres Studienziel
III	große retrospektive Studien
IV	kleine retrospektive Studie, „matched pair“-Analyse, etc.
V	kleine Pilotstudien, Korrelation mit anderen bekannten Markern
Score	Einsatzmöglichkeit
0	Daten zeigen keinen Nutzen
+/-	Daten lassen einen Nutzen vermuten – routinemäßiger Einsatz des Marker nicht empfohlen
+	Daten zeigen einen Nutzen – aber: hohe Korrelation mit bekannten Markern, keine klinische Konsequenz oder niedriges Evidenzniveau – routinemäßiger Einsatz des Markers nicht empfohlen
++	Marker hat in ausgewählten Situationen einen klinischen Nutzen
+++	Marker kann als alleiniges Kriterium für eine klinische Entscheidung benutzt werden

von Tumormarkern („Levels of evidence“) und klinischen Nutzen von Tumormarkern („Utility score, US“) zurückgegriffen [4]. Zur Bestimmung der Prognose ist die Erhebung des TNM-Status (Tumorgroße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), des histologischen Typs, des Gradings sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat (LOE I, US+++ [5]). Von den „neueren“ tumorbiologischen Prognosefak-

toren ist nur die Bestimmung der Proteolysefaktoren uPA/PAI-1 im Primärtumorgewebe bei nodal-negativen Patientinnen für den klinischen Einsatz ausreichend validiert (LOE I, US++) [6]. Die Anwendung ist aber bislang durch die eingeschränkte Verfügbarkeit aufgrund der Bestimmung mittels ELISA an schockgefrorenem Material limitiert. Die einzigen evidenzbasierten prädiktiven Faktoren, die nach heutigem Kenntnisstand zur Erstellung von Therapiekonzepten beim Mammakarzinom eingesetzt werden sollten, sind der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus (LOE I, US+++ [7]) und HER2-Status. Der Her2-Status ermöglicht vor allem die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Trastuzumab im metastasierten Stadium (LOE I, US+++ [8]) und gibt möglicherweise Hinweise für das unterschiedliche Ansprechen auf bestimmte endokrine oder zytotoxische Substanzen (LOE III, US+).

Für alle übrigen diskutierten prognostischen oder prädiktiven Faktoren rechtfertigten die aktuell publizierten Daten keine klinische Anwendung oder die Ableitung klinischer Konsequenzen außerhalb von Studien.

Eine zusammenfassende Bewertung der Faktoren gibt Tab. 3.

Operative Therapie von Mammakarzinomen unter onkologischen Aspekten

Die Diagnose und Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinomen soll nach Möglichkeit in interdisziplinär besetzten Brustzentren erfolgen. Chirurgische Eingriffe bei Mammakarzinomen soll ausschließlich durch in der Mammachirurgie erfahrene Ärzte durchgeführt werden [9].

Präoperative Diagnostik

Zur Abklärung von Brustbefunden wird die

- Palpation (LOE I, Grad A),
- beidseitige Mammographie in mindestens 2 Ebenen (LOE I, Grad A) und
- Sonographie bei symptomatischen Herden bzw. bei klinisch okkulten, mammographisch suspekten Herden (LOE III, Grad A)

empfohlen. Für die generelle Empfehlung einer Magnetresonanztomographie beider Mammae sind die Daten unzureichend (LOE III, Grad B) [10]. Zur besseren Planung des operativen Vorgehens sollen minimal-invasive Verfahren (Stanzbiopsie, Feinnadelaspiration) zur Diagnosesicherung zum Einsatz kommen (LOE III, Grad B).

Ziel der präoperativen Diagnostik ist ein Verhältnis der histologisch benignen und malignen Diagnosen nach offener chirurgischer Intervention von maximal 5 zu 1 in einer Institution. Bei den meisten Patientinnen (über 90%) sollen max. 3 therapeutische Eingriffe durchgeführt werden [11].

Die weiterführende präoperative Diagnostik beinhaltet, neben den allgemeinen Untersuchungen zur Operationsfähigkeit, Laboruntersuchungen (GPT, AP, LDH), einen Röntgen-Thoraxaufnahme, ein Oberbauchsonogramm und gegebenenfalls weiter Abklärung mittels Computertomographie des Abdomens und eine Knochenszintigraphie (LOE II, Grad B) [12].

Indikationsstellung

Alle Patientinnen sollen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie und der modifiziert radikalen Mastektomie mit und ohne Sofortrekonstruktion aufgeklärt werden (LOE II, Grad B).

Die Indikationsstellung zur brusterhaltenden Operation ist aus Tab. 4 zu entnehmen. Die modifiziert radikale Mastektomie soll durchgeführt werden, wenn die Indikationen für eine brusterhaltende Therapie nicht gegeben sind oder die Patientin es wünscht.

Zur Qualitätskontrolle einer Institution soll die lokale Rezidivrate über einen postoperativen Zeitraum von mindestens 5 Jahren erfasst werden.

Operationsdurchführung

Ziel der lokalen Therapie beim invasiven Mammakarzinom ist eine komplette Exstirpation von invasiven und nicht invasiven Tumorkomponenten. Die Resektionsränder sollen makroskopisch und mikroskopisch im Gesunden (≥ 1 mm) sein (LOE I, Grad A) [13]. Eine histologische Beurteilung des tumorfreien Randsaumes wird empfohlen (LOE I, Grad A) [14]. Die Schnellschnittuntersuchung ermöglicht intraoperativ die Diagnose einer malignen Erkrankung, eine sichere Beurteilung der Resektionsränder ist jedoch nicht möglich.

Nicht palpable Läsionen sollen präoperativ durch eine röntgenologische Draht- oder sonographische Farbmarkierung lokalisiert und exstirpiert werden und im Falle eines Karzinoms im Gesunden reseziert werden (LOE II, Grad B) [15]. Das entnommene Gewebestück soll vom Operateur unmissverständlich, z. B. mittels Fadenmarkierung oder Farbmarkierung gekennzeichnet werden, um die pathohistologische Orientierung und Beurteilung sicher zu gewährleisten.

Bei einer Mastektomie wird die Pektoralisfaszie mit dem darüber liegenden Brustgewebe entfernt. Der Pektoralismuskel bleibt erhalten.

Die axilläre Lymphonodektomie ist obligater Bestandteil beider operativer Verfahren. Sie gibt Informationen zur Prognose und führt zu einer geringen, jedoch signifikanten Verbesserung des Überlebens (LOE II, Grad B) [16–18]. Standard stellt die Ausräumung des Levels I und II dar, wobei mind. 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollen (LOE II, Grad B).

