



Mammakarzinom

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol

Vorwort

Zahlreiche Innovationen haben zu neuen Strategien in Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms geführt, und diese sind bereits weitgehend in die klinische Praxis integriert worden. Hierzu zählen Fortschritte in der molekularen Diagnostik, in der Bildgebung, neue Operationsmethoden in der Brustchirurgie, veränderte strahlentherapeutische Konzepte und die Entwicklung neuer medikamentöser Therapiestrategien. Diese extrem rasch verlaufende Entwicklungen erschweren es dem Kliniker oft up-to-date in der Gesamtheit der Behandlungsabläufe des Mammakarzinoms zu sein und zu bleiben. Um dies langfristig und nachhaltig zu gewährleisten, spielt die Erstellung von Empfehlungen für die Therapie maligner Erkrankungen eine zentrale Rolle. Denn nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patienten mit bösartigen Neubildungen erhöhen. Aus diesem Grund hat sich der TAKO Vorstand entschlossen die Tiroler Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchung des Mammakarzinoms zu initiieren. Die Besonderheit an dieser Empfehlung ist der Umstand, daß es österreichweit die erste wirklich interdisziplinär entwickelte Empfehlung zur Behandlung von Brustkrebs ist. Basierend auf der deutschen S3-Empfehlung haben es sich die Mitwirkenden dieser – auf die Tiroler Gegebenheiten ausgerichtete – Empfehlung zur Aufgabe gemacht, ein Evidenz-basiertes, umfassendes und trotzdem einfach zu verstehendes Hilfswerk für die tägliche Praxis und Qualitätssicherung zu entwickeln.

Innerhalb von nur 6 Monaten ist es gelungen eine wissenschaftlich fundierte und dem aktuellen Standard aus dem Jahr 2010 entsprechende Empfehlung zu entwerfen. Die Kapitel sind knapp und übersichtlich gestaltet. Durch die zahlreich vertretenen Fachdisziplinen konnte von der genetischen Abklärung, der Diagnostik, über die operative Therapie und die adjuvante Behandlung bis hin zur palliativen Therapie des Mammakarzinoms das gesamte Spektrum dieser Tumorentität entsprechend abgebildet werden.

Ich möchte mich bei allen Autoren für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken und hoffe, daß wir diesen interdisziplinären Behandlungsweg im Sinne der Brustkrebspatientinnen konsequent weiterführen.

Michael Hubalek
Leitung und Koordination

Obmann

1. Obmann-Stv.

2. Obmann-Stv.

Schriftführer

1. Schriftführer-Stv.

2. Schriftführer-Stv.

Kassier

Ärzttekammervertreter

Koordinator

TAKO Vorstand

Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer	Innere Medizin, Kufstein
Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Innere Medizin, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Dr. Stefan Kastner	Ärzttekammer bzw. Chirurgie, Zams

Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Mammakarzinom

Prim. Dr. Peter Anderl	Gynäkologie, Lienz
OA Dr. Thomas Bauer	Plastische Chirurgie, Innsbruck
OÄ Dr. Katrin Bermoser	Chirurgie, Hall
OA Dr. Martin Daniaux	Radiodiagnostik, Innsbruck
OÄ Dr. Martina Dünser	Chirurgie, Innsbruck
Dr. Johanna Kantner	Internistische Onkologie, Innsbruck
OA Dr. Michael Hubalek	Gynäkologie, Senologie, Innsbruck
OA Dr. Dorothea Kendler	Nuklearmedizin, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Christoph Ludescher	Internistische Onkologie, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Christian Marth	Gynäkologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Müller-Holzner	Gyn-Pathologie, Innsbruck
OÄ Dr. Karin Matthä	Gynäkologie, Hall
Dr. Peter Obrist	Pathologie, Zams
Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pierer	Plastische Chirurgie, Innsbruck
OÄ Dr. Andrea Posch	Strahlentherapie, Innsbruck
Univ. Doz. Dr. Peter Sandbichler	Chirurgie, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Sperner-Unterwiesing	Psychoonkologie, Innsbruck
OA Dr. Dieter Steimaßl	Chirurgie, Kufstein
OA Dr. Christian Uprimny	Nuklearmedizin, Innsbruck
Prim. Univ. Doz. Dr. Ewald Wöll	Internistische Onkologie, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Bettina Zelger	Pathologie, Innsbruck
OA Dr. August Zabernigg	Internistische Onkologie, Kufstein
Univ.-Prof. DDr. Johannes Zschocke	Humangenetik, Innsbruck

Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß	pdl, Innsbruck
Version 1.1	
Copyright: pdl 2010	

Inhaltsverzeichnis

1	Klinische Untersuchung	9
2	Genetische Risikofaktoren für Brustkrebs	11
2.1	Indikationen für eine weiterführende Beratung und genetische Testung bei erkrankten Frauen	
2.2	Prädiktive Testung von gesunden Familienangehörigen	13
2.3	Maßnahmen zur Früherkennung bzw. Prophylaxe bei familiärer Brustkrebsdisposition	
3	Einsatz bildgebender Untersuchungsverfahren beim Mammakarzinom	15
3.1	Basisdiagnostik	
3.2	Invasive Diagnostik	17
4	Staging beim Mammakarzinom	21
4.1	Empfohlene Staging-Untersuchungen	
4.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionären Rezidivs	
4.3	Restaging bei histologisch verifiziertem systemischen Rezidiv	
4.4	Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen in Remission	22
4.5	TNM- und pTNM-Klassifikation	23
4.6	UICC-Stadienverteilung	25
5	Pathomorphologische Untersuchung	26
5.1	Allgemeine Grundsätze	
5.2	Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk	29
5.3	Schnellschnittuntersuchung	
5.4	Perkutane diagnostische Biopsien - Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik	30
5.4.1	Perkutane Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, Core biopsy)	30
5.4.2	Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie	31
5.5	Exzisionsbiopsien (offene Biopsie, Tumorektomie)	
5.6	Mastektomiepräparate	34
5.7	Lymphknoten	35
5.8	Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie	37
6	Operative Therapie des Mammakarzinoms	40
6.1	Diagnostische Sicherung radiodiagnostisch unklarer Läsionen durch offene Exzisionsbiopsie	

40	6.2	Mammakarzinom: Brusterhaltende OP
	6.2.1	Begriffsbestimmung
41	6.2.2	Ausschlusskriterien für BET
	6.2.3	Resektionsrand
	6.2.4	Tumorgröße
	6.2.5	Operatives Vorgehen beim peripheren Tumor
42	6.3	Mastektomie
	6.3.1	Begriffsbestimmung
43	6.3.2	Indikationen zur Mastektomie
	6.4	Plastisch rekonstruktive Eingriffe
44	6.5	Chirurgie der Lymphknoten
	6.5.1	Konventionelle Axilladissektion
45	6.5.2	Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel Node Node Biopsy)
47	6.6	Spezifische Überlegungen
	6.6.1	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	6.6.2	Operation nach neoadjuvanter Therapie
48	6.6.3	Operative Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs
	6.6.4	Operative Therapie von Fernmetastasen
50	7	Adjuvante Systemische Therapie
	7.1	Neoadjuvante Systemtherapie
51	7.2	Adjuvante Systemtherapie
53	7.3	Adjuvante endokrine Therapie
54	7.3.1	Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin
	7.3.2	Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin:
55	7.4	Adjuvante Chemotherapie
57	7.5	Adjuvante Therapie mit Trastuzumab
59	7.6	Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten
60	8	Strahlentherapie
	8.1	Radiatio nach Brusterhaltung
	8.2	Radiatio nach Mastektomie
61	8.3	Radiatio bei axillärem Lymphknotenbefall
	8.3.1	Strahlentherapie der Axilla
	8.3.2	Strahlentherapie der paraklavikulären Lymphabflusswege
	8.3.3	Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion
62	8.4	Radiatio des duktales Carcinoma in situ
	8.5	Palliative Radiatio
	8.5.1	Radiatio im lokal fortgeschrittenen Stadium
	8.5.2	Radiatio im metastasierten Stadium

9	Palliative Therapie des Mammakarzinoms	64
9.1	Allgemeine Prinzipien	
9.2	Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	
9.2.1	Endokrine Therapie	
9.2.2	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms	65
9.3	Gezielte Therapien (targeted therapies)	66
9.4	Behandlung von Skelettmetastasen	67
10	Rehabilitation	69
10.1	Physiotherapeutische Rehabilitation nach Brust-Operation	
10.2	Physiotherapeutische Maßnahmen und Beratung während Strahlen und/oder Chemotherapie bzw. bei chronischen Beschwerden	70
11	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	71
11.1	Begriffsdefinition „Psychoonkologie“	
11.2	Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung	
11.3	Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen	72
11.4	Behandlungsbedarf und Indikationsstellung in der Psychoonkologie	74
12	Literatur	75

1 Klinische Untersuchung

Die Tastuntersuchung der Brust, sowohl durch die Patientin (Selbstuntersuchung) als auch durch den Arzt, sollte bereits in jungen Jahren (ab 20) durchgeführt werden. Zwar werden hierdurch relativ selten Vorstufen oder Frühformen von Karzinomen entdeckt (ca. 20% der duktales in situ Karzinome (DCIS) sind tastbar), aber die Frau macht sich schon in jungen Jahren mit der Beschaffenheit ihres Brustgewebes vertraut.

Der Arzt erlernt durch regelmäßige Tastuntersuchung uncharakteristische harmlose von suspekten Befunden zu unterscheiden. Dabei genügt es nicht, das Brustgewebe zwischen Daumen, Zeige- und Mittelfinger zu komprimieren. Dies beobachtet man relativ häufig bei Anfängern. Knoten werden bei dieser Tastmethode leicht übersehen, da das Brustgewebe auf diese Weise sehr fest und nicht differenzierbar ist, auf der anderen Seite Knoten nach dorsal aus dem Drüsenkörper herausgedrückt werden (kein Widerstand durch den Brustmuskel!) und unentdeckt bleiben können. Bei großen Brüsten lässt es sich nicht immer vermeiden, dass man den Drüsenkörper in der Frontalebene komprimiert. Dabei wird dann allerdings eine Hand unter die Brust gelegt, die andere tastet den Drüsenkörper von kranial gegen die unterstützende Hand hin ab. Effizienter ist es, den Drüsenkörper, der eine ovale Scheibe innerhalb der Brust darstellt, gegen den Brustmuskel zu drücken. Der Brustmuskel wird angespannt, indem die Patientin die Arme entweder ganz in die Höhe streckt oder die Hände hinter dem Nacken verschränkt und die Ellenbogen nach hinten zieht. Dann bildet der Pektoralmuskel eine feste Unterlage, auf dem der Drüsenkörper in kreisenden Bewegungen im oder gegen den Uhrzeigersinn abgetastet und seine Struktur analysiert werden kann. Physiologische uncharakteristische Resistenzen (z.B. in der 2. Zyklushälfte) sind meist symmetrisch in beiden Brüsten angeordnet. Tumorverdächtige Knoten und Verhärtungen dagegen sind eher einseitig und schlecht verschieblich. Die gute Beweglichkeit eines Knotens spricht allerdings nicht automatisch gegen ein Malignom. Zell- oder flüssigkeitsreiche Tumoren verhalten sich wie Zysten und Fibroadenome und lassen sich im Brustgewebe gut verschieben. Bei diesem Tumortyp gibt es auch keine Retraktionsphänomene, d. h. die Haut zieht sich nicht über dem Tumor ein. Eine besondere Region ist der Retromamillärraum. Der kraterförmige Rand des Drüsenkörpers ist retromamillär meist gut zu tasten und symmetrisch. Die innerhalb dieses Kraters in Fettgewebe eingebetteten Milchgänge imponieren gelegentlich als strangförmige Verhärtungen. In jeder Brust wird kontinuierlich Sekret im Drüsengewebe abgesondert und in den Milchgängen rückresorbiert. Sonographisch lässt sich dies bei einer Duktektasie z.B. gut nachweisen. Die Milchgänge enthalten echofreie Flüssigkeit, in der sich u. U. Papillome als echoreiche Strukturen gut nachweisen oder ausschließen lassen. Die

Palpation

große Brüste

tumorverdächtige Knoten und Verhärtungen

intraduktale Flüssigkeit tritt aber nicht spontan aus der Brustwarze aus, da hier kräftige glatte Muskelfasern eine Art Schließmuskel um die Öffnung des Milchgangs bilden. Bei vorsichtigem Druck auf die retromamillären Milchsäckchen lässt sich gelegentlich Flüssigkeit exprimieren. Das ist nur dann pathologisch, wenn Sekret aus einem der 12 Milchgänge austritt, wobei die Farbe des Sekretes keine Rolle spielt. Eine blutige oder fleischwasserfarbene Sekretion ist relativ häufig mit einem Papillom, seltener mit einem Milchgangskarzinom verbunden.

Palpation der Brust

Die Palpation der Brust erfolgt von ventral, d. h. der Arzt sitzt vor der Patientin und tastet sie von vorne ab. Der dabei auf die Brust ausgeübte Druck darf nicht zu diskret, aber auch nicht zu stark sein. Wird zu wenig gedrückt, bleiben Knoten besonders bei größeren Brüsten unentdeckt. Wird zu stark gedrückt, empfindet dies die Patientin als unangenehm. Manche Brüste sind so druckempfindlich, dass man kaum eine vernünftige Tastuntersuchung durchführen kann. In diesen Fällen sollte man sich lieber auf den Ultraschall-Befund konzentrieren. Auch mit der Ultraschallsonde sollte dann nicht zu stark komprimiert werden. Die Palpation der Achselhöhlen erfolgt bei hängendem Arm und entspanntem Oberkörper, der leicht nach vorne geneigt sein sollte. Dann fallen Knoten am besten auf.