Beim duktalem Carcinoma in situ, bei invasiven Karzinomen von unter 2 mm und bei tubulären Karzinomen unter 10 mm Durchmesser muss die axilläre Lymphonodektomie nicht durchgeführt werden (LOE II, Grad B) [19–21]. Die alleinige Entfernung des Sentinel-Lymphknotens ist ein Verfahren, welches in Deutschland zur Zeit nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden soll und noch kein Verfahren der klinischen Routine darstellt (LOE III, Grad C).

Operative Therapie unter plastisch/rekonstruktiven Aspekten

Plastisch-rekonstruktive Eingriffe an der Brust nach vollständiger Resektion des malignen Tumors im Rahmen des Primärein-

griffes, im Intervall oder nach der Entfernung eines lokoregionären Rezidives werden als onkoplastische Operationen bezeichnet [22]. Die Ziele dieses Vorgehens unter Wahrung der größtmöglichen onkologischen Sicherheit sind:

- die Defektdeckung,
- der Volumenersatz,
- die Erhaltung und Wiederherstellung der körperlichen Integrität und
- eine ästhetisch befriedigende, symmetrische Brustform.

Aufwändige operative onkoplastische Maßnahmen müssen immer vor dem Hintergrund des Gesamtaspektes der Erkrankung, wie z. B. einer Metastasierung, gesehen werden.

Zuverlässigkeit der Schnellschnittdiagnose

Intraoperative Schnellschnittdiagnosen sollten nicht zur Indikationsstellung ausgedehnter onkoplastischer Maßnahmen herangezogen werden. Die Eventualitäten der geplanten Operation können mit der Patientin nicht bis ins Detail besprochen werden, wodurch ein Aufklärungsdefizit entsteht (LOE V, Grad D).

Techniken und Indikation

Onkoplastische Maßnahmen können eine Erweiterung der Indikation für eine brusterhaltende Operation bei großem Defekt und/oder ungünstigem Tumorsitz bedeuten.

Die hautsparende Mastektomie [23] bietet gegenüber der klassischen modifiziert radikalen Mastektomie den Vorteil eines möglichst weitgehenden Erhalts des originären Hautmantels und einen individuellen Zuschnitt der Schnittlinien und Resektionsflächen. Sie erhält teilweise die Sensibilität der Brust. Die Entfernung der Brustdrüse sowie des Mamillen-Areola-Komplexes mit Hautinsel über dem Tumor bei oberflächlicher Lage wird empfohlen (LOE III, Grad B). Die alleinige Entfernung der Brustdrüse mit und ohne Hautinsel ist als experimentell einzustufen.

Die Entscheidung für eine Rekonstruktion mit Eigengewebe oder heterologen Brustimplantaten erfolgt nach Abwägung der lokalen Gewebeverhältnisse, des intramammären Rezidivrisikos und unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin (LOE V, Grad C).

Silikonimplantate sollten nur bei quantitativ und qualitativ ausreichenden lokalen Gewebeverhältnissen und bei allgemeiner Akzeptanz durch die Patientin zur Anwendung kommen.

Voraussetzung für die Verwendung von Eigengewebe sind:

- fehlende allgemeine Risikofaktoren (z. B. Nikotinabusus), guter Allgemeinzustand der Patientin,
- geeignetes Spenderareal ohne Verschädigung,
- ästhetischer Anspruch der Patientin.

Grundsätzlich soll der Operateur immer die Verhältnismäßigkeit der angewandten Techniken im Hinblick auf das zu erreichende Ziel berücksichtigen und immer den einfachsten Eingriff wählen.

Sofortrekonstruktion

Die Durchführung einer Sofortrekonstruktion [24] ermöglicht mit der Bewahrung der körperlichen Unversehrtheit den Erhalt der Weiblichkeit und der sexuellen Attraktivität eine rasche Reintegra-

Tab. 3 Parameter, die im Rahmen der Primärbehandlung bei Mammakarzinom erhoben werden sollten. („LOE“ = Level of evidence, „US“ = Utility Score). Literatur unter www.ago-online.de

Parameter	Subgruppen	Bedeutung, Bemerkungen	LOE/US
Etablierte und traditionelle Faktoren			
Alter der Patientin	≤ 35 Jahre ≤ 70 Jahre	Indikation und Auswahl operativer, radiotherapeutischer und systemischer Therapieverfahren	III/+++
Allgemeinzustand	ECOG 0–1 ECOG ≥ 2	dito, unabhängiger Prognosefaktor bei metastasierter Erkrankung	II/++
Anamnese und allgemeiner körperlicher Untersuchungsbefund, Röntgen-Thorax, Sonographie der Leber, Skelettszintigraphie	M0 M1	Basis-Staging (Metastasierung?); plausibles Vorgehen, durch Evidenz z. T. widerlegt:	III/+++
Menopausenstatus	prä-/perimenopausal postmenopausal	Indikation und Auswahl hormoneller Therapieverfahren (Ovarialsuppression)	I/+++
Tumorgroße	1 cm vs. 3 cm vs. ≤ 6 cm	Indikation und Auswahl der operativen Therapie, der primär systemischen Therapie, der adjuvanten Therapie	I/+++
Resektionsränder	frei vs. < 1 mm fokal vs. ausgedehnt involviert	Ausmaß der Operation; Indikation zur Nachresektion	III/+++
Multifokalität, Multizentrität	unizentrisch multifokal (Herde in einem Quadrant) multizentrisch (Herde in mehreren Quadranten)	Indikation und Auswahl der operativen Therapie, primär systemischen Therapie	IV/+++
Histologischer Typ	invasiv duktal invasiv lobulär sonstige Typen	Zusatzhinweis zur Wachstumsdynamik	III–IV/+
Grading (Differenzierung)	G1 (gut) vs. G2 (mäßig) vs. G3 (schlecht)	Indikation und Auswahl der systemischen adjuvanten Therapie	I/+++
Intraduktale Komponente (EIC)	keine vs. fokal vs. ausgedehnt	Ausmaß der Operation	III/++
Anzahl entfernter Lymphknoten	n =	Qualitätssicherung des Nodalstatus, axilläre Rezidivwahrscheinlichkeit	III/+/-
Anzahl tumor-befallener Lymphknoten	n =	zur Zeit stärkster Prognosefaktor	II/+++
Level-Angabe des Lymphknotenbefalls (nach Berg)	I vs. II vs. III	prognostische Bedeutung; Indikation zur supraklavikulären Radiatio	III/++
Gefäßinvasion	vorhanden nicht vorhanden		III/+
Östrogen-Rezeptorstatus (ER)	negativ positiv (Cut-off?)	Indikation hormoneller Therapien	III/+++
Progesteron-Rezeptorstatus (PR)	negativ positiv (Cut-off?)	Indikation hormoneller Therapien	III/+++
„Neue“ tumorbiologische Parameter			
Plasminogenaktivator vom Urokinasety (uPA) und Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1)	uPA: ≤ vs. > 3 ng/mg Protein PAI-1: ≤ vs. > 14 ng/mg Protein	Adjuvante Therapie beim nodalnegativen Mammakarzinom: Identifikation von Patientinnen, die keiner adjuvanten Chemotherapie bedürfen.	I/++
c-erbB-2 Expression (HER-2/neu)	IHC/FISH negativ IHC/FISH positiv (3+ / > 2 Genkopien)	Hinweise zur Auswahl systemischer Therapieverfahren a) Anthrazykline (IHC) b) Tamoxifen (IHC) c) Herceptin® (metastasiert) (FISH (IHC))	a) III/+++ b) III/+ c) I/+++
Proliferationseigenschaften (S-Phase-Fraktion, Mitotic Index, Mitosezahl, Ki-67, TLI)	niedrig vs. hoch	Zusatzhinweise zur Biologie des Tumors, prädiktiver Faktor?	I/+
Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark	nicht vorhanden vorhanden	Prognose	III/+

tion der betroffenen Frau in ihr soziales und berufliches Umfeld. Dadurch kann der sog. „Postmastektomieschock“ mit einer Verringerung der psychosozialen Morbidität abgewendet bzw. abgemildert werden (LOEV, Grad C). Eine hautsparende Mastektomie ist hierbei von Vorteil. Die Vermeidung eines zusätzlichen Eingriffs mit einer zweiten Anästhesie stellt sowohl für die Patientin wie auch unter ökonomischen Gesichtspunkten einen Vorteil dar.

Intervallrekonstruktion

Gründe für eine Rekonstruktion nach einem Intervall können organisatorisch bedingt sein, zudem ist eine hautsparende Mastek-

tomie technisch schwieriger (die größere, scharf präparierte Hauttasche kann bei Verletzung der subkutanen Gefäßversorgung Wundheilungsstörungen verursachen) und ein adäquater Volumenersatz muss gewährleistet sein. Silikongelbrustimplantate können nur bedingt ohne zusätzliche Abdeckung in den verbliebenen Hautsack implantiert werden. Viele Patientinnen sind bei der Primärbehandlung aufgrund der neu gestellten Krebsdiagnose und einer sich daraus ergebenden vorübergehenden Paniksituation Fragen der Ästhetik nur eingeschränkt zugänglich. Frauen, die sich zur Intervallrekonstruktion vorstellen, sind in der Regel motiviert und haben sich in der Zwischenzeit ausführ-

lich über die bevorstehende Operation informiert (LOE V, Grad C).

Integration von onkoplastischer Operation und Bestrahlung

Nach einer onkoplastischen Operation kann die Bestrahlung infolge Fibrosierung und Schrumpfung zu einer Beeinträchtigung des ästhetischen Ergebnisses führen [25]. Da die operative Formbarkeit des Gewebes nach Radiatio vermindert ist, sollte bei brusterhaltender Therapie die Bestrahlung erst nach Beendigung der onkoplastischen Maßnahmen vorgenommen werden. Die radiologische Belastbarkeit von transplantiertem Gewebe ist beim Latissimus dorsi-Lappen aufgrund seiner guten Vaskularisation ausreichend, beim TRAM-Lappen je nach Durchblutung des transferierten Fettvolumens eingeschränkt [26]. Die Verwendung von Permanent-Silikonbrustimplantaten vor einer geplanten Radiatio ist aufgrund der hohen Rate an Kapselbildungen zu vermeiden. Ein veränderliches Implantat (Expander) kann im Einzelfall einen Ausweg bedeuten, um durch Überexpansion des Gewebes eine gewisse Schrumpfung abzufangen. Nach bereits erfolgter Bestrahlung ist eine Gewebeexpansion aufgrund der reduzierten Dehnbarkeit des bestrahlten Gewebes nicht zu empfehlen und die Verwendung von Eigengewebe (TRAM) oder zumindest eine Kombination von Implantaten mit z. B. einem Latissimus dorsi Lappen, zu bevorzugen (LOE V, Grad C).

Therapie des in-Brust-Rezidivs nach brusterhaltender Operation

Operativer Standard ist die Durchführung einer einfachen Mastektomie oder einer hautsparenden Mastektomie mit Rekonstruktion (LOE V, Grad C). Eine erneute Axilladisektion ist nicht indiziert. Je nach lokaler und onkologischer Gesamtsituation ist nach Absprache mit der Patientin auch eine erneute brusterhaltende Operation mit alleiniger Reexzision durchführbar. Bei hormonsensitiven Karzinomen soll eine Hormontherapie eingeleitet bzw. umgesetzt werden (LOE III, Grad B).

Duktales Carcinoma in Situ (DCIS)

Der zunehmende Einsatz verbesserter bildgebender Mammadiagnostik führt zu einer Inzidenzsteigerung nicht-invasiver Mam-

makarzinome [27]. Trotz insgesamt günstiger Prognose werden bei nur durch Operation behandeltem DCIS in den nachfolgenden 25 Jahren in 25–50% nicht-invasive und invasive intramammäre Rezidive beobachtet [28].

Unabhängige Prognosefaktoren (LOE III, US+++) für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind: Alter < 40 Jahre, Entdeckung per Tastbefund, Resektionsrand nicht oder nur fraglich frei, Architektur (solider und Comedo-Typ) und die alleinige Tumorektomie [29]. Nicht ausreichend bestätigte, retrospektiv erhobene Prognosefaktoren (LOE III, US+) sind: Grading, der Nachweis von Nekrosen, van Nuys Prognostic Index, der Hormonrezeptorstatus, HER-2 und p53 (Tab. 5) [30].

Die Mindestwerte eines tumorfreien Resektionsrandes ist ungeklärt. Ein breiter Resektionsrand (> 10 mm) führt zu vielen Folgeoperationen und einer hohen Mastektomie-Rate. Bei Resektionen unter 1 mm im Gesunden oder gar positiven Resektionsrändern kann durch postoperative Bestrahlung die Rezidivrate gesenkt werden [31]. Die Radiatio stellt jedoch keinen Ersatz für eine unzureichende Resektion dar. Die Bestrahlung der Restbrust (LOE I, Grad B) führt unabhängig vom Resektionsrand gegenüber einer alleinigen Operation zu einer Abnahme nicht-invasiver und invasiver Lokalrezidive [31, 32]. Ein Einfluss auf das Überleben ist nicht nachgewiesen. In bestimmten Fällen (z. B. „ausreichende“ Resektion im Gesunden) kann auf Bestrahlung verzichtet werden (LOE III, Grad C). Nebenwirkungen und Nachteile der Bestrahlung sind gegenüber der Risikoreduktion abzuwägen.