Druckempfindlichkeit

relevante Lymphknoten

Die für das Mammakarzinom relevanten Lymphknoten liegen hinter der vorderen Axillarfalte, nicht im Bereich der hinteren. Lymphknoten in der Axilla sind physiologisch. Es ist oftmals schwierig zu entscheiden, ob ein Lymphknoten normal, physiologisch, reaktiv oder durch Tumorzellen oder eine lymphatische Systemerkrankung vergrößert ist. Mit Hilfe der Ultraschall-Untersuchung kann eine gewisse Differenzierung erfolgen. Sollte dies nicht gelingen, empfiehlt sich die sonographisch-gesteuerte Feinnadelbiopsie (FNB). Nicht nur im Rahmen der Tumornachsorge sollten die Achselhöhlen und auch die Supra- und Infraclaviculargruben ausgetastet werden. Dies sollte bei jeder Patientin erfolgen. Es empfiehlt sich dabei auch ein Blick auf die Schilddrüse, da dabei des öfteren bisher unbekannte Knoten auffallen. 20% der Mammakarzinome sind bereits gut tastbar, während sich in der Mammographie nur geringe oder keine Veränderungen zeigen. Anders ist die hohe Rate der Intervall-Karzinome beim reinen Mammographie-Screening nicht zu erklären. Bei diesen Tumoren (meist lobuläre Karzinome) bleibt die Tastuntersuchung nach wie vor eine wichtige Früherkennungsmaßnahme.

2 Genetische

Risikofaktoren für Brustkrebs

Bis zu 15% der Frauen mit Brustkrebs haben eine erstgradige Verwandte, bei der ebenfalls Brustkrebs aufgetreten ist. Verschiedene genetische Risikofaktoren lassen sich unterscheiden:

- Etwa 5% der Brustkrebsfälle sind auf Mutationen in bestimmten Genen (insbesondere *BRCA1* und *BRCA2*) mit hohem Erkrankungsrisiko zurückzuführen (familiäre Disposition für Brust- und Eierstockkrebs).
- Seltene Mutationen in einigen Genen wurden identifiziert, die zu einem mäßig (2 - 4-fach) erhöhten Risiko für Brustkrebs führen.
- Zahlreiche häufige genetische Varianten sind bekannt, die mit einem leicht (bis zu 1,5fach) erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert sind.

Etwa 50% der geschätzten genetischen Risikofaktoren sind noch unbekannt. Eine weiterführende Diagnostik wird aktuell nur bezüglich der Gene mit hohem Erkrankungsrisiko empfohlen. Frauen mit Keimbahnmutationen in einem der Gene *BRCA1* oder *BRCA2* haben ein lebenslanges Risiko von 60 - 80% für ein Mammakarzinom sowie 10 - 40% für ein Ovarialkarzinom; nach Erst-erkrankung besteht (abhängig vom Alter) ein hohes Risiko von 10 - 40% in 10 Jahren für ein Karzinom in der kontralateralen Brust. AnlageträgerInnen geben eine Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Kinder weiter. Der Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation in einer Familie erlaubt die prädiktive Testung von gesunden Verwandten und ggf. Entwarnung oder das gezielte Angebot von intensiven Früherkennungsmaßnahmen bzw. prophylaktischen Operationen. Aus Analysen anderer Gene bzw. Varianten ergeben sich aktuell noch keine fundierten Optionen bezüglich Früherkennung und Behandlung, vielmehr besteht die Gefahr von Unsicherheit oder falschen klinischen Entscheidungen.

2.1 Indikationen für eine weiterführende Beratung und genetische Testung bei erkrankten Frauen

Eine familiäre (monogene) Disposition für Brust- und Eierstockkrebs ist in Betracht zu ziehen bei (a) jungem Erkrankungsalter, (b) mehreren erstgradig verwandten Personen mit *BRCA*-assoziierten Tumoren, und (c) bei Auftreten mehrerer unabhängiger *BRCA*-assoziiierter Karzinome bei der gleichen Person. Folgende Kriterien werden für eine genetische Testung empfohlen:

Nur eine betroffene Person in einer Familie

- Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 35 Jahren
- beidseitiger Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
- sowohl Brustkrebs als auch Eierstockkrebs, altersunabhängig

genetische Risikofaktoren

genetische Testung

eine betroffene Person

mehrere betroffene Personen

Mehrere betroffene Personen in einer Familie

- zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
- eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- drei oder mehr Frauen mit Brustkrebs
- ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

In diesen Fällen bzw. bei anders begründetem dringendem Verdacht (z.B. typischer Pathologie, s.u.) oder großer Sorge sollte eine interdisziplinäre klinisch-genetische Beratung an einem für erblichen Brust- und Eierstockkrebs spezialisierten Zentrum veranlasst werden. Im Einzelfall lässt sich das Risiko nur anhand eines vollständigen Stammbaums ermitteln; so muss berücksichtigt werden, ob die Vererbung über einen Mann oder eine Frau erfolgt, wie groß die Familie ist, oder ob Personen aus anderen Gründen früh verstorben sind. Bei zahlreichen Krebsfällen in einer Familie muss bedacht werden, dass neben Frauen mit BRCA-Mutation auch Frauen ohne Mutation (sporadisch) erkrankt sein könnten. Dies sollte bei der Entscheidung zur Mutationsanalyse berücksichtigt werden:

Mutationsanalyse

- Es sollte möglichst die Frau mit dem niedrigsten Erkrankungsalter getestet werden.
- Bei unauffälligem Mutationsbefund kann eine molekulargenetische Testung von an Brustkrebs erkrankten Verwandten sinnvoll sein, wenn diese unabhängig von der ursprünglich getesteten Person die oben genannten Kriterien erfüllen.

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig charakteristische histopathologische und immunhistochemische Merkmale auf:

- invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom
- G3-Morphologie
- Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER-2/neu-Negativität (triple-negativ)

molekulargenetische Testung

Die molekulargenetische Testung umfasst nach dem aktuellen Wissensstand die vollständige Sequenzanalyse sowie Deletions-/Duplikationsanalyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Die Mitteilung des Befundes sollte im Rahmen der interdisziplinären Beratung erfolgen. Insbesondere müssen bei positivem Mutationsbefund sinnvolle Früherkennungsmaßnahmen oder prophylaktische Operationen sowie die Bedeutung des Befundes für weitere Familienangehörige besprochen werden. Bei unauffälligem Befund muss

erklärt werden, dass dies eine familiäre Disposition nicht ausschließt; prophylaktische Maßnahmen richten sich dann nach den individuellen Gegebenheiten. Bei Nachweis einer unklassifizierten Variante (UV) mit unklarer funktioneller Relevanz muss deren Bedeutung erklärt werden.

2.2 Prädiktive Testung von gesunden Familienangehörigen

Eine prädiktive Testung ist nur möglich, wenn eine krankheitsauslösende Mutation in der Familie identifiziert wurde. Aufgrund der besonderen Bedeutung für die Lebens- und Familienplanung der oft noch jungen, gesunden Frauen, sollte eine solche Testung nur nach interdisziplinärer, nicht-direktiver Beratung durch (a) den primär betreuenden klinischen Ansprechpartner (z.B. Fachärztin/arzt für Gynäkologie/Chirurgie), (b) eine/n Fachärztin/arzt für medizinische Genetik, und (c) eine/n Psychoonkologin/en bzw. Psychiater/in an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Bei der Beratung müssen die unterschiedlichen Konsequenzen bei Mutationsnachweis oder -ausschluss besprochen werden. Die Befundmitteilung sollte ebenfalls im Rahmen einer interdisziplinären Beratung erfolgen.

2.3 Maßnahmen zur Früherkennung bzw. Prophylaxe bei familiärer Brustkrebsdisposition

Frauen mit nachgewiesener *BRCA*-Mutation oder durch Stammbaumanalyse begründet hohem Erkrankungsrisiko (Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder lebenslanges Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$) sollten interdisziplinär an einem für erblichen Brust- und Eierstockkrebs spezialisierten Zentrum beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.

Folgende Früherkennungsmaßnahmen werden empfohlen:

Ab 25. Lebensjahr bzw. ab 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie:

- regelmäßige Selbstuntersuchungen der Brust nach ärztlicher Einweisung
- alle 6 Monate ärztliche Brustuntersuchung inkl. Ultraschall (mind. 7,5 MHz)
- jährliches MRT der Brust

prädiktive Testung

Früherkennungsstrategie

ab 25. Lebensjahr

ab 30. Lebensjahr

Zusätzlich ab dem 30. Lebensjahr:

- halbjährlich transvaginale Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke
- jährliche Bestimmung der Konzentration des Tumormarkers CA-125, CA15-3
- jährliche Mammographie
- jährliches MRT der Brust (bis 50 Jahre/Involution der Drüse)

Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen reduziert die Inzidenz und Mortalität BRCA-assoziiertes Mammakarzinome. Das Karzinomrisiko der Brust und der Eierstöcke kann auch durch bilaterale Ovariectomie verringert werden. Die Vor- und Nachteile einer operativen Prophylaxe sind unter Berücksichtigung der eigenen Familienplanung zu besprechen.

3 Einsatz bildgebender Untersuchungsverfahren beim Mammakarzinom

3.1 Basisdiagnostik

Klinische Untersuchung

Inspektion, Palpation von Brust und Axilla (siehe Seite 9)

Mammographie („golden Standard“)

Indikationen für Mammographie:

- klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund
- Z.n. invasivem/non-invasivem Mammakarzinom
- Z.n. ADH, radiärer Narbe, lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)
- familiäres Brustkrebsrisiko
- auffälliger Sonographie Befund
- Mammographie Screening im Programm der Krebs-Früherkennung: Modell Tirol – jährliche Mammographie ab dem 40. Lebensjahr
- Basismammographie mit 35 Jahren empfohlen

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Brustkrebsfrüherkennung allgemein anerkannte Methode. Es erfolgen Standardprojektionen in zwei Ebenen (cranio-caudal und medio-lateral-oblique). Bei Auffälligkeiten Vergrößerungszielaufnahmen (cranio-caudal und latero-medial) zur genaueren Beurteilung des suspeziierten Herdes/Areales. Bei Implantaten Eklund Aufnahmen zu den Standardprojektionen. Zur Brustkrebsfrüherkennung nach dem ‚Modell Tirol‘ Empfehlung einer Mammographie jährlich vom 40. - 59. LJ, ab dem 60. - 69. LJ jedes 2. Jahr. Auch über dem 70. LJ sollte im 2-Jahresabstand eine Mammographie erfolgen. Bei Frauen unter 35 Jahren ist die Sonographie Methode der ersten Wahl. Sollte sich dabei ein auffälliger Befund ergeben wird eine zusätzliche Mammographie empfohlen.

Die Sensitivität der Mammographie ist von der Dichte des Drüsenkörpers abhängig und beträgt 85 - 90%. Je dichter das Drüsengewebe, desto mehr sinkt die Sensitivität der Mammographie. Während man im involutierten, fettreichen Drüsengewebe eine Sensitivität von annähernd 100% erreicht, nimmt die Sensitivität in der dichten Brust auf bis zu 50% ab. Bei Läsionen, die Mikrokalk aufweisen, spielt die Dichte des Drüsenkörpers keine wesentliche Rolle. Etwa 30% der invasiven und bis zu 80% der heute entdeckten in-situ-Karzinome weisen Mikroverkalkungen auf, welche die Diagnose erleichtern.

Eine Einteilung der Herdbefunde nach der BIRADS®-Klassifikation ist heute in Tirol bzw. Österreich vorgeschrieben. Mit der Einteilung gemäß dieser BIRADS®-Klassifikation ist auch eine weitere Abklärungsempfehlung verbunden.

Klinische Untersuchung

Mammographie „goldener Standard“

Sensitivität der Mammographie

BIRADS Klassifikation

Kategorie	BIRARDS-Bewertung	Procedere	Karzinom-wahrscheinlichkeit (%)
B 0	Diagnostik nicht komplett	Komplettierung der Diagnostik	keine Aussage möglich
B I	kein pathologischer Befund	keine Kontrolle	< 1
B II	sicher benigner Befund	keine Kontrolle	< 1
B III	wahrscheinlich benigner Befund	Kontrolle in 6 Monaten	1 - 3
B IV	unklarer, wahrscheinlich maligner Befund	Probeexcision / Biopsie	20 - 30
B V	malignomtypischer Befund	Biopsie und adäquate multimodale Therapie	> 90
B VI	Malignom histologisch gesichert	Therapie	100

Sonographie

Sonographie

Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Mammasonographie nimmt diese Methoden einen festen Platz in der Diagnosekette des Mammakarzinoms ein, sie ist jedoch weiterhin geräte- und untersucherabhängig. Als Standarduntersuchung gilt die Position mit über dem Kopf eleviertem Arm in modifizierter Seitenlage. Der Schallkopf wird mäanderförmig transversal bzw. sagittal oder antiradiär bzw. radiär geführt. Grundsätzlich soll eine Sonographie beider Brüste inklusive Axillen erfolgen. Für den Ultraschall wird ein hochauflösender Schallkopf (mindestens 10 MHz) empfohlen.

Indikationen für die Mammasonographie

Indikationen für die Mammasonographie:

- weitere Abklärung auffälliger Tastbefunde
- klinisch okkult, mammographischer Befund
- Ergänzende Differentialdiagnose mammographischer Herdbefunde (BIRADS III, IV, V)
- Mammographisch dichter Drüsenkörper ACR 3 und 4
- Untersuchung in der Hochrisikosituation
- sichere Diagnose der einfachen Zyste
- Kontrolle von Silikonimplantaten
- Unterstützung interventioneller Methoden

Sensitivität

Die Sensitivität des konventionellen 2-D-US wird mit mehr als 90% für Läsionen > 5 - 10 mm angegeben, die Spezifität mit 80 - 90%. Die Treffsicherheit (accuracy) der Sonographie hängt beim Malignomnachweis sowohl vom umgebenden Gewebe wie auch vom Befund selbst ab, wobei die Sensitivität

ACR Klassifikation

Kategorie	Dichte des Brustdrüsengewebes	Beurteilbarkeit
ACR I	überwiegend lipomatös (fetttransparent)	sehr hoch
ACR II	fibroglandulär (mäßig durchsichtig)	hoch
ACR III	inhomogen dicht (reduziert die Empfindlichkeit der Mammographie)	limitiert
ACR IV	extrem oder sehr dicht (Läsionen, z.B. Malignome, nicht immer erkennbar)	limitiert

bei kleinen (< 5 mm) und vor allem präinvasiven Karzinomen (DCIS) eingeschränkt bzw. ausgeschlossen ist. Deshalb darf die Sonographie bei Malignomausschluß nicht ohne mammographische Korrelation durchgeführt werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Seit Einführung der Kontrastmittel-MRT besteht weitgehender Konsens über die hohe Sensitivität dieser Methode zur Detektion des Mammakarzinoms. So werden von der Mehrzahl der Autoren für das invasive Karzinom Entdeckungsraten von über 90% angegeben. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die MRT im Vergleich zur Röntgenmammographie sogar Präkanzerosen sensitiver detektiert.

Indikationen für MRT:

- Ergänzung bei mammographisch bzw. sonographisch inkonklusiven Befunden (BIRADS 0)
- Die KM-MRT wird präoperativ empfohlen besonders für das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom sowie vor Brusterhaltung bei dichtem Drüsengewebe und relevant erhöhtem Risiko
- Jährliche Früherkennungsmethode bei BRCA1+2 Mutationsträgerinnen bzw. nachgewiesen hohem familiären Erkrankungsrisiko (Hochrisikopatientinnen)

Trotz umfassend belegter Sensitivität existiert bislang kein eindeutiger Nachweis, dass durch präoperative MRT vor Brusterhaltung das Überleben beeinflusst und die Rezidivquote signifikant erniedrigt werden kann.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Sensitivität

3.2 Invasive Diagnostik

Indikationen

Indikationen für invasive Verfahren

- Mammographischer Befund BIRADS IV, V
- und/oder sonographischer Befund U IV, V
- und /oder MRT-Befund M IV, V

Interventionsmethode

Wahl der Interventionsmethode

Gemäß europäischer Leitlinien sollen mehr als 90% aller suspekten, nicht tastbaren und nur apparativ entdeckten Läsionen vor der Operation bereits histologisch abgeklärt sein. Dieses Ergebnis der minimal invasiven Biopsie muss mit der Bildgebung in Einklang zu bringen sein.

Zur Anwendung kommen bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Verfahren (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, MRT- gesteuerte Biopsie) beziehungsweise die offene Biopsie:

Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie

- Bei soliden Veränderungen ist, wenn diese sonographisch erkennbar ist, die histologische Sicherung durch die **Hochgeschwindigkeit-Stanzbiopsie** die Standardmethode. Jeder sonographisch darstellbare Tumor soll mittels Stanzbiopsie (14 Gauge Nadel) mit Gewinnung von zumindest drei repräsentativen Proben abgeklärt werden.

Vakuumbiopsie

- Die größere Gewebsmenge der **Vakuumbiopsie** und die Möglichkeit zur kontinuierlichen Gewebsabtragung eines Volumens von 2 - 3 g erhöht die Treffsicherheit bei Mikroverkalkungen. Dazu müssen mittels 10 oder 11 Gauge Mammotomnadel zumindest zwei Runden (pro Runde 6 Zylinder) Gewebe entnommen werden. Während des interventionellen Eingriffes ist mittels Röntgen der Gewebszylinder sicherzustellen, dass Mikrokalk in den Proben enthalten ist. Bei frustraner Stereotaxie ist eine offene Biopsie notwendig.

offene Exzisionsbiopsie

- Offene Exzisionsbiopsie ist bei bildgebend zur Histologie diskrepanten Befunden sowie bei nur in der Mammographie detektierbaren BIRADS IV/V Läsionen indiziert.
- Bei Verdacht auf inflammatorisches Karzinom wird die Entnahme von Hautstanzen empfohlen

Bei histopathologisch benignem Befund (mit Bildgebung vereinbar) bildgebende Kontrolle nach 6 Monaten empfohlen.

Treffsicherheit und Verlässlichkeit

Bioptisch minimal invasive Verfahren dienen der Diagnosesicherung. In spezialisierten Einrichtungen wird die Sensitivität dieser Methoden mit 92 - 98% und die Spezifität von bis zu 100% angegeben.

- Um Fehleinschätzungen zu vermeiden, ist die interdisziplinäre Korrelation von Bildgebung und Histologie dringend erforderlich

Bei strenger Qualitätssicherung und kritischem Vorgehen wird damit eine Treffsicherheit erreicht, die der offenen Biopsie nach Markierung entspricht.

Markierungsclips

Bei der Anwendung minimal invasiver perkutaner Interventionen besteht die Möglichkeit, dass insbesondere sehr kleine Läsionen makroskopisch komplett entfernt werden. Somit ist nach jeder Gewebentnahme das biopsierte Areal mittels Clip (z.B. Titan) zu markieren. Anschließend hat eine Konformationsmammographie in zwei Ebenen zu erfolgen.

Eine weitere wichtige Indikation zur Clipimplantation ist die Markierung des Tumors bzw. des Tumorbettes vor neoadjuvanter Chemotherapie, da bei sehr gutem Ansprechen auf die Therapie häufig kein Residualtumor mehr nachweisbar ist.

Prä- bzw. postoperative Markierung

Kann durch verschiedenste minimal invasive diagnostische Methoden kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden, ist die histologische Abklärung durch eine offene Biopsie erforderlich. Hierbei ist eine Rate benigner zu malignen Befunden von 0,5:1, optimalerweise < 0,2:1 anzustreben.

Präoperative Drahtmarkierung

Eine präoperative Drahtmarkierung kann mammographisch, sonographisch oder kernspitomographisch erfolgen.

Der Draht soll den Herd penetrieren, über diesen nach Möglichkeit um weniger als 1 cm hinausragen. Bei nicht raumfordernden Prozessen erfolgt eine Markierung des Zielvolumens. Anschließend an die Drahtmarkierung ist eine Konformationsmammographie in zwei Ebenen notwendig. Die Konformationsmammographie muss mittels ausgedruckter Bilder oder digital dem Operateur zur Verfügung stehen.

Sensitivität und Spezifität

Markierungsclips

offene Biopsie

präoperative Drahtmarkierung

Kennzeichnung des Materials

Das Operationsmaterial ist topographisch eindeutig zu kennzeichnen. Dies sollte mittels Fäden oder entsprechender Metallclipmarkierung jeweils in drei Ebenen erfolgen. Üblicherweise wird das Operationspräparat am kranialen (superior), am medialen (in Richtung des Sternums) und am anterioren (in Richtung Haut) Resektionsrand markiert. Die Markierung muss in jeder Institution im Vorhinein festgelegt werden. Zum Beispiel kann mit einem langen Faden der superiore, mittels kurzen Fadens der mediale-, und mit mittellangem Faden der anteriore Resektionsrand markiert werden. Somit ist eine standardisierte Präparatausgabe möglich. Es ist zu empfehlen, daß das Präparat intraoperativ auf ein eigens dafür designtes Markierungsbrett (Spec-Board) gelegt wird, damit die Lage des Präparates nicht verändert werden und eine exakte Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen erfolgen kann.

Präparatröntgen-/Ultraschall ist zum Nachweis einer radiologisch adäquaten bzw. inadäquaten Resektion durchzuführen. Der Operateur muss vor Ende der Operation über die radiologisch adäquate/inadäquate Resektion informiert werden. Der Tumor ist mittels Nadel zu markieren und an die Pathologie weiterzuleiten.

4 Staging

beim Mammakarzinom

4.1 Empfohlene Staging-Untersuchungen

Bei jeder Patientin, bei der ein histologisch nachgewiesenes Mammakarzinom vorliegt sind folgende Untersuchungen notwendig

- *Thoraxröntgen*
- *Abdomensonographie*
- *Skelettszintigraphie*
- *MRT mit Kontrastmittel*: bei Mammakarzinom (inkl. DCIS) zum lokalen Staging mit Bestimmung der Tumorgrenzen sowie Ausschluß weiterer bzw. kontralateraler Tumoren

Bei suspekten Zusatzbefunden nach MRT second look mittels Sonographie obligat

Eine Koppelung zwischen Mamma MRT und der Möglichkeit einer MRT gestützten Intervention sollte gewährleistet sein.

- *alternativ zu Thoraxröntgen und Abdomensonographie: Computertomographie bei erhöhtem Risiko für Fernmetastasierung*

Alle Patientinnen sollten nach dem TNM – System klassifiziert werden.

4.2 Diagnostik des lokalen/lokoregionären Rezidivs

- Mammographie ergänzt mit Sonographie bds.
- bei unklarem Befund (BIRADS 0) weitere Abklärung mittels MRT
- bei malignitätssuspektem Befund histologische Sicherung durch minimal invasivem Eingriff

4.3 Restaging bei histologisch verifiziertem systemischen Rezidiv

- *Thoraxröntgen*
- *Abdomensonographie*
- *Knochenszintigraphie*
- *Computertomographie*
- *PET/CT*: empfohlen nur in ausgewählten Fällen zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik

empfohlene
Staginguntersuchungen

lokales/lokoregionäres
Rezidiv

systemisches Rezidiv

4.4 Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen in Remission

Die Nachsorge besteht immer aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung.

Sie sollte in den ersten 2 - 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.

Die Nachsorgedauer beträgt mindestens 10 Jahre.

Bei Bedarf ist sie symptomorientiert zu erweitern.

Mammographie

Bei brusterhaltender Operation beide Brüste einmal jährlich. Bei Mastektomie einmal jährlich die kontralaterale Brust.

Auch nach Skin-sparing Mastektomie ist einmal jährlich eine Mammographie der rekonstruierten Brust empfohlen.

US, CT, MRT bzw. PET/CT und Knochenszintigraphie in der Nachsorge

Der routinemäßige Einsatz anderer Untersuchungsmodalitäten (US, CT, MRT bzw. PET/CT und Knochenszintigraphie) als fixer Bestandteil in der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten ist nach wie vor nicht ausreichend durch evidence-basierte Daten gerechtfertigt. Anwendung nur bei Verdacht auf Rezidiv/Metastasen. Ein individuell angepasstes, sich nach der Risikokonstellation beziehungsweise der Symptomatik orientierendes Nachsorgeschema unter Integration ergänzender bildgebender Methoden ist jedoch im Einzelfall sinnvoll, auch die Abklärung möglicher therapieinduzierter Nebenwirkungen (z.B. gynäkologische Kontrollen unter Tamoxifen, DEXA-Scan unter AI-Therapie, Monitoring der Herzleistung während bzw. nach zielgerichteter Therapie)

4.5 TNM- und pTNM-Klassifikation

T-Klassifikation

TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d
T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut
T4c	Vorliegen von T4a und T4b
T4d	inflammatorisches Karzinom

pT-Klassifikation

pT1 mic: Unter Mikroinvasion wird das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren

T-Klassifikation

pT-Klassifikation pT1 mic

Karzinomen festgehalten werden. Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

N-Klassifikation
Nx

N-Klassifikation

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht.

Berücksichtigt wird nur der „klinische Befall“, bestimmt durch die klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, ausgenommen Lymphszintigraphie. Befunde an Sentinel- Node-Biopsie werden stets als pN eingeordnet und in der klinischen N-Klassifikation nicht berücksichtigt.

N: Definition der regionären Lymphknoten

		Axilla		
		tumorfrei	Tumorbefall, beweglich	Tumorbefall, fixiert
Mammaria	tumorfrei	N0	N1	N2a
	Tumorbefall	N2b	N3b	N3b
N3a	klinischer Befall ipsilateraler infraklavikulärer Lymphknoten			
N3c	klinischer Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten			

Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

pN-Klassifikation

pN-Klassifikation

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Es sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden. Zusätzlich ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinellymphknoten kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Beschreibung erfolgt z.B. als pN1(sn).

pN1mi

pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen ≤ 2 mm Größe

Mammaria-Lymphknoten	Axilla-Lymphknoten			
	tumorfrei	1-3 LK befallen	4-9 LK befallen	≥ 10 LK befallen
tumorfrei oder nicht untersucht	pN0	pN1a	N2a	pN3a
nur histologisch befallen	pN1b	pN1c	pN3b	pN3b
klinischer oder makroskopischer Befall	pN2b	pN3b	pN3b	pN3b
<p>pN3a: Befall infraklavikulärer Lymphknoten pN3c: Befall supraklavikulärer Lymphknoten</p>				

pN: Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillär und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation

M-Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

M-Fernmetastasen

4.6 UICC-Stadienverteilung

Nach Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131-41

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N0	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	alle T	N3	M0
Stadium IV		alle T	Alle N	M1

UICC-Stadien I-IV

5 Pathomorphologische Untersuchung

Operationsmaterial

5.1 Allgemeine Grundsätze

Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen mit regelmäßigen multidisziplinären Besprechungen im Rahmen von Tumorboards ist Voraussetzung für eine exakte pathomorphologische Diagnostik.

Folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden. Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z.B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies durch den/die Pathologen/in zu erfolgen. Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Präparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z.B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken.
- Die Gewebefixation erfolgt in 4%-igem gepuffertem Formaldehyd. Empfohlen wird, je nach Präparatgröße, eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h und ein Verhältnis Formalin zu Gewebe von 4:1.

Zuweisungsformular

Zuweisungsformular

Mit dem Präparat muss vom Operateur ein Zuweisungsformular an den Pathologen gesandt werden, das folgende Angaben enthält:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- einsendende Station/verantwortlicher Arzt,
- Tag der Entnahme
- klinische Informationen (ggf. Z. n. Chemo- oder endokriner Therapie), Fragestellung
- Entnahmelokalisation (Seitenangabe, Angabe des Quadranten bzw. der genauen Lokalisation innerhalb der Brust mit Angabe der Uhrzeit 1 h - 12 h) der Gewebeprobe
- Art der Entnahme bzw. der OP
- klinischer/mammographischer Befund ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie
- Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

Makroskopischer Befund

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

Histologischer Befund

Dokumentiert werden folgende Angaben, sofern sie erhebbar sind (z.B. bei Stanzbiopsien nur teilweise):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- wesentliche pathologische Veränderungen (z.B. invasives Karzinom, nicht-invasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibrozystische Mastopathie, Mastitis)

Bei Diagnose Karzinom:

- histologischer Typ (nach WHO 2003)
- Grading: für invasive Karzinome nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom and Richardson Gradings, 1991. Für DCIS nach WHO oder Van Nuys (Silverstein et al. 1995)
- Tumorgröße (Angaben in mm, DCIS und invasive Karzinome) bei invasiven Karzinomen mit intraduktaler Komponente: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS. Abschätzung des Anteils der intraduktalen Komponente.
ggf. Angabe einer *extensiven intraduktalen Komponente* (EIC): „intraduktale Komponente von mindestens 25% der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumors hinaus“.
Prädominantes intraduktales Karzinom nach WHO = „Innerhalb eines Karzinoms beträgt die in-situ Komponente mehr als das 4-fache der invasiven Komponente“.
- ggf. Mehrherdigkeit falls mehrere Tumorherde vorhanden sind. Multifokalität = getrennte Tumorherde in einem Quadranten, oder mit einem Abstand < 4 cm. Multizentrität = getrennte Tumorherde in mehr als einem Quadranten oder mit einem Abstand von mindestens 4 cm.
Das T-Staging erfolgt stets nach dem Durchmesser des größten Tumorherdes.
- Resektionsrand (getrennt für invasive Karzinome und DCIS)
Tumor unmittelbar am Resektionsrand („non in sano“).
Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)

Histologischer Befund

Diagnose Karzinom

Immunhistochemischer Befund

HER-2-Positivität

- pTNM-Klassifikation (jeweils gültige) plus Angaben bzgl. peritumorale Gefäß- bzw. Lymphgefäßinvasion, perineurale Ausbreitung (V0/V1 bzw. L0/L1. pn). Angabe des Verhaltens zum Resektionsrand (Invasive und in situ Tumor betreffend). Die Beurteilung, ob Residualtumor (R) in situ belassen wurde oder Metastasen vorliegen, kann nur in der multidisziplinären Besprechung endgültig beurteilt werden.

spezielle Zusatzuntersuchungen (siehe Immunhistochemischer Befund):

- ER- bzw. PR-Status (für DCIS und invasive Karzinome)
- HER-2-Status (für invasive Karzinome, ASCO Guidelines)
- ggf. andere (z.B. Ki-67 für invasiv duktales Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion

ggf. Kommentare:

- Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
- Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v. a. Mikrokalzifikationen: z.B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

Immunhistochemischer Befund

Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptorstatus (PgR) sowie der HER-2-Status zu bestimmen.

Die Bestimmung des *Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus* soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, ein Wert > 10% positiver Tumorzellen gilt als Cut-off für rezeptorpositive Tumoren. Zusätzlich können Summations-Scores unter Nennung des Verfahrens (Reiner Score, Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele) gebildet werden. Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird *HER-2-Positivität* definiert als eine immun-histochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels in-situ-Hybridisierung (FISH, CISH oder SISH) nachgewiesene Genamplifikation.

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER-2-Status muß die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teil-

nahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

Validität und Reproduzierbarkeit der HER-2-Bestimmung lassen sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung und die Auswertung erfolgen dabei exakt nach den Angaben des Herstellers.

Positiver HER-2-Status: IHC-Score 3+ oder FISH/CISH/SISH-positiv. Wegen der Gefahr von Artefakten wird bei Stanzbiopsien empfohlen, auch bei einem immunhistochemischen Score von 3+ das Präparat zusätzlich mittels ISH zu testen. Von Bedeutung für ein adäquates immunhistochemisches Ergebnis ist die rasche und unmittelbare Fixierung des Gewebes in Formalin für mindestens 6 Stunden, s. ASCO Guidelines.

5.2 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparat-Radiographie erforderlich)
- bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk (> 100 µm) in den initialen Schnitten weitere Schnittstufen anfertigen, ggf. auch Radiographie der Paraffin-Blöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes
- bei Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung

5.3 Schnellschnittuntersuchung

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur in Ausnahmefällen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, ist derzeit kein Standard. Sie soll nur bei entsprechender Fachkenntnis und Erfahrung mit Mamma-Gefrierschnitten und nur an geeignetem Gewebe (wenig Fettgewebe, kein Mikrokalk, usw.) durchgeführt werden. Die Entscheidung bezüglich der Schnellschnittuntersuchung trifft ausschließlich der Pathologe. Durch das Gefrieren des Gewebes können immunhistochemische Befunde verfälscht werden (siehe ASCO Guidelines HER2 Testing).

Eine intraoperative Beurteilung der Resektionsränder im Schnellschnitt wird nicht empfohlen.

Die intraoperative Untersuchung der Sentinellymphknoten (SLN) ermöglicht bei positivem SLN die einzeitige Operation der Axilla. Sie ist allerdings nicht routinemäßig zu empfehlen, sondern nur in speziellen Fällen, wie z.B.

Mikrokalk

Schnellschnitt

Interoperative
SLN-Untersuchung

intraoperativ suspektem SLN. Prinzipiell ist der SLN nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung nach dem Sentinel-Protokoll der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (www.pathology.at) aufzuarbeiten

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist für die endgültige Diagnose immer in Paraffin-Technik aufzuarbeiten und miteinander zu vergleichen. Auf etwaige Diskrepanzen ist im Befund einzugehen.

5.4 Perkutane diagnostische Biopsien - Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Perkutane Biopsie

5.4.1 Perkutane Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, Core biopsy)

Indikationen:

Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

Makroskopie

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Stanzbiopsie: Anzahl und maximale Länge der Stanzzylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebseinbettung:

- Vollständige Einbettung aller übersandten Gewebeproben

Mikroskopie

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER-2/neu)

Befundung

Befundung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter 5.1 beschrieben.
- Zusätzlich erfolgt bei Stanzbiopsien eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die fünf Kategorien der B-Klassifikation. Diese ist ergänzend zur Diagnose in Textform anzugeben. Bei B1 und B2 muss eine Korrelation des morphologischen Befundes mit dem der bildgebenden Verfahren vorliegen. Nur dann erscheint die Stanze repräsentativ.

B1	nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	benigne, z.B. Mastopathie, Fibroadenom, periduktale Mastitis, kleine Papillome
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial, z.B. ADH, komplexe papilläre Läsionen, papilläre Läsionen nicht vollständig erfasst, phylloider Tumor, komplexe sklerosierende Läsionen da häufig mit ADH assoziiert
B4	malignitätsverdächtig
B5	maligne, z.B. DCIS (B5a), invasive Karzinome (B5b)

- Es ist zu beachten, dass im Rahmen von Stanzbiopsien eine artefizielle Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich ist; im Einzelfall kann daher die Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig sein. Ggf. ist darauf bzw. auf die Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinzuweisen
- Ggf. ist auf die Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinzuweisen:
 - bei fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung
 - bei fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z.B. einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist)

5.4.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie

Wird in Tirol nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinomverdacht empfohlen, u. a. weil eine sichere Unterscheidung zwischen nichtinvasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist. Die zytologische Aufarbeitung von Zystenpunktaten wird empfohlen.

5.5 Exzisionsbiopsien (offene Biopsie, Tumorektomie)

Folgende Punkte gelten grundsätzlich für alle Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt wird, dass es sich um eine ausschließlich diagnostische Exzision handelt).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate nach präoperativer Lokalisation eines nicht tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels

B-Klassifikation - Überblick
(genaue Klasifikation und damit verbundene Empfehlungen siehe www.pathology.at im Bereich "PathologInnen" "Diagnostik und Arbeitsgruppen" - "Mammopathologie")

weitere bioptische Abklärung

Feinnadel, Aspiration

Exzisionsbiopsie

Makroskopie

Mammographie, Sonographie oder MRT)

- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung

gesamte eingegangene Gewebeprobe:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
- eingeschnitten/nicht eingeschnitten
- Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
- Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (z.B. Fadenmarkierungen)
- ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes oder einer Markierungsnadel

Tumor

- Größe (3 Dimensionen)
- Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
- ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Nadel/Präparat-Radiographie
- minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
- weitere auffällige Befunde

Präparation

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer, möglichst standardisiert, (ggf. mit verschiedenen Farben für die einzelnen Resektionsflächen z.B. oben = grün, vorne = blau oder nach Standardskizzen)
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 3 - 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei kugelähnlicher Geometrie und entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert (Decker, T et al. 1997). Optional abweichende Aufarbeitung nach Standardskizzen.

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu

- Tumor (inkl. auch nicht tastbarer Anteile)
- Resektionsländern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Die Zahl der Gewebeblöcke ist abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozeß (z.B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS):

a) Nicht tastbarer Befund:

- Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes.
- Orientierung der Gewebeentnahmen, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren;
Möglichkeiten hierzu:
 - Foto des Präparates mit Einzeichnen der Entnahmestellen der durchnummerierten Blöcke,
 - Systematisches Auflegen von Präparatscheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
 - Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung

b) Tastbarer Tumor:

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich
- kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto
- größere invasive Karzinome: Mindestens drei Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert, nach Möglichkeit Erfassung von Tumorrand mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block
- stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösem Gewebe
- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluß eines invasiven Wachstums und in situ Karzinoms (Bezug zum Absetzungsrand ist in mm anzugeben, ggf. der Van Nuys Prognoseindex).

Die Angaben entsprechen Mindestanforderungen. Generell sollten sowohl tastbare als auch nicht tastbare Läsionen möglichst komplett aufgearbeitet werden.

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

siehe Seite 27, histologischer Befund

**nicht tastbarer
Befund**

tastbarer Tumor

Mastektomiepräparate

Makroskopie

5.6 Mastektomiepräparate

Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen.

Formen der Mastektomie (ME) sind die einfache Mastektomie (ohne axilläres Fettgewebe), „Skin-sparing“-Mastektomie, SSME (= Mastektomiepräparat ohne Haut, aber mit Mamille + Areola), „Nipple-sparing“ Mastektomie (= Mastektomiepräparat ohne Haut, auch ohne Mamille/Areola), in letzter Zeit nur noch seltener: modifiziert radikale Mastektomie.

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung

Mastektomiepräparat:

- Art des Mastektomiepräparates
- Größe (drei Dimensionen) und Gewicht
- anhängende Gewebe (z.B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
- Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z.B. zentral, exzentrisch)
- Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen, z.B. Faden bei 12:00 Uhr)
- Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)

Tumor

- Größe (3 Dimensionen)
- Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
- Bezug zum Resektionsrand
- weitere auffällige Befunde (z.B. Prothesen-Implantat, fibrozystische Veränderungen)

Präparation

- ggf. Färbung des Präparatrandes zur Identifikation des Resektionsrandes
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5 - 10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke), bei Nipple-sparing ME Block der retromamillären Resektionsfläche
- Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3 - 4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- weiteren Veränderungen
- speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Wenn die Mastektomie wegen eines invasiven Karzinoms nach neoadjuvanter Chemo-/Hormontherapie mit sehr gutem Therapie-Response, wegen eines DCIS erfolgte, oder wenn radiologisch ausgedehnter Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Präparat-Radiographie der Gewebelamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsrändern vornehmen zu können.

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

siehe Seite 27, histologischer Befund

5.7 Lymphknoten

Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben. Folgende Angaben sind dabei obligat: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation).

Axilläre Lymphadenektomie

- bestimmt wird die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl,
- die maximale Größe der metastatischen Infiltration und
- eine etwaige perinodale Tumordinfiltration
- Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm)

Lymphknotenstatus

axilläre
Lymphadenektomie

Sentinellymphknoten

Makroskopie

Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB):

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung)
- Sentinel Lymphknoten sind nach dem Protokoll der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (www.pathology.at) aufzuarbeiten.