Eine 5-jährige Behandlung mit Tamoxifen (LOE I, Grad B) kann die Häufigkeit invasiver intramammärer Rezidive und kontralateraler Mammakarzinome senken. Die Rate nicht-invasiver Rezidive kann nicht gesenkt werden [34]. Prädiktive Faktoren für den Einsatz von Tamoxifen, wie z. B. der Hormonrezeptorstatus oder der Resektionsrand, sind bisher nicht bestätigt. Dem geringen Therapieeffekt sind Nebenwirkungen (klimakterische Beschwerden), potenzielle Risiken (Thromboembolien, Endometriumkarzinom, Polypen) und die Behandlungskosten entgegenzusetzen.

Beim Auftreten eines Rezidivs nach Tumorektomie und Radiatio ist bei einer wiederholten Tumorektomie mit Zweitrezidivraten > 60% zu rechnen, weshalb eine Mastektomie durchgeführt werden sollte (LOE III, Grad B). Die Prognose des Rezidivs ist günstiger als bei primär invasiven Mammakarzinomen.

Tab. 4 Indikationen und Kontraindikationen für eine brusterhaltende Operation [70–71]

Indikationen:	Evidenzniveau und Empfehlungsgrad
nicht invasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)	LOE I, Grad A
günstige Relation von Tumorgroße zu Brustvolumen	LOE III, Grad B
invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen	LOE I, GR B
Kontraindikationen:	
multizentrische Karzinome (in mehreren Quadranten)	LOE I, Grad A
Hinweise auf ein inflammatorisches Mammakarzinom	LOE II, Grad B
knappe oder befallene Resektionsränder (auch nach mehrmaliger Nachresektion)	LOE II, Grad B
Wunsch der Patientin zur Mastektomie	LOE IV, Grad A

Tab. 5 Prognosefaktoren beim Duktalem Karzinom in situ [30]

Faktor	Level of Evidence	Utility Score
Alter < 40 Jahre	III	+++
Entdeckung per Tastbefund	III	+++
Resektionsrand nicht oder nur fraglich frei	III	+++
Architektur (solide, Comedo-Typ)	III	+++
alleinige Tumorektomie	III	+++
Grading	III	+
Nachweis von Nekrosen	III	+
Van Nuys Prognostic Index	III	+
Hormonrezeptorstatus	III	+
Her-2	III	+
p53	III	+

Adjuvante Chemotherapie

Regime

Die Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie ist derzeit für viele Patientinnen als adjuvante Standardtherapie anzusehen, da sie eine geringgradige, jedoch signifikante Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit einem klassischen CMF-Schema zeigt (LOE I, Grad B) [35].

Die Gabe einer CMF-haltigen Chemotherapie führt zu einer absoluten Reduktion der Rezidive um 6,4% und der Mortalität um 4,4% im Vergleich mit einer nicht behandelten Kontrollgruppe (LOE I, Grad B). Es stellt eine Therapieoption bei günstiger Prognose dar (z. B. 10-Jahres-Überleben > 70%, bestimmbar durch Nodalstatus, Grading, Alter, Proliferationsgrad und uPA/PAII). Zur adjuvanten Therapie mit Taxanen liegen bisher nur Ergebnisse aus Studien mit noch ungenügendem Follow-up vor, die auf einen möglichen Benefit in bestimmten Subgruppen (nodal positiv und Rezeptor negativ) hinweisen (LOE II, Grad C) [36, 37]. Eine Behandlung mit Taxanen soll derzeit nur in Studien (auch als Standardarm) erfolgen.

Studien zum Vergleich einer Sequenz- mit einer Kombinationstherapie haben meist eine „lange“ Sequenz- mit einer „kurzen“ Kombinationstherapie verglichen. Die Dauer der Therapie stellt daher eine schwer zu interpretierende Einflussgröße dar. Als Standardbehandlung ist die Kombinationstherapie anzusehen (LOE III, Grad C). Sequenzielle Therapien sind zulässig, sollten aber vorzugsweise in klinischen Studien zur Anwendung kommen.

Dosierung

Nur bei einer adäquaten Dosierung einer Chemotherapie ist ein Therapieeffekt zu erwarten. Bei Unterdosierung droht der vollständige Effektivitätsverlust.

CMF sollte über 6 Zyklen mit 4-wöchiger Dauer nach dem „klassischen“ Mailänder Regime (100 mg Cyclophosphamid oral Tag 1 bis 14) oder i. v. Tag 1 und 8 verabreicht werden (LOE I, Grad A) [38, 39].

Epirubicin soll mindestens mit einer Dosierung von ≥ 30 mg/m²/Woche [40] und Doxorubicin mit ≥ 20 mg/m²/Woche verabreicht werden (LOE I, Grad A).

Weder für Cyclophosphamid noch für Doxorubicin lässt sich durch eine Steigerung der Dosierung eine höhere Effektivität nachweisen (LOE I, Grad A) [36, 41].

Der Einsatz einer Hochdosistherapie mit Stammzellsupport soll nur in gut ausgearbeiteten, prospektiv randomisierten Studien erfolgen (LOE II, Grad C).

Adjuvante systemische Therapie in der Postmenopause

Definition hormonempfindlicher Mammakarzinome

Als hormonempfindlich (endocrine responsive) werden Mammakarzinome bezeichnet, die an $\geq 10\%$ der Tumorzellen eine positive immunhistochemische Färbung für entweder den Östrogen- oder den Progesteronrezeptor aufweisen (LOE I, Grad A).

Tumoren mit 1–9% Hormonrezeptor-positiven Tumorzellen gelten als fraglich hormonempfindlich, Tumoren ohne Färbung als hormonunempfindlich. Konnte eine Bestimmung der Hormonrezeptoren nicht durchgeführt werden, ist insbesondere in der Postmenopause von einer Hormonempfindlichkeit auszugehen.

Endokrine Therapie

Derzeitige endokrine Standardtherapie in der Postmenopause ist die fünfjährige Antiöstrogentherapie mit 20 mg Tamoxifen (LOE I, Grad A) [7]. Für den Einsatz von Aromatasehemmstoffen der 3. Generation anstelle von oder in Sequenz mit Tamoxifen liegen derzeit noch keine Studien mit ausreichend langem Follow-up vor (LOE I, Grad C) [42]. Aufgrund fehlender Daten sollte der Einsatz von selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) anstelle von oder im Anschluss an Tamoxifen vermieden werden.

Die Behandlung sollte im Anschluss an eine Chemotherapie erfolgen und kann simultan zu einer Strahlentherapie begonnen werden.

Chemotherapie

Bei hormonunempfindlichen Tumoren ist eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie indiziert. Voraussetzung ist ein guter Allgemeinzustand, der die Durchführbarkeit einer Chemotherapie im geplanten Umfang erwarten lässt.