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens (wenn sichtbar)

Präparation:

- sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten
- histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten. Lymphknoten bis 5 mm werden uneingeschnitten eingebettet, Lymphknoten bis zu 1 cm werden in der Längsachse halbiert und beide Hälften eingebettet, Lymphknoten > 1 cm werden in 2 - 3 mm großen Scheiben geschnitten und alle werden zur Gänze eingebettet
- bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes

Mikroskopie

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- axilläre Lymphknotendissektate:
 - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
 - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: In Abhängigkeit von der Dicke des eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2 - 3 Schnittstufen (Abstand 100 - 500 µm) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicherzustellen.
- Besonderheiten Sentinellymphknoten (SLN)
 - Jeder SLN wird in Schnittstufen (Abstand 100 - 150 µm) H&E-gefärbt;
 - Bei lichtmikroskopisch negativen SLN wird von jeder Schnittstufe ein Schnitt immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Zytokeratine nach Mikrometastasen bzw. Tumorzell-Clustern untersucht..

Begutachtung:

Dokumentiert werden folgende Angaben:

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
- extranodale Infiltration, falls vorhanden
- pN -Stadium. Wird ausschließlich eine SLNB durchgeführt: Zusatz (sn) zur pN-Kategorie

Kleine Tumorzell-Cluster bis max. 0,2 mm (im H&E oder wie meist immunhistochemisch detektiert) werden als pN0(i+) klassifiziert und sind nicht als Mikrometastasen zu werten. Es gibt auch Fälle in denen morphologisch keine Tumorzellen nachweisbar sind, diese jedoch durch nichtmorphologische Methoden (Durchflusszytometrie, DNA-Analyse) detektiert werden. Diese werden als pN0(mol+) dokumentiert.

5.8 Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Grundsätzlich ist der Pathologe darüber zu informieren, wenn der Operation eine neoadjuvante Therapie vorausging.

Bearbeitung:

Ziel der pathomorphologischen Beurteilung ist die Erfassung von Karzinomresten, ihre Lokalisation und Ausdehnung sowie der Bezug zu den Resektionsrändern.

Bislang existieren keine international einheitlichen Standards für die Aufarbeitung von Resektionspräparaten nach neoadjuvanter Chemotherapie. Prinzipiell hat es sich bewährt, sich an dem Procedere bei primär operativer Therapie zu orientieren. Wenn kein makroskopisch erkennbarer Herdbefund vorliegt, ist eine ausgedehnte Gewebsuntersuchung notwendig.

Es empfiehlt sich, systematisch mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers zu entnehmen. Zusätzlich werden Proben aus dem Bereich der Resektionsränder entnommen (je Dimension mind. ein Block: kranial, kaudal, dorsal, ventral, medial und lateral; alternativ Orientierung nach der Mamille). Hierbei ist auch bei Mastektomiepräparaten eine orientierte Entnahme notwendig (z.B. mit zeichnerischer Skizze), um gegebenenfalls die Größe der Läsion anhand der befallenen histologischen Schnittpräparate bestimmen zu können.

Operationspräparat nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Pathologische Vollremission

„Tumorbett“

Befundung:

Effekte der neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie manifestieren sich in Form von Tumorzellnekrosen, zytopathischen degenerativen Veränderungen mit Vaskularisierung sowie resorptiver Entzündungsreaktion und Fibrose. Gelegentlich kann eine zusätzliche immunhistochemische Untersuchung mit Pankeratin-Antikörpern hilfreich sein, um residuale Tumorzellen zu identifizieren. Bei ausgeprägten regressiven Veränderungen kann es problematisch sein, den größten Tumordurchmesser zu bestimmen. Die Chemotherapie führt hier zu einer hochgradigen Verminderung der Tumorzellularität mit clusterartig aggregierten Tumorzellkomplexen und tumorfreien Fibrosezonen im ehemaligen Tumorgebiet. Dies kann eine Multifokalität vortäuschen. Immunhistologisch können aber in den Fibrosearealen häufig teils degenerativ veränderte Tumorzellen nachgewiesen werden. Daher ist es zweckmäßig, die gesamte histologische oft nur mit Zuhilfenahme der Immunhistochemie darstellbare Tumorausdehnung der Beurteilung der Tumorgöße zugrunde zu legen und nicht etwa die histologische Größe des größten Einzelherdes. Zur exakten Bestimmung der histologischen Tumorausdehnung ist daher in jedem Fall die systematische und orientierte Gewebearbeitung notwendig.

Nur bei makroskopisch eindeutig erkennbarer Multifokalität und histologisch tumorfreien Zonen zwischen den Tumorzellinseln, sollte der größte Herd für die Bestimmung der pT-Kategorie herangezogen werden.

Bei der pTNM-Klassifikation ist das Präfix y voranzustellen, um deutlich zu machen, daß der Resektion bereits eine primäre systemische Therapie vorausging.

Pathologische Vollremission (pCR)

Wenn bei der initialen Gewebseinbettung keine residualen Tumorzellen gefunden werden, sollte eine umfangreichere Untersuchung erfolgen, bevor eine pCR mit völligem Fehlen von Tumorresten bestätigt werden kann. Die zuverlässige Feststellung einer pCR beinhaltet den Nachweis eines sogenannten „Tumorbettes“ mit charakteristischen Veränderungen wie Schaumzellansammlungen, fokalen Lymphzellansammlungen und einer Fibrose bei Fehlen von Drüsengewebe in der Standard H&E und immunhistochemischen Aufarbeitung mittels Keratinmarker (z.B. Cam 5.2).

Für die pathomorphologische Graduierung der Tumorregression existiert zur Zeit noch kein einheitliches Klassifikationssystem. Wichtig ist die Angabe, ob intradukte oder invasive Tumorreste vorliegen. Außerdem soll das Ausmaß

der Fibrose im Verhältnis zum vitalen Tumor in %-Sätzen angegeben werden. Als pCR wird in unserer Arbeitsgruppe eine fehlende invasive Tumorkomponente und negative Lymphknoten definiert.

6 Operative Therapie

des Mammakarzinoms

operative Qualitätssicherung

6.1 Diagnostische Sicherung radiodiagnostisch unklarer Läsionen durch offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von bildgebend detektierten Läsionen sollte in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen.

Bei der präoperativen Drahtmarkierung sollte die Entfernung zwischen Drahtspitze und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen.

Das Operationsmaterial soll topografisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesendet werden.

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt sollte nur ausnahmsweise erfolgen und durch Expressaufarbeitung ersetzt werden.

6.2 Mammakarzinom: Brusterhaltende OP

Die brusterhaltende Therapie (BET) beim Mammakarzinom gilt heute als Standard für die Mehrheit der betroffenen Patientinnen.

6.2.1 Begriffsbestimmung

Quadrantektomie

Dieser Begriff umfasst die Resektion eines gesamten Quadranten, der darüber liegenden Hautspindel und der Fascia pectoralis. Hierbei wird eine spitzovaläre radiäre Schnitfführung gewählt und die Axilladisektion im Falle der Tumorlokalisation im oberen äußeren Quadranten von der gleichen Inzision aus durchgeführt.

Tumorektomie

Die Tumorektomie ist nicht nur von der chirurgischen, sondern auch von der pathophysiologischen These her unterschiedlich zur Quadrantektomie. Die Tumorektomie beschreibt die Exzision eines Tumors innerhalb eines anatomischen Bezirkes der Brustdrüse, wobei hier das exzidierte Volumen gegenüber der Quadrantektomie geringer ist und damit das kosmetische Ergebnis verbessert wird.

Die Hautexzision wird hier nicht durchgeführt, der Hautschnitt wird zirkulär geführt. Eine en bloc Resektion mit den Lymphknoten wird praktisch nie durchgeführt und zielt damit noch mehr auf eine lokal begrenzte Resektion.

brusterhaltende Operation

Quadrantektomie

Tumorektomie

6.2.2 Ausschlusskriterien für BET

- multizentrischer Tumor
- inflammatorisches Karzinom
- keine R0 Resektion möglich (trotz Nachresektion)
- ungünstige Relation Tumor/Brust
- inadäquates kosmetisches Ergebnis, bedingt durch ungünstige Tumorlokalisation und Erfordernis der R0 Resektion
- Strahlentherapie nicht möglich oder von der Patientin abgelehnt
- Präferenz der Patientin für Mastektomie

6.2.3 Resektionsrand

Eine einheitliche Definition des tumorfreien Resektionsrandes gibt es derzeit nicht. Der Resektionsrand ist neben dem Lymphknotenstatus und dem Alter der Patientin der stärkste unabhängige Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Der tumorfreie Parenchymsaum sollte beim invasiven Karzinom mindestens 1 - 2 mm betragen. Der dorsale Resektionsrand kann unter dieser Grenze liegen, falls dieser Resektionsrand von nicht infiltrierter Fascia pectoralis bedeckt ist.

Bei Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente in der Tumorperipherie, in Situationen mit extensivem Resektionsrandbefall oder jungem Alter der Patientin sollte der tumorfreie Parenchymsaum mindestens 5 mm betragen. Bei einem Resektionsrand unter 5 mm ist jedoch eine Nachresektion nicht indiziert.

6.2.4 Tumorgröße

Entscheidend für BET erscheint weniger der absolute Tumordurchmesser als die Größenrelation des Tumors zur Brust.

Tumore bis 5 cm Durchmesser können brusterhaltend operiert werden, in speziell gelagerten Fällen ist Brusterhaltung auch beim T3 Tumor möglich. Ein T4 Tumor ist prinzipiell keine Kontraindikation zur BET. Allerdings ist heute ein Downstaging des Tumors durch neoadjuvante Therapie beim T3/ T4 Tumor möglich, sodaß Operationen von invasiven Karzinomen mit einem Durchmesser > 3 cm selten erforderlich sind.

6.2.5 Operatives Vorgehen beim peripheren Tumor

Eine präoperative Biopsie erhöht das Lokalrezidivrisiko trotz bekannter Tumorzellaussaat im Stichkanal nicht, erleichtert aber die präoperative Planung und reduziert die Operationszeit. Der psychologische Aspekt der

Ausschlusskriterien

Resektionsrand

Tumorgröße

peripherer Tumor

frühzeitigen klaren Information der Patientin über die Diagnose darf ebenfalls nicht unterschätzt werden.

Nicht palpable Tumore sollten drahtmarkiert werden (vgl. S. 31 Exzisionsbiopsie), um zielgerecht und damit gewebesparend operieren zu können.

Zirkuläre Hautinzisionen sind kosmetisch am günstigsten, der Krümmungsradius sollte konzentrisch dem der Areola gewählt werden, um eine minimale Hautspannung zu gewährleisten. Eine getrennte Hautinzision für die Chirurgie der axillären Lymphknoten ist zu bevorzugen.

Eine dreidimensionale Markierung des Operationspräparates sollte immer erfolgen, um die Orientierung bei der histologischen Aufarbeitung zu gewährleisten.

Das Präparieren sollte vornehmlich mit Schere oder Skalpell erfolgen, um thermische Schäden am Präparat zu vermeiden.

Bei einer Tumorektomie sollte das umgebende Parenchym soweit mobilisiert werden, dass es mit resorbierbaren Nähten adaptiert werden kann, um zu verhindern, dass die Haut auf dem Musculus pectoralis zu liegen kommt und damit kosmetisch störende Einziehungen entstehen.

Eine Clipmarkierung der Resektionsstelle erscheint je nach Bestrahlungstechnik sinnvoll (Nachresektion, Strahlentherapie).

Die BET kann im Sinne einer onkoplastischen BET durchgeführt werden, um eine voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis zu verhindern.

6.3 Mastektomie

Mastektomie

6.3.1 Begriffsbestimmung

Heute werden die modifiziert radikale Mastektomie oder die einfache Mastektomie (Ablatio simplex) durchgeführt.

Bei beiden Operationsmethoden wird der Musculus pectoralis maior belassen, aber die Fascia pectoralis mit der gesamten Brustdrüse en bloc entfernt. Die Haut soll mit einem schmalen subkutanen Fettkörper partiell je nach Tumorlokalisierung belassen werden, sodaß ein Wundverschluß mit geringer Spannung ermöglicht wird. Wird eine Sofortrekonstruktion durchgeführt, können eine etwas andere Resektionstechnik angewendet und größere Teile des Hautmantels erhalten werden.

Ablatio simplex

a. *Ablatio simplex*

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis

b. Modifiziert radikale Mastektomie

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis mit Level I und II Dissektion der Axilla

c. Hautsparende (skin sparing) Mastektomie

Entfernung der Brustdrüse und der Fascia pectoralis unter Belassung eines Hautmantels.

d. Brustwarzen-erhaltende (nipple sparing) Mastektomie

Erhaltung der Mamille und der Areola – derzeit noch keine allgemein akzeptierte Methode

6.3.2 Indikationen zur Mastektomie

- multizentrischer Tumor, histologisch als solcher gesichert
- inflammatorisches Mammakarzinom, auch nach Vorbehandlung
- auch nach Nachresektion inkomplette Entfernung des Tumors
- diffuse Mikrokalzifikationen vom malignen Typ (ausgedehntes DCIS)
- Kontraindikation zur postoperativen Strahlentherapie oder Ablehnung seitens der Patientin
- Präferenz der Patientin für Mastektomie
- Mastektomie ist Standard bei Lokalrezidiv nach BET, in bestimmten Situationen ist eine neuerliche BET ± Strahlentherapie jedoch denkbar
- prophylaktische Mastektomie: Option zur Risikoreduktion bei nachgewiesener Genmutation

6.4 Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Jede Patientin, bei der eine Brustamputation durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion oder den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden.