Bei hormonempfindlichen Tumoren ist eine sequenzielle, Anthrazyklin-haltige, chemo-endokrine Therapie bei Vorliegen einer der folgenden Zusatzkriterien indiziert:

- positiver Nodalstatus
- Differenzierungsgrad GII/III
- Tumorgröße > 2 cm
- uPA/PAII oberhalb des Cut-offs (fakultative Bestimmung)

Bei reduziertem Allgemeinzustand, eingeschränkter Belastbarkeit, biologisch alten Patientinnen oder vorbestehender myokardialer Funktionseinschränkung ist eine CMF Chemotherapie zu bevorzugen.

Adjuvante systemische Therapie in der Prämenopause

Chemotherapie

Eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie stellt die Standardbehandlung prämenopausaler Frauen mit Mammakarzinom (Ausnahmen s. o.) dar (LOE I, Grad B) [35]. Bei hormonsensitiven Karzinomen ist die Chemotherapie mit einer Tamoxifen-Therapie zu kombinieren (LOE I, Grad A) [7]. Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus unabhängig.

Endokrine Therapie

Die endokrinen Therapieoptionen bei prämenopausalen Frauen mit hormonempfindlicher Erkrankung bestehen in einer Suppression der Ovarialfunktion (Langzeitanwendung von LHRH-(luteinizing hormone-releasing hormone) Analoga bzw. beidseitiger Ovarektomie) und Tamoxifen. Die Therapie mit GnRH-Analoga soll über 2–3 Jahre durchgeführt werden (LOE II, Grad A), die Tamoxifen-Behandlung über 5 Jahre (LOE I, Grad A).

Tab. 6 Indikationsstellung für systemische Therapien primärer Mammakarzinome mit Empfehlungsgrad A

Therapie	Indikationsstellung mit Empfehlungsgrad A	Level of Evidence
Anthrazyklin-haltige Chemotherapie	postoperative adjuvante Therapie	I
Tamoxifen	postoperative adjuvante Therapie in der Postmenopause	I
Chemotherapie + Tamoxifen (sequentiell)	postoperative adjuvante Therapie bei hormonsensitiven Mammakarzinomen in der Prämenopause postoperative adjuvante Therapie bei hormonsensitiven Mammakarzinomen in der Postmenopause und zusätzlichen Risikofaktoren	I I
GnRH/Ovarektomie	postoperative adjuvante Therapie bei hormonsensitiven Mammakarzinomen in der Prämenopause	I
primäre (neoadjuvante) Chemotherapie	Inoperable (Stadium III A/III B; T3/T4), inflammatorisches Mammakarzinom Kontraindikation gegen Operation wissenschaftliche Fragestellung	III III II

Tab. 7 Indikationsstellung für systemische Therapien primärer Mammakarzinome mit Empfehlungsgrad B

Therapie	Indikationsstellung mit Empfehlungsgrad A	Level of Evidence
CMF	postoperative adjuvante Therapie (insbesondere bei günstiger Prognose oder eingeschränkter Therapierbarkeit)	I
GnRH + Tamoxifen	postoperative adjuvante Therapie bei hormonsensitiver Erkrankung bei prämenopausalen Patientinnen	I
primäre (neoadjuvante) Chemotherapie	Wunsch nach brusterhaltender Operation Wunsch nach Therapiemonitoring	I II

Für die Ovarialsuppression ist eine signifikante Verbesserung von rezidivfreiem und Gesamtüberleben bei nodalpositiven und -negativen Mammakarzinomen gegenüber keiner adjuvanten Therapie nachgewiesen (LOE I, Grad A) [43]. Die Ovarialsuppression ist einer CMF-Chemotherapie gleichzusetzen (LOE I, Grad B) [44]. Bisher konnte für die Kombination einer Chemotherapie mit einer Ovarialsuppression kein Vorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden (LOE II, Grad C) [43]. Der Effekt einer Ovarialsuppression bei nach Chemotherapie nicht amenorrhoeischen Frauen ist nicht nachgewiesen (LOE V, Grad D). Die Überleben verlängernde Wirkung einer adjuvanten Tamoxifentherapie ist auch bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen belegt (LOE I, Grad A) [7]. Eine Überlebensverbesserung durch Tamoxifen wurde auch bei solchen Patientinnen gesehen, die adjuvant mit Chemotherapie behandelt wurden (LOE I, Grad A) [7].

Aus einer Studie mit noch kurzem Follow-up geht hervor, dass durch Kombination einer Ovarialsuppression und Tamoxifen eine Optimierung der endokrinen Behandlung möglich ist, die einer CMF-Therapie überlegen ist (LOE I, Grad B) [45].

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Indikationsstellungen geben Tab. 6 und 7.

Primär systemische Therapie

Eine primär systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit inoperablem Mammakarzinom (Stadium IIIA/IIIB oder T3/T4 Erkrankung) angesehen (LOE III, Grad A). Dies sind Patientinnen, bei denen mit operativen Maß-

nahmen keine ausreichende lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann. Ebenfalls ist die Therapie bei inflammatorischen Mammakarzinomen als Standard akzeptiert (LOE III, Grad A) [46].

Die primär systemische Therapie stellt eine Behandlungsalternative zur adjuvanten systemischen Therapie dar bei Frauen, die Kandidaten für eine Mastektomie sind, aber eine brusterhaltende Operation wünschen (LOE I, Grad B) [47]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass bei diesen Patientinnen nach down-staging eine Lokalrezidivrate von 14,5% berichtet wurde. Die primär systemische Therapie stellt auch eine Alternative dar, wenn der Wunsch besteht, den Therapieeffekt zu monitorieren (LOE II, Grad B) [48]. Ein Therapieansprechen kann einen positiven Effekt auf die Compliance der Patientin und die Akzeptanz von Nebenwirkungen haben. Zeigt sich kein Ansprechen, kann die Therapie abgebrochen werden und so Nebenwirkungen einer ineffektiven Therapie vermieden werden. Weiterhin kann sie bei Patientinnen mit medizinischen Kontraindikationen für eine Operation oder bei einem Wunsch der Operationsverzögerung (z. B. bei schwangeren Patientinnen) eingesetzt werden (LOE III, Grad A) [49]. Eine zunehmend relevante Indikation für die primär systemische Therapie sind wissenschaftliche Fragestellungen, da dieser Ansatz die einzigartige Möglichkeit eines in-vivo-Chemosensitivitätstestes bietet (LOE II, Grad A).

Mögliche Indikationen für eine primär endokrine Therapie (LOE I, Grad C) ergeben sich bei postmenopausalen Patientinnen mit hoch Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen, inoperablem Tumor, aus allgemeinmedizinischen Gründen inoperable Patientin, Kontraindikation gegen eine Chemotherapie oder bei Wunsch der Patientin. Die Aromatasehemmer der 3. Ge-

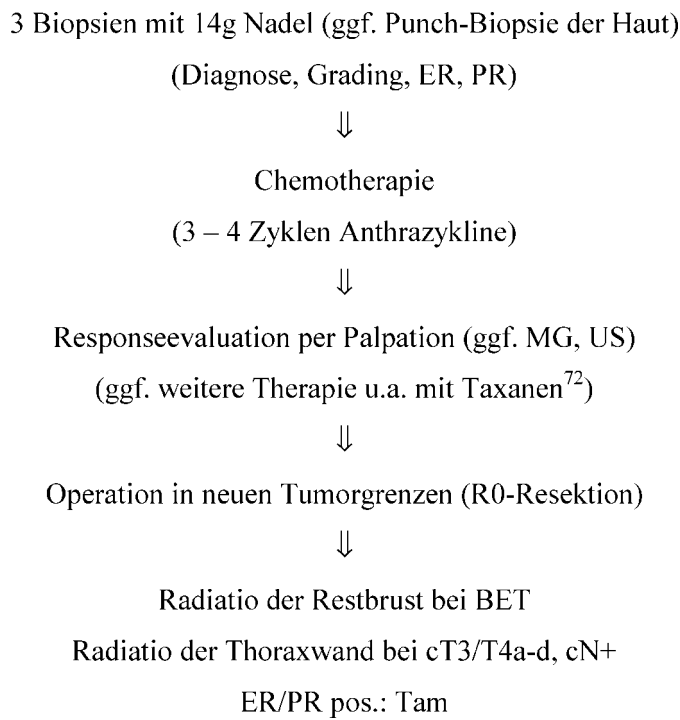


Abb. 1 Durchführung einer primären systemischen Therapie bei primären Mammakarzinomen

neration sind in ihrer Effektivität Tamoxifen überlegen (LOE I, Grad A) [50]. Nach der Datenlage sollte ein Mammakarzinom im Anschluss an die präoperative systemische Therapie so früh wie möglich nach dem Leukozyten-Nadir in Analogie der Behandlung der primär unvorbehandelten Mammakarzinome im Gesunden operiert werden (LOE III, Grad A). Weitere Vorgaben zur Durchführung der primär systemischen Therapie gibt Abb. 1.

Mögliche neue systemische Therapieansätze in der Primärbehandlung

Trastuzumab (Herceptin®)

Im August 2000 wurde der erste humanisierte Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung des Überlebens für die Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Deutschland zugelassen (LOE I, Grad A) [51]. Die Trastuzumab-bedingte Wachstumshemmung ist multifaktoriell: die Blockade des HER2-Signaltransduktionsweges, die Aktivierung zytotoxischer Lymphozyten und eine ausgeprägte Angiogenesehemmung sind die bislang belegten Wirkungen [52].

Kardiale Nebenwirkungen traten signifikant gehäuft in Kombination mit Adriamycin auf. In Kombination mit Paclitaxel oder nach einer Herceptinmonotherapie wurden gravierende kardiale Nebenwirkungen sehr selten beobachtet. Die Ursache für die kardiale Vulnerabilität ist noch unklar und wird aktuell in Studien untersucht. Bis zur endgültigen Klärung sollte Trastuzumab außerhalb von Studien nicht in Kombination mit Anthrazyklinen und nicht in der Primärbehandlung eingesetzt werden [53]. Patientinnen mit Her2-überexprimierenden Tumor sollte der Zugang zu einer adjuvanten Herceptin-Behandlung durch die Teilnahme an den Studien BCIRG 006 und HERA ermöglicht werden.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Antikörpertherapie ist der zuverlässige Nachweis einer HER2-Überexpression. Die exakteste Prädiktion eines Therapieansprechens ist durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung möglich. Steht diese Technik nicht zur Verfügung, sollte der Status immunhistochemisch mit dem HERCEP-Test® bestimmt werden. Zur Ermöglichung einer späteren Therapie mit Trastuzumab in der Palliativsituation sollte, insbesondere bei nur kurzer Lagerung des Primärtumorblocks, eine HER2-Bestimmung im Rahmen der Primärdiagnostik erwogen werden.

Platin-Derivate

Eine Vielzahl von Studien zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms hat gezeigt, dass die Substanzen Cisplatin [54] und Carboplatin [55] zu den wirksamsten Chemotherapeutika in dieser klinischen Situation gehören. In zwei Phase II-Studien konnte ein auffällig langes progressionsfreies Intervall für eine Dreierkombination aus Docetaxel, Cis-/Carboplatin und Trastuzumab gefunden werden [56]. Diese Kombination wird derzeit in einer adjuvanten Studie untersucht (BCIRG 006).

Bisphosphonate

Zwei von drei zum adjuvanten Einsatz von Clodronat veröffentlichte Studien weisen auf eine Senkung vor allem des Knochenmetastasen-Risikos hin [57, 58]. Eine Studie wies keinen Einfluss auf das Knochenmetastasen-Risiko auf, jedoch einer Erhöhung des Risikos für viszerale Metastasen [59]. Kürzlich zeigte sich in einer Studie mit 1069 Patientinnen ein Überlebensvorteil durch eine 2-jährige Clodronat-Gabe [60]. Ein längeres Follow-up und Ergebnisse weiterer Studien mit neueren Bisphosphonate sollten vor einer generellen Empfehlung abgewartet werden (LOE II, Grad C).

Postoperative Strahlentherapie beim primären Mammakarzinom

Ein strahlentherapeutisches Konsil sollte möglichst bei allen Patientinnen durchgeführt werden [11].

Bestrahlung der Restbrust

Die postoperative Bestrahlung der Restbrust ist heute Standard. Bisher konnten keine Subkollektive definiert werden, die nicht von einer Strahlentherapie profitieren [61]. In der Regel soll eine homogene Bestrahlung der ganzen Brust mit einer Boostbestrahlung des Tumorbettes kombiniert werden [62]. Je größer das Rezidivrisiko ist, desto eher ist ein Boost indiziert und desto höher soll die Boost-Dosis gewählt werden [63]. Der Boost auf das Tumorbett senkt das Risiko eines Lokalrezidives um etwa 40% und beeinträchtigt das kosmetische Ergebnis nur gering [64]. Der günstige Effekt des lokalen Boosts ist vor allem bei jüngeren Frauen bis zum 50. Lebensjahr nachweisbar (LOE I, Grad A). Bei älteren Frauen ist der Effekt nicht eindeutig (LOE I, Grad C). Eine Verbesserung der Überlebenschance ist für die brusterhaltend behandelten Frauen bisher nicht nachgewiesen. Bei intramammären Verschiebelappen muss die Tumorbett hierfür entsprechend markiert werden.

Post-Mastektomie-Bestrahlung

Nach Mastektomie kann die postoperative Strahlentherapie die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive in der operierten Region um

$\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ senken. Die Strahlentherapie reduziert in ausgewählten Patientenkollektiven das Risiko einer Fernmetastasierung und verbessert das Langzeitüberleben [5–7] (LOE I, Grad A) [65].