Die Brustrekonstruktion scheint keinen Einfluß auf den onkologischen Krankheitsverlauf oder die Erkennung von Lokalrezidiven zu haben. Die Brustrekonstruktion scheint nicht mit einem Anstieg der Lokalrezidivrate verbunden zu sein. Es liegen aber keine ausreichenden Daten zur Klärung dieser Fragestellung vor.

Plastisch rekonstruktive Eingriffe sind im Rahmen des Primäreingriffes oder im Intervall möglich. Sie dienen zum einen der Defektdeckung und dem Volumenersatz und zum anderen auch der Erfüllung des Wunsches der Patientin nach Wiederherstellung ihrer körperlichen Integrität.

modifiziert radikale
Mastektomie

skin sparing
mastectomy

nipple sparing
mastectomy

Indikation für
Mastektomie

Brustrekonstruktion

Sofortrekonstruktion oder plastische Operation im Intervall

Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen. Eine Sofortrekonstruktion kann für die Patientin mit geringerer psychischer Belastung verbunden sein. Manche Frauen allerdings wünschen sich nach der Diagnosestellung und Primärtherapie des Mammakarzinoms einen zeitlichen Abstand, um sich mit den Möglichkeiten plastischer Operationen in Ruhe auseinandersetzen zu können.

Welche rekonstruktiven Maßnahmen für die einzelne Patientin in Frage kommen, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab und ob eine Strahlentherapie geplant oder gar früher erfolgt ist. Nach bereits erfolgter Bestrahlung ist der Brustwiederaufbau mit körpereigenem Gewebe der Anwendung von Expandern oder Prothesen vorzuziehen, weil bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist. Falls vor einer geplanten Strahlentherapie ein Gewebeexpander bereits implantiert worden war, soll dieser zunächst komplett gefüllt und die Gewebsreaktion nach der Bestrahlung abgewartet werden, um dann zu entscheiden, ob eine definitive Prothesenimplantation oder aber eine Lappentransposition das bessere Ergebnis bringen können.

angleichende Operation

Eine angleichende Operation der gegenseitigen Brust kann erforderlich werden, um ein symetrisches Bild zu erreichen. Die Wiederherstellung der Brustwarze erfolgt durch Rekonstruktion des Nippel-Areola-Komplexes und/oder durch Tätowierung.

axillärer Lymphknotenstatus

Der axilläre Lymphknotenstatus stellt beim Mammakarzinom nach wie vor einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Aus Gründen der regionalen Tumorkontrolle und der Tatsache, dass es bislang mit bildgebenden Methoden nicht gelungen ist, einen verlässlichen Lymphknotenstatus zu definieren, sind chirurgische Verfahren notwendig und auch sinnvoll.

Seit Jahrzehnten zeichnete sich der Eingriff in der Axilla als jener Akt ab, der weitgehend für die peri- und postoperative Morbidität verantwortlich ist.

konventionelle Axilladisektion

6.5.1 Konventionelle Axilladisektion

Indikationen zur axillären Lymphadenektomie im Level I und II

- bei klinisch und/oder sonografisch auffälligen Lymphknoten
- beim inflammatorischen Mammakarzinom
- nach neoadjuvanter Therapie

- bei histologisch nachgewiesenen Makrometastasen und Mikrometastasen im Sentinel Node (nicht empfohlen bei ausschließlichen Nachweis von isolierten Tumorzellverbänden N0(i+))

Operationstechnik

- eine bogenförmige Hautinzision ermöglicht ausreichenden intraoperativen Zugang und optimalen Bewegungsspielraum bei Elevation des Armes
- Exploration des Interpektoralraumes (Rotter'sche Lymphknoten)
- Schonung des N. thoracicus longus
- Darstellen der lateralen Thoraxwand
- Aufsuchen und Darstellen des lateralen Randes des M. latissimus dorsi
- Präparation entlang des Unterrandes der V. axillaris (nicht über die Vene nach kranial präparieren oder die Bindegewebskapsel abpräparieren)
- Lymphadenektomie im Level I und II ist Standard
- Ausräumung im Level III nur bei pathologischem Tastbefund oder exzessivem Befall von Level I und II
- Schonung des thorakodorsalen Gefäß-Nervenbündels
- fakultativ Schonung von Nn. intercostobrachiales
- Saugdrainagen

Postoperative Phase

- unmittelbar postoperativ Schonung des Armes
- postoperative Bewegungsübungen für die Schulter
- Entfernung der Drainagen erst bei Sekretion unter 30 ml / 24 Stunden
- postoperative Serome in der Axilla werden abpunktiert
- prophylaktische manuelle Lymphdrainagen können nach Abschluß der Primärtherapie durchgeführt werden

6.5.2 Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel Node Biopsy)

Definition

Als Wächterlymphknoten bezeichnet man den ersten (die ersten) Lymphknoten im Drainagegebiet eines Tumors. Im Mittel gibt es zwei Wächterlymphknoten. Der histopathologische Befund des Wächterlymphknotens gilt als repräsentativ für den regionären Lymphabfluß.

Konnte der Wächterlymphknoten präoperativ eindeutig dargestellt und intraoperativ klar identifiziert werden, kann bei histologisch tumorfreiem Sentinel Node auf die konventionelle Axilladissektion verzichtet werden. Die alleinige Wächterlymphknotenbiopsie gilt heute als Standard bei histologisch negativem Sentinel Node.

Operationstechnik

postoperative Phase

Sentinel Node Biopsy

Indikation

Die alleinige Sentinel Node Biopsy ist mit einer signifikant geringeren postoperativen Morbidität und besseren Lebensqualität verbunden.

Die axilläre Rezidivrate nach alleiniger Sentinel Node Biopsy sollte bei korrekter Indikation und Durchführung nicht höher sein als nach konventioneller Axilladisektion, ein Unterschied im Gesamtüberleben wurde bislang nicht beobachtet.

Indikation

Die Sentinel Node Biopsy ist grundsätzlich bei klinisch (und sonografisch) negativer Axilla indiziert, unabhängig von der Tumorgroße. Beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) wird die SNB bei tastbaren Herden > 4 cm Durchmesser, bei einer Ausdehnung, welche eine Mastektomie erfordert sowie bei Verdacht auf das Vorliegen einer invasiven Komponente empfohlen.

Prinzipiell ist eine Entnahme des Wächterlymphknotens vor geplanter neoadjuvanter Chemotherapie durchzuführen (Vorsetzung: klinisch und bildgebend negative Lymphknoten).

Kontraindikation

Kontraindikationen

- bei sicherem Befall axillärer Lymphknoten (klinisch, sonografisch, feinnadel- oder stanziobiologisch gesichert)
- beim inflammatorischen Karzinom

Qualitätskontrolle und Technik

Grundsätzlich sollte bei der Operation ein Operateur anwesend sein, der über operative Eigenerfahrung von mindestens 30 Wächterlymphknotenbiopsien verfügt.

Radionuklidmethode

Radionuklidmethode

Mit Tc-99m angereichertes Humanalbumin wird 2 - 20 Stunden präoperativ in einer Dosis von ca. 40 MBq peritumoral und subcutan über dem Tumor oder periareolär im tumortragenden Quadranten injiziert. Mit den oberflächlichen Injektionstechniken lassen sich nahezu ausschließlich die axillären Sentinel Nodes darstellen, extraaxilläre Sentinel Nodes werden nur nach peritumoraler Applikation erfasst. In der präoperativen Lymphszintigrafie werden die Abflusswege nach axillär und/oder parasternal sowie äußerst selten zu weiteren extraaxillären Lymphknoten sichtbar und somit auch dokumentierbar.

Intraoperativ wird der Wächterlymphknoten mit einer Gammasonde aufgesucht und die Hautinzision unmittelbar über dem Sentinel Node gesetzt. Der Lymphknoten mit den höchsten Ausschlägen wird als Sentinel Node bezeichnet. Die verbleibende Aktivität sollte nicht mehr als 10 - 30% des höchsten Sentinel Node Wertes betragen.

Farbmethode

Unmittelbar präoperativ werden in identer Lokalisation 2 ml Vitalfarbstoff injiziert. (Lymphazurin oder Patentblau). Zwischen 10 und 30 Minuten danach sollte die Wächterlymphknotensuche begonnen werden. Dabei sind alle blau gefärbten Lymphknoten zu entfernen. Die angefärbten Lymphgefäße dienen als Leitstrukturen.

Die Kombination beider Methoden erreicht die höchste Identifikationsrate (bis zu 98%).

6.6 Spezifische Überlegungen

6.6.1 Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms

Die Therapie richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom. Die Mastektomie der erkrankten Seite erscheint sinnvoll. Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinomrisikos durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil dadurch ist jedoch (noch) nicht belegt.

Bei bislang gesunden Mutationsträgerinnen kann die prophylaktische Mastektomie beidseits die Inzidenz und Mortalität reduzieren.

Eine bilaterale Ovariectomie kann zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden, ein Überlebensvorteil ist bisher ebenfalls (noch) nicht belegt.

Prophylaxe mit Tamoxifen: Risikoreduktion nicht eindeutig nachgewiesen.

6.6.2 Operation nach neoadjuvanter Therapie

Eine neoadjuvante systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit primär inoperablen, lokal fortgeschrittenen, oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.

Die neoadjuvante Therapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation zur Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen.

Eine Resektion in den ursprünglichen Tumorgrenzen wird empfohlen. Die Resektion muß im Gesunden erfolgen.

Die brusterhaltende Operation nach neoadjuvanter Therapie weist jedoch eine erhöhte Lokalrezidivrate auf.

Farbmethode

BRCA-assoziiertes Mammakarzinom

neoadjuvante Therapie

lokales/ lokoregionäres Rezidiv

6.6.3 Operative Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs

Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.

Bei langem rezidivfreien Intervall, fehlendem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorlokalisation kann in selektionierten Fällen erneut brusterhaltend operiert werden.

Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig im Gesunden zu entfernen.

Im Fall eines isolierten regionalen Rezidives soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden.

Skelettmetastasen

6.6.4 Operative Therapie von Fernmetastasen

Skelettmetastasen – Operationsindikationen

- pathologische Frakturen
- instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen
- drohende Frakturen der Extremitäten

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen – Operationsindikation

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extra-zerebraler Erkrankung, durch Operation und/oder Bestrahlung behandelt werden.

Viszerale Metastasen

Viszerale Metastasen

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzung dafür sind:

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Lungen-oder Leberlappen
- Auftreten der Metastase nicht früher als ein Jahr nach Primärtherapie
- Lokaltherapie sollte in Kombination mit einer systemischen Therapie erfolgen

Pleurakarzinose

Pleurakarzinose

Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.

Lymphknoten-, Haut-, Weichteilmetastasen

Lymphknoten-, Haut- und Weichteilmetastasen

Bei diffuser Tumorausbreitung entlang des Gefäß- und Nervenstranges des Armes kann ein Tumorembulking gefolgt von Strahlentherapie durchgeführt

und damit neben einer Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle auch eine Reduktion der Morbidität erreicht werden.

Umschriebene Haut-und Weichteilmetastasen können im Gesunden exzidiert und/oder lokal perkutan bestrahlt werden.

7 Adjuvante Systemische Therapie

neoadjuvante oder primär systemische Chemotherapie

komplette Remission

Ziele

7.1 Neoadjuvante Systemtherapie

Einleitung

Die neoadjuvante oder primär systemische Therapie (PST) bezeichnet alle medikamentösen Therapieformen, die nach der histologischen Diagnose eines Mammakarzinoms vor Durchführung der operativen Maßnahmen verabreicht werden. Seit vielen Jahren ist die neoadjuvante systemische Therapie bei der Behandlung des inflammatorischen und des lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Therapie der Wahl, um nach medikamentöser Tumorreduktion möglichst eine Operation in sano zu erreichen. Inzwischen konnte jedoch auch die Äquieffektivität der neoadjuvanten in Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie in mehreren Studien bewiesen werden. Insgesamt besteht derzeit eine eindeutige Studienlage, daß für Patientinnen mit einer neoadjuvanten kein Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben im Vergleich zur adjuvanten Therapieform erreicht werden kann. Einzige Ausnahme stellen Patientinnen mit einer kompletten pathologischen Remission (pCR) nach neoadjuvanter systemischer Therapie dar. Patientinnen mit einer pCR haben ein signifikant besseres krankheitsfreies- und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen keine komplette Remission erreicht werden konnte. Die meisten Studien zeigen eine Erhöhung der Brusterhaltungsrate nach neoadjuvanter Therapie, allerdings kommt es auch zu einer höheren Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter Therapie.

Definition der pathologisch kompletten Remission (pCR, vgl. Seite 38)
„invasives Karzinom weder in Brust noch in axillären Lymphknoten“

Ziele der neoadjuvanten systemischen Therapie

- Überführung eines primär inoperablen in ein operables Mammakarzinom
- Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen und Reduktion der chirurgischen Morbidität
- Erreichen einer möglichst hohen pCR-Rate als Surrogatmarker für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben
- Abschätzung der Prognose in Abhängigkeit vom primären Tumoransprechen
- Nachweis des Therapieeffektes
- neoadjuvante Therapie erlaubt durch die In-Vivo-Chemosensitivitätstestung die Evaluierung prädiktiver Faktoren für ein verbessertes Erkennen sensibler oder resistenter Tumoren

Indikationen

- inflammatorisches Mammakarzinom
- das weit fortgeschrittene Mammakarzinom, welches zunächst als nicht (sinnvoll) operabel beurteilt wird
- jedes durch Stanzbiopsie histologisch gesicherte Karzinom, bei dem durch die klinische, bildgebende und histologische Beurteilung der Prognosefaktoren davon ausgegangen werden kann, dass auch eine idente adjuvante Chemotherapie indiziert wäre
- Schaffung der Voraussetzung für eine brusterhaltende Operation

Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pCR

- G3-differenzierte Karzinome
- ER und PR, sowie HER2/neu negative Karzinome (Triple negative Karzinome)
- HER2/neu positive Tumoren bei Trastuzumab Therapie
- Tumorgroße unter 5 Zentimeter
- Histologie (duktal > lobulär)
- Alter (junge Patientinnen profitieren mehr)

Eingesetzte Substanzen in der neoadjuvanten Therapie

- Taxane
- Anthrazykline
- Trastuzumab
- Aromataseinhibitoren

7.2 Adjuvante Systemtherapie

Einleitung

Seit ihrer Einführung haben sich die adjuvante Hormon- und die adjuvante Chemotherapie über die letzten 25 Jahre zu einem integralen und unverzichtbaren Bestandteil in der Therapie des Mammakarzinoms entwickelt. Die Wirksamkeit beider Therapieformen wurde in vielen randomisierten Studien untersucht und immer wieder bestätigt. Die Metaanalysen dieser Studien die die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTGG), die in regelmäßigen Abständen ergänzt wurden (zuletzt 2005/2006) und insgesamt mehrere 10000 Patientinnen umfassen, unterstreichen die Bedeutung der adjuvanten Systemtherapie für die Verhinderung von Rezidiven und Todesfällen.

Indikation

prädiktive Faktoren

neoadjuvante Therapeutika

adjuvante Systemtherapie

Ergebnisse adjuvanter Systemtherapie

Die neuesten Ergebnisse der Metaanalysen lassen sich kurz zusammenfassen:

- Eine endokrine Therapie mit Tamoxifen über ca. 5 Jahre reduziert bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren signifikant das Risiko für Rückfälle (ca. 13% absolute Risikoreduktion nach 15 Jahren) und Todesfälle (ca. 9% nach 15 Jahren).
- Bei östrogenrezeptorarmen (negative bzw. Färbung von weniger als 10% der Tumorzellen) Tumoren konnte unabhängig von der Ausprägung des Progesteronrezeptors kein signifikanter Vorteil gefunden werden.
- Eine Polychemotherapie mit CMF bei östrogenrezeptorarmen Tumoren reduziert ebenfalls Rückfallrisiko und Sterblichkeit. Bei Frauen unter 50 Jahren bewirkt die adjuvante Chemotherapie eine absolute Verringerung der Sterblichkeit um bis zu 8% nach 10 Jahren, bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren etwa 6%.
- Bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen lässt sich eine ähnliche Verringerung des Rezidivrisikos beobachten, die jedoch im absoluten Vorteil geringer ausgeprägt ist.
- Der Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Therapie verringert die Brustkrebsmortalität gegenüber CMF noch einmal um 6% (bei ER-armen/negativen Tumoren) bzw. 4% (bei ER-positiven Tumoren) ohne einen signifikanten Anstieg der Nicht-Brustkrebsmortalität.
- Taxanhaltige Therapie führt zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos und der Mortalität um 4%.

Die Indikationen zur adjuvanten Systemtherapie haben sich im Laufe der Zeit stetig erweitert, sodaß derzeit praktisch jede Frau mit einem primären, nicht metastasierten invasiven Mammakarzinom eine Indikation für eine adjuvante systemische Therapie in der einen oder anderen Form besteht.

Grundlagen nach St. Gallen 2009

Grundlagen der adjuvanten Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2009

Definition der Hormonempfindlichkeit

Die Hormonempfindlichkeit gilt als gegeben, wenn entweder der Östrogenrezeptor (ER) oder der Progesteronrezeptor (PR) immunhistochemisch in mindestens 10% der Zellen nachweisbar ist. Der Stellenwert des Progesteronrezeptors als prädiktiver Faktor für die Empfindlichkeit eines Mammakarzinoms für die endokrine Therapie ist dabei weiter umstritten.

Eindeutig hormonunempfindlich ist ein Tumor, wenn beide Rezeptoren (ER+PR) komplett negativ sind.

Umstritten ist, ob HER-2/neu überexprimierte, rezeptorpositive Tumoren auch als fraglich endokrin sensibel gelten sollten.

Risikodefinitionen

Die Risikogruppeneinteilung nach St. Gallen ist hinsichtlich der Niedrigrisiko-Gruppe und der Abgrenzung zwischen intermediärem und hohem Risiko nicht unumstritten.

Klinikopathologische Gegebenheiten	Relative Indikation zur Chemotherapie und nachfolgenden endokrinen Therapie	Relative Indikation zur alleinigen endokrinen Therapie
Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus	geringe Positivität für ER und PR	hohe Positivität für ER und PR
Histologischer Malignitätsgrad	Grad III	Grad I
Proliferationsindex (z.B. Ki67)	hoch (Ki67 > 30%)	niedrig (Ki67 < 15%)
Lymphknotenstatus	nodalpositiv	nodalnegativ
PVI – peritumorale vaskuläre Infiltration (V1, L1)	extensive PVI	keine PVI
Tumorgroße (pT)	> 5 cm	≤ 2 cm
Wunsch des Patienten	alle Möglichkeiten wahrnehmen	Vermeidung von chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen
Optional: Multigen Assay (Mammaprint®, Oncotype DX®)	High Score	Low Score

Risikoklassifikation adaptiert nach St. Gallen 2009:

7.3 Adjuvante endokrine Therapie

Eine adjuvante endokrine Therapie ist unabhängig vom Menopausenstatus und einer eventuell geplanten Chemotherapie grundsätzlich dann indiziert, wenn der Steroidhormonrezeptorstatus positiv ist. Bei hormonrezeptornegativen Tumoren (ER und PR negativ) ist keine adjuvante endokrine Therapie indiziert. Um eine Wirkungsabschwächung zu vermeiden, soll die endokrine Therapie sequentiell nach der adjuvanten Chemotherapie gegeben werden. Die Art der adjuvanten endokrinen Therapie ist vom Menopausenstatus abhängig. Vor allem der Einsatz von Aromataseinhibitoren stellt wegen deren Wirkmechanismus einen höheren Anspruch an die korrekte Festlegung des Menopausenstatus. Eine Amenorrhoe von mehr als 12 Monaten bzw. eine Bestimmung von Estradiol zusammen mit LH und FSH können den Menopausenstatus in den meisten Fällen eindeutig definieren.

postmenopausale Patientin

7.3.1 Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

Heute sollten alle rezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen in Abhängigkeit ihres Risikoprofils einen Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol, Exemestane) im Rahmen der adjuvanten Therapie erhalten. Für den adjuvanten Einsatz von Aromataseinhibitoren gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten:

1. Primär adjuvant (upfront): Einsatz von Aromataseinhibitoren als Alternative zur 5-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie.
2. Sequenztherapie/Switchtherapie: Einsatz von Aromataseinhibitoren im Anschluß an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie nach 2 - 3 Jahren, bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren
3. Erweiterte adjuvante Therapie (EAT): Anwendung von Aromataseinhibitoren nach adjuvanter Tamoxifentherapie von 5 Jahren bei rückfallfreien Patientinnen

Die theoretisch mögliche Kombination von Tamoxifen mit einem Aromatasehemmer hat sich nicht bewährt und wird nicht empfohlen.

Die derzeit empfohlene Therapiedauer mit einem Aromataseinhibitor wird mit 5 Jahren angegeben. Aufgrund der laufenden Studien ist jedoch zukünftig mit einer Verlängerung dieser Therapie zu rechnen.

prämenopausale Patientin

7.3.2 Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

Bei prämenopausalen Patientinnen ist neben der Chemotherapie und der endokrinen Therapie mit Tamoxifen die Ovarablation ein bewährtes Therapiekonzept. Jede der drei Therapien hat als Einzelmaßnahme eine gute Effektivität. Die Frage der optimalen Kombination ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Für die Ovarablation ergab sich in der EBCTGG-Metaanalyse nach 15 Jahren ein absoluter, signifikanter Nutzen von 4% in der Rückfallrate und 3% im Überleben. Man darf vermuten, dass bei den prämenopausalen Frauen ein wesentlicher Anteil der Wirkung einer Chemotherapie durch eine permanente oder passagere chemotherapiebedingte Ovarsuppression verursacht wird. Offensichtlich scheint es so zu sein, daß besonders Frauen unter 40 Jahren von einer ovariellen Suppression (chirurgisch oder medikamentös) zu profitieren scheinen. Dies kann eventuell durch eine niedrige Rate der permanenten Amenorrhöen nach Chemotherapie bei jüngeren Frauen erklärt werden.

Derzeitige Empfehlung der endokrinen Therapie in der Prämenopause

- medikamentöse ovarielle Suppression mit GnRH-Analoga (z.B. Goserelin) insbesondere bei Frauen, welche nach Chemotherapie keine permanente

Amenorrhoe erreichen bzw. chirurgische Ovarablation

- Dauer der medikamentösen ovariellen Suppression: 3 - 5 Jahre
- Tamoxifen 20 mg über 5 Jahre
- Nach den Daten der ABCSG-12 Studie wird der prämenopausalen Patientin parallel zur endokrinen Therapie die 6-monatliche Gabe von Zoledronsäure 4 mg empfohlen. Damit kann die Knochedichte erhalten werden und es kommt zusätzlich zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens.
- Aromataseinhibitoren können derzeit nicht empfohlen werden
- Aufgrund von unklarer Datenlage ist eine Genotypisierung von CYP2D6 derzeit nicht empfohlen.

7.4 Adjuvante Chemotherapie

Der optimale Beginn einer adjuvanten Chemotherapie ist innerhalb der ersten 4 - 6 Wochen nach der Operation, eine Verzögerung über 12 Wochen hinaus sollte vermieden werden um keinen Wirkungsverlust in Kauf zu nehmen. Die Einhaltung der geplanten Dosis ist ebenfalls wichtig, um die volle Wirksamkeit zu erhalten. Um dieses Zeitfenster einzuhalten, Dosiskompromissen vorzubeugen und Dosisdichte und Dosisintensität konstant zu halten, sollte die Strahlentherapie erst nach vollständig abgeschlossener Chemotherapie begonnen werden

Derzeitiger Standard der adjuvanten Chemotherapie

Derzeit gelten bei **nodalpositiven Mammakarzinom-Patientinnen** aufgrund der übereinstimmenden Datenlage anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapien als Standardempfehlung, wenn eine Chemotherapie indiziert wird, unabhängig von der Biologie des Tumors. Dies ist der momentane Endpunkt einer Entwicklung, die von der klassischen CMF-Therapie über anthrazyklinhaltige Zwei- und Dreifachkombination geführt hat. Seit der Publikation der ersten Studie zum Vergleich einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie gegenüber einer taxanfreien Therapie, sind zwischenzeitlich insgesamt 14 Studien mit Patientenzahlen über mindestens 900 mit einer vergleichbaren Fragestellung publiziert worden. Vor allem Frauen mit ausgedehntem Lymphknotenbefall und Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor Status profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie. Die Auswahl der Schemata ist nicht endgültig geklärt.