Nachgewiesen ist die Risikoreduktion [66] bei Mammakarzinomen mit:

- vier oder mehr positiven Lymphknoten (LOE I, Grad A)
- T4-Tumoren (LOE II, Grad A)
- T3-Tumoren (LOE III, Grad B).

Bei ein bis drei positiven axillären Lymphknoten sind die Ergebnisse der adjuvanten Bestrahlung nicht eindeutig (LOE I, Grad C) [66]. Keine ausreichenden Studienergebnisse gibt es für die Faktoren: EIC (extensive intraductal component), Multizentrität, Multifokalität, Lymphangios carcinomatosa, Gefäßleinbrüche, Befall der Pektoralisfaszie oder geringer Abstand zur Pektoralisfaszie, Rezeptornegativität, Differenzierungsgrad, diffuse Mikrokalkifikationen, Operation eines Tumors in mehreren Teilstücken, Alter unter 35 Jahre, so dass sich hieraus keine allgemeine Bestrahlungsindikation ableiten lässt (LOE III, Grad C).

Bestrahlung der Lymphabflussgebiete

Zur Frage der Ausdehnung der bestrahlten Region und des Einschlusses der Lymphabflussgebiete in das Bestrahlungsvolumen liegen keine ausreichenden Daten aus randomisierten Studien vor [66]. Einigkeit besteht darüber, dass das wichtigste Zielvolumen bei der adjuvanten lokoregionären Bestrahlung die Thoraxwand ist. Die Bestrahlung der axillären Lymphabflussgebiete ist von geringerer Bedeutung, da nach vollständiger Dissektion von Level I und II nur mit einem geringen Rezidivrisiko in dieser Region zu rechnen ist (LOE III, Grad C).

Bei vier oder mehr positiven axillären Lymphknoten ist das Rezidivrisiko supraklavikulär so hoch, dass der Einschluss der supraklavikulären Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld grundsätzlich empfohlen wird (LOE III, Grad A). Mit dem supraklavikulären Strahlenfeld werden auch die infraklavikulären Lymphknoten des Level III ausreichend miterfasst.

Zur Frage der Nachbestrahlung der Mammaria interna-Lymphknoten liegen bisher keine ausreichenden Daten aus randomisierten Studien vor. Die Bestrahlung der Mammaria interna-Lymphknoten ist potenziell komplikationsträchtig, insbesondere bei Bestrahlung der linken Seite und nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie (Kardiotoxizität) (LOE III, Grad C).

Rezidive nach Strahlentherapie sind besonders schwer zu behandeln. Unkontrollierbare lokoregionäre Rezidive sind aber bei Frauen nach adjuvanter Strahlentherapie sehr viel seltener als bei Frauen ohne Strahlentherapie [67]. Deshalb muss bei der Indikation zur Strahlentherapie das Risiko für ein Lokalrezidiv ebenso abgeschätzt werden, wie die potentiell nachteiligen Nebenwirkungen der Strahlentherapie.

Kombination von systemischer Therapie und Strahlentherapie

Unter theoretischen Aspekten ist die Wirksamkeit der Radiotherapie bei frühzeitigem postoperativen Beginn optimal. Die Evidenz aus den gegenwärtigen Studien reicht nicht aus, um eindeutig festzustellen, ob die Radiotherapie oder die systemische Therapie vorangestellt werden sollte. Da in einer randomisierten

Studie die Frauen, die mit der Chemotherapie begonnen hatten, weniger Fernmetastasen und bessere Überlebensraten hatten [68], wird allgemein zu einem Beginn mit der Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten geraten (LOE II, Grad B). Bei simultaner Gabe einer Anthracyclin-haltigen Chemotherapie und Strahlentherapie kommt es aber zu unakzeptabler hoher Haut- und Weichteiltoxizität. In diesem Fall wird die Strahlentherapie in der Regel im Anschluss an die Chemotherapie gegeben (LOE III, Grad A). Die Strahlentherapie kann simultan oder im Sandwichverfahren mit einer CMF-Chemotherapie gegeben werden (LOE III, Grad B). Der gleichzeitige Beginn von Strahlen- und Hormontherapie scheint die Wirkung der Strahlentherapie nicht zu beeinträchtigen (LOE III, Grad C).

Schlusswort

Die Bewertung der Aussagen nach dem „Level of Evidence“ und dem „Grade of Recommendation“ erfolgte nach dem aktuellen Kenntnisstand der Mitglieder der Organkommission „Mamma“. Nur wenn auf entsprechende Literatur verwiesen werden konnte, liegen diesen Bewertungen systematische Reviews zugrunde. Dennoch sind heute für viele relevante klinische Fragestellungen keine Daten mit ausreichender Qualität vorhanden. Hier besteht dringender Bedarf an qualitativ hochwertigen klinischen Studien. Die Prognose von Patienten, die an adjuvanten Therapiestudien teilnehmen, ist signifikant besser als nicht in Studien behandelte Patienten. Deshalb soll heute der Zugang zu Studien für Patienten erleichtert werden (LOE I, Grad A) [69]. Für Brustzentren ist die Teilnahme an Studien als Merkmal hoher Therapiequalität obligat.

Teilnehmer am AGO-Gravenbruch-Konsens 2001

W. Audretsch, Düsseldorf^{1,3}
 G. Bastert, Heidelberg
 Th. Bauknecht, Bonn
 M. Beckmann, Erlangen
 M. Böhme, Magdeburg^{1,3}
 A. du Bois, Wiesbaden³
 K. Brunnert, Osnabrück^{1,2}
 S. D. Costa, Frankfurt^{1,2}
 P. Dall, Düsseldorf¹
 I. J. Diel, Mannheim¹
 N. Fersis, Tübingen¹
 M. Friedrich, Homburg/Saar¹
 K. Friedrichs, Hamburg^{1,2}
 B. Gerber, Rostock^{1,2}
 U.-J. Göhring, Bonn¹
 V. Hanf, Ulm¹
 N. Harbeck, München^{1,2}
 G. Heinrich, Bad Sarrow^{1,3}
 J. Hilfrich, Hannover³
 C. Jackisch, Münster^{1,2}
 W. Jonat, Kiel³
 H. Junkermann, Bremen^{1,2}
 M. Kaufmann, Frankfurt³
 M. Kiechle, München^{1,3}
 R. Kreienberg, Ulm³
 H. J. Lück, Hannover³

V. Möbus, Frankfurt^{1,2}
 C. Nestle-Kremling, Düsseldorf³
 U. Nitz, Düsseldorf^{1,2}
 C. Oberhoff, Essen¹
 A. Scharl, Amberg^{1,2}
 G. Schaller, Bochum^{1,2}
 W. Simon, Stuttgart¹
 E. F. Solomayer, Tübingen¹
 C. Thomssen, Hamburg (Stellv. Sprecher)^{1,2}
 M. Untch, München^{1,2}
 G. von Minckwitz, Frankfurt
 (Sprecher und Gesamtmanuskript)¹

¹ Mitglieder der Organkommission „Mamma“

² Referenten einzelner Themen

³ nur am Review Prozess beteiligt

Literatur

- 1 Desch CE, Benson AB3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield MR. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312–1321
- 2 Temple LKF, Wang EEL, McLeod RS with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive Health Care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 1001–1008
- 3 Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456–1466
- 4 Hayes DF, Bast R, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456–1466
- 5 Ausführliche Literatursammlung unter www.ago-online.de
- 6 Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M for the German Chemo N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 913–920
- 7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467
- 8 Mass R, Press M, Anderson S, Slamon D. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) and chemotherapy in patients selected by fluorescence in situ hybridisation. *Breast Canc Res Treat* 2001; 69 (Abstract 18): 213
- 9 EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288–2293
- 10 Perry NM on behalf of the EUSOMA Working Party. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 159–172
- 11 Rutgers EJTH for the EUSOMA Consensus Group. Position Paper EUSOMA Guidelines: Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 447–453
- 12 Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134: 551–553
- 13 Renton SC, Garett IC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 17–22
- 14 Bilchert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. *European Society of Surgical Oncology. Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101–109
- 15 Dixon JM, Ravisekar O, Cunningham M, Anderson ED, Anderson TJ, Brown HK. Factors affecting outcome of patients with impalpable breast cancer detected by breast screening. *Br J Surg* 1996; 83: 997–1001
- 16 Cady B. A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg* 2000; 232: 8–9
- 17 Recht A. Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes? *J Surg Oncol* 1999; 72: 184–192
- 18 Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263–272
- 19 Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL et al. Identification of women with T1–T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65: 34–39
- 20 Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1530–1536
- 21 Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82: 2382–2390
- 22 Audretsch W, Rezai M, Kolotas Ch, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspectives in Plast Surg* 1998; 11: 1
- 23 Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Rob GL. Local Recurrence Risk after Skin-Sparing and Conventional Mastectomy: a 6-Year Follow-Up. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 421–425
- 24 Calabrese C, Distante V, Orzalesi L et al. Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. *Focus Rec Breast Cancer Surg Osp Ital Chir* 2001; 7: 38–46
- 25 Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation Therapy after Immediate Breast Reconstruction with Implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 56
- 26 Williams JK, Carlson GW, Bostwick J III, Bried JT, Mackay G. The effects of radiation after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1153
- 27 Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913–918
- 28 Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995; 76: 1197–1200
- 29 Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263–2271
- 30 Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154–1157
- 31 Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455–1461
- 32 Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441–452
- 33 Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000; 355: 528–533
- 34 Fisher B, Dignam J, Wolmark N. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993–2000
- 35 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930–942
- 36 Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc ASCO* 1998; 17: 390A (abstract)
- 37 Mamounas EP. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary nodes. *NIH Consensus Development Conference on adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda* 2000
- 38 Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 901–906

- 39 Engelsman E, Klijn JGM, Rubens RD et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 966–970
- 40 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Shepherd LE et al. Randomized Trial of Intensive Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Chemotherapy Compared with Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women with Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651–2658
- 41 Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, Henry PH, Romond EH, Lanier KS, Davila E, Kardinal CG, Laufman L, Pierce HI, Abramson N, Keller AM, Hamm JT, Wickerham DL, Begovic M, Tan-Chiu E, Tian W, Wolmark N. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3374–3388
- 42 Baum M on behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women. *Breast Canc Res Treat* 2001; 69: 210 (abstract 8)
- 43 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software
- 44 Kaufmann M, von Minckwitz G. The emerging role of hormonal ablation. *The Breast* 2001; 10 (Suppl 3): 123–129
- 45 Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Kubista E, Depisch E, Fridrik M, Stierer M, Gnant M, Steger G, Kolb R, Jatzko G, Hofbauer F, Reiner G, Luschin-Ebengreuth G. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: four year results of ABCSG trial 5. *Proc ASCO* 1999; 18: 67A
- 46 Honkoop AH, Wagstaff J, Pinedo HM. Management of stage III breast cancer. *Oncology* 1998; 55: 218–227
- 47 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–2493
- 48 Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Costa SD, Howell A, Souchon R, Untch M, Beuzebec P, Gianni L, Senn HJ. International Consensus Panel on the Primary Systemic Treatment of Breast Cancer – Meeting Highlights and Recommendations. In prep
- 49 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–861
- 50 Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808–3816
- 51 Slamon DJ, Leyland-Jones D, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of Chemotherapy plus a monoclonal Antibody against HER2 for metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792
- 52 Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwskowski M, Coombs D, Baly D, Kabbavar F, Slamon D. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241–2251
- 53 Baselga J. Safety profile of Herceptin as a single agent and in combination with chemotherapy. *ECCO* 1999; 9: Abstr. 1299
- 54 Sledge GW et al. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 811–814
- 55 O'Brien ME et al. Carboplatin in the treatment of advanced breast cancer: a phase II study using a pharmacokinetically guided dose schedule. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2112–2117
- 56 Pienkowski T, Fumoleau P, Eiermann W, Crown J, Smylie M, Klimo P, Martin LA, von Minckwitz G, Prady C, Riva A, Slamon D, Nabholz JM. Taxotere, Cisplatin and Herceptin (TCH) in First-Line HER2 Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients, a Phase II Pilot Study by the Breast Cancer International Research Group (BCIRG 101). *Proc Asco* 2001; 20: 2030
- 57 Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378–1391
- 58 Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357–363
- 59 Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10–17
- 60 Powles TJ, Paterson AH, McCloskey E, Ashley S, Tidy VA, Kanis JA, Pylkkänen I. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effect of the bisphosphonate, clodronate, on the incidence of metastases and mortality in patients with primary operable breast cancer. *Breast Canc Res Treat* 2001; 69: 209 (abstract 1)
- 61 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456–1461
- 62 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378–1387
- 63 Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Maat B, Van Limbergen E, Bartelink H. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000; 55: 219–32
- 64 Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378–1387
- 65 Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539–1569
- 66 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757–1770
- 67 Tennvall-Nitby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 1993; 32: 641–646
- 68 Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, Shulman LN, Harris JR. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356–1361
- 69 Gnant M, on behalf of the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Impact of Participation in Randomized Clinical Trials on Survival of Women with Early-Stage Breast Cancer – An Analysis of 7985 Patients. *Proc ASCO* 2000; Abstr 287
- 70 Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg* 1994; 18: 63–69
- 71 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1995; 333: 1456–1461
- 72 NSABP. The effect on primary tumor response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP Protocol B-27. San Antonio Breast Cancer Symposium 2001