- *Nach derzeitigem Stand der Publikationen scheinen die FEC × 3-Doc × 3 (PACS-01) und DocAC („TAC“, BCIRG 006) die effektivsten Therapie-schemata zu sein.*
- *Die Sequenz 4 Zyklen AC/EC gefolgt von Taxanen („Henderson-like“)*

aktuelle Standards
bei nodalpositiven
Patienten

Derzeit verfügbare Chemotherapieschemata für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)	Zyklen	Indikation	häufige Nebenwirkungen
1. Schemata der ersten Wahl					
FEC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid	500 100 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	N0 (N+)	febrile Neutropenie ca. 3% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2%
FEC-DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Docetaxel	500 100 500 100	3 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N+	wie FEC (s.o)
TEC	Docetaxel Epirubicin Cyclophosphamid	75 90 500	6 Zyklen alle 3 Wochen	N+	febrile Neutropenie ca. 24% (!!) Stomatitis ca. 7% Kardiotoxizität ca. 2%
EC-T	Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Paclitaxel	90 600 80	4 Zyklen alle 3 Wochen 12 Zyklen wöchentlich	N+	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2% zusätzlich bei Taxol: allerg. Reaktionen ca. 6% Neuropathie II – IV° 27%
EC-D	Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Docetaxel	90 600 100	4 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N+	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 5% Kardiotoxizität < 2% zusätzlich bei Taxotere: Ödeme ca. 5%
2. Schemata der 2. Wahl; KI bei obigen Schemata; bei N0-Fällen					
EC	Epirubicin Cyclophosphamid	90 600	4 Zyklen alle 3 Wochen	N0	febrile Neutropenie 1 - 2% Stomatitis ca. 4% Kardiotoxizität < 2%
TC	Docetaxel Cyclophosphamid	75 600	3 Zyklen alle 3 Wochen	N+ N0	febrile Neutropenie 5%
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	500 - 600 40 d1+8 600 d1+8	3 Zyklen alle 3 Wochen	N0	febrile Neutropenie 1 - 2%
E(C)-CMF	Epirubicin (Cyclophosphamid) <i>danach</i> Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	90 (600) 500 - 600 40 d1+8 600 d1+8	4 Zyklen alle 3 Wochen 3 Zyklen alle 3 Wochen	N0 N+	

scheint nach den Daten der kanadischen MA-21 ebenfalls besser zu sein als 4 Zyklen AC

- *Epirubicin sollte mindestens mit einer Dosierung von 30 mg/m² pro Woche und Doxorubicin mit mindestens 20 mg/m² pro Woche gegeben werden. FAC wird 3-wöchentlich appliziert mit 60 mg/m² Doxorubicin, FEC wird entweder in der französischen Version (3-wöchentlich, 100 mg/m² Epirubicin analog oder in der kanadischen Version (4-wöchentlich, 60 mg/m² Epirubicin Tag 1 und 8, analog.*
- *Paclitaxel sollte nur in der wöchentlichen Gabe und Docetaxel nur in der 3-wöchentlichen Dosierung verabreicht werden*

Bei der **nodalnegativen Patientin** ist die Datenlage schwächer und uneinheitlicher, dennoch konnte keine in der Patientinnengruppe durchgeführte Studie eine schlechtere Prognose bei taxanhaltiger Therapie zeigen. Allerdings besteht in dieser Patientengruppe derzeit immer noch eine Konkurrenz von taxanfreier (v.a. FAC oder FEC) und taxanhaltiger Therapie (z.B. FEC-Docetaxel, TAC oder EC-Paclitaxel weekly). Die Verwendung von Taxanen sollte unter Berücksichtigung der Risiko/Nutzen Abwägung erfolgen. Bei Taxanen stehen die potenziell bessere Wirksamkeit und die geringere Kardiotoxizität durch niedrigere Anthrazyklin-Dosis in den meisten Schemata den neurologischen, kutanen und hämatologischen Nebenwirkungen gegenüber. Seitens der Tumorbiologie findet sich derzeit kein plausibles Argument, das für eine unterschiedliche Wirksamkeit der Taxane bei nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen sprechen würde.

- Bei negativen Lymphknoten ist eine alleinige Anthrazyklinhaltige Therapie zulässig (z.B. FEC), allerdings kann eine zusätzliche Taxangabe im Einzelfall durchaus von Vorteil sein (z.B. FEC-Docetaxel)

7.5 Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

Der monoklonale humanisierte Antikörper Trastuzumab hat sich bei Frauen mit metastasierter Erkrankung und HER-2/neu Überexpression ausgezeichnet bewährt, sodass sein Einsatz im Rahmen von adjuvanten Studien der nächste Schritt war. Es wurden zwei große internationale und zwei US-amerikanische Zulassungsstudien neben kleineren Studien initiiert, die den adjuvanten Stellenwert einer Trastuzumab-Therapie bei Frauen mit HER-2/neu Überexpression (HER-2 3+ oder HER2 2+/FISH positiv) untersuchten.

**aktuelle Standards
bei nodalnegativen
Patienten**

Therapieempfehlung

drei alternative Therapiestrategien

Therapieempfehlungen

Basierend auf den Studienergebnissen der US-amerikanischen Studien und der HERA-Studie ist die adjuvante Trastuzumab-Therapie seit dem Jahr 2006 zugelassen.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die adjuvante 1-jährige Trastuzumab-Therapie nach primär systemischer oder adjuvanter Chemotherapie beim HER-2/neu-positiven Mammakarzinom (HER-2 3+ oder HER2 2+/FISH positiv) Standard. Die Indikationsstellung sollte unabhängig vom Nodalstatus oder Alter der Patientin erfolgen, vorausgesetzt es besteht keine Kontraindikation zur geplanten Therapie.

Als Therapiestrategie bieten sich momentan drei Alternativen an:

- Eine sequentielle EC-Taxan (Paclitaxel/Docetaxel)-Therapie mit Beginn einer einjährigen Trastuzumab-Therapie bei Start der Taxan-Therapie (analog den US-amerikanischen Studien und BCIRG 006)
- Eine 1-jährige Trastuzumab-Therapie nach Abschluß der Standardchemotherapie (analog HERA-Studie) z.B. einer FEC Therapie
- 6 Zyklen der Kombination Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab, danach Weiterführung der Trastuzumab Therapie für insgesamt 1 Jahr

Die adjuvante Trastuzumab-Therapie kann wöchentlich (loading dose 4 mg/kg KG, dann Erhaltungsdosis 2 mg/kg KG q7) oder 3-wöchentlich (loading dose 8 mg/kg KG, dann Erhaltungsdosis 6 mg/kg KG q21) erfolgen

Die adjuvante Trastuzumab-Gabe hat sich in den Zulassungsstudien als gut verträglich erwiesen. Aufgrund der potenziellen Kardiotoxizität, gerade in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Anthrazyklin-Therapie, sollte die Herzfunktion klinisch (Symptomatik, Gewicht, Herzfrequenz usw.) und apparativ engmaschig überwacht werden: Vor der Trastuzumab-Gabe sowie in 3-monatlichen Intervallen wird die LVEF (linksventrikuläre Auswurfsfraktion) mittels Echokardiographie oder alternativ, falls die Echokardiographie nicht durchführbar ist, mittels der nuklearmedizinischen MUGA-Scan Methode (**M**ultiple **G**ated **A**cquisition scan) empfohlen.

7.6 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten

Aufgrund der derzeit noch fehlenden Zulassung muss eine Therapieempfehlung zur adjuvanten Bisphosphonat-Gabe derzeit zurückhaltend sein. Die zunehmend eindeutigere Datenlage zur adjuvanten Bisphosphonat-Therapie hat jedoch schon mehrere wissenschaftliche Gesellschaften dazu bewegt, die adjuvante Bisphosphonattherapie in ihre Leitlinien aufzunehmen. Insbesondere die Ergebnisse der österreichischen ABCSG-12 Studie hat zu einem Umdenkprozess diesbezüglich geführt. Die Kombination von GnRH mit Tamoxifen bzw. mit Anastrozol ist bei jungen Frauen mit einem substantiellen Knochendichteverlust verbunden. In einem Knochen-Subprotokoll der Studie zeigte sich, dass dieser Knochendichteverlust durch eine halbjährliche i.v. Gabe von Zoledronsäure 4 mg verhindert werden kann. Bei der Auswertung des rezidivfreien Überlebens wurde bei den mit Zoledronat behandelten Patientinnen eine signifikant niedrigere Rezidivquote festgestellt. Der Unterschied im Bezug auf Rezidiv besteht dabei nicht nur bei den Knochemetastasen, sondern auch bei anderen Metastasen und Lokalrezidiven. Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus der Zo-Fast-Studie bei postmenopausalen Patientinnen berichtet. Solange keine offizielle Zulassung für Zoledronsäure als adjuvante Therapie besteht, sollte wie folgt vorgegangen werden:

- Patientinnen sollten über die Datenlage zur Bisphosphonat-Therapie informiert werden, da die beobachteten Unterschiede durchaus dem zu erwartenden Effekt einer Chemotherapie – zumindest in manchen Patientengruppen (ER+, PR+, geringes bis mittleres Risiko) – gleichkommen
- Solange keine Zulassung erteilt ist, sollten die Patientinnen aufgeklärt werden, dass kein eindeutiger Rechtsanspruch gegenüber dem Kostenträger auf Gegenfinanzierung besteht, aber, dass eine Kostenübernahme für einen gerechtfertigten off-label use angestrebt werden kann
- Von den Autoren dieser Leitlinie wird die adjuvante Therapie mit Zoledronsäure bei prämenopausalen Frauen unter endokriner Therapie eindeutig befürwortet. Ebenso erscheint eine 6-monatliche Gabe von Zoledronsäure 4 mg bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromataseinhibitoren vertretbar.

adjuvante
Bisphosphonatgabe

empfohlene
Vorgangsweise

8 Strahlentherapie

Brusterhaltung

8.1 Radiatio nach Brusterhaltung

Nach brusterhaltender Operation ist eine Strahlenbehandlung beim DCIS indiziert, da die Nachbestrahlung das Rezidivrisiko signifikant senkt. Damit werden unabhängig vom Alter sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert.

Eine Indikation zur Nachbestrahlung besteht auch bei histopathologischer Vollremission nach neoadjuvanter systemischer Therapie (ypT0).

Durchführung der Strahlentherapie nach BET

Das Zielvolumen beinhaltet die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand. Die Dosis der Homogenbestrahlung beträgt 50 - 56 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche).

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) ist nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion in jeder Altersgruppe indiziert und auch nach Homogenbestrahlung bis 50 Gy, wobei der Vorteil für Patientinnen > 60a gering ist.

Teilbrustbestrahlung

Die Teilbrustbestrahlung ohne vorherige homogene Bestrahlung der gesamten Brust ist noch immer experimentell.

Mastektomie

8.2 Radiatio nach Mastektomie

Eine postoperative Strahlenbehandlung ist nach Mastektomie indiziert:

- bei T3/T4 Karzinomen
- nach R1/R2-Resektion bei fehlender Möglichkeit zur Nachresektion
- bei Lymphknotenbefall (ab einem befallenen Lymphknoten, nicht jedoch bei Mikrometastasen pN1mic und bei Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknoten pN0(i+))
- nach neoadjuvanter systemischer Therapie richtet sich die Indikation nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom histopathologischen Ansprechen. Bei fehlender Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie muss aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Lymphknotenstatus von Lymphknotenbefall ausgegangen und entsprechend therapiert werden.

Durchführung der Strahlentherapie nach Mastektomie

Das Zielvolumen beinhaltet die an die ehemalige Brust angrenzende Thoraxwand. Die Dosis der Homogenbestrahlung beträgt 50 Gy in konven-

tioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche).

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) ist nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion in jeder Altersgruppe indiziert.

8.3 Radiatio bei axillärem Lymphknotenbefall

Nach neoadjuvanter systemischer Therapie richtet sich die Indikation nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie unabhängig vom histopathologischen Ansprechen. Bei fehlender Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie muss aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Lymphknotenstatus von Lymphknotenbefall ausgegangen und entsprechend therapiert werden.

8.3.1 Strahlentherapie der Axilla

Eine Strahlenbehandlung der Axilla ist nur bei manifestem Tumor indiziert, bei

- Resttumor nach Axilladisektion
- eindeutigem klinischen Befall ohne Axilladisektion
- positivem Sentinel node bei fehlender oder inkompletter Axilladisektion

8.3.2 Strahlentherapie der paraklavikulären Lymphabflusswege

Eine Strahlenbehandlung der paraklavikulären Lymphabflusswege ist indiziert

- ab einem befallenen Lymphknoten (nicht jedoch bei Mikrometastasen pN1mic und bei Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknoten pN0(i+))
- bei Befall des Level III der Axilla
- bei Indikation zur Bestrahlung der Axilla

8.3.3 Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion

Eine Strahlenbehandlung der Mammaria-interna-Lymphabflussregion ist vor allem indiziert, bei großem Primärtumor, bei medialem oder zentralem Tumorsitz und bei eindeutigem klinischen Befall

- ab einem befallenen Lymphknoten (nicht jedoch bei Mikrometastasen pN1mic und bei Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknoten pN0(i+))

axillärer
Lymphknotenbefall

Axilla

paraklavikulär

Mammaria Interna

duktales
Carcinoma in situ

lokal fortgeschrittenes
Stadium

Multiple Hirnmetastasen

1-3 Hirnmetastasen

Meningeosis
carcinomatosa

8.4 Radiatio des duktales Carcinoma in situ

Nach brusterhaltender Operation ist eine postoperative Strahlentherapie beim DCIS indiziert, da sie die Rate an invasiven und nicht-invasiven Lokalrezidiven senkt.

Nach Mastektomie ist eine postoperative Strahlentherapie nur nach R1-Resektion und fehlender Möglichkeit zur Nachresektion indiziert.

8.5 Palliative Radiatio

8.5.1 Radiatio im lokal fortgeschrittenen Stadium

Die Radiotherapie als einzige Therapie oder in Kombination mit einer systemischen Therapie ist eine Behandlungsoption für primär fortgeschrittene Tumoren.

Beim Lokalrezidiv ist eine Radiatio sinnvoll, wenn die Entfernung nicht im Gesunden erfolgte (R1-2), wenn das Rezidiv inoperabel oder die Patientin strahlentherapienaiv ist.

8.5.2 Radiatio im metastasierten Stadium

ZNS-Metastasen

Ganzhirn

Die Ganzhirnbestrahlung ist bei multiplen Metastasen ($n > 3$ und/oder > 3 cm) indiziert. Zur Behandlung/Prophylaxe eines perifokalen Ödems ist eine Steroidmedikation angezeigt.

Stereotaktische Bestrahlung von 1 - 3 Hirnmetastasen

Eine stereotaktische/radiochirurgische Bestrahlung ist bei Vorliegen von 1 - 3 Hirnmetastasen bis zu einer Größe von maximal 3 cm indiziert. Die operative Entfernung von Hirnmetastasen ist nur noch bei akuter Symptomatik indiziert.

Meningeosis carcinomatosa

Bei Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa ist nach Abklärung durch MRT (Cerebrum und gesamte Neuroachse) eine Radiotherapie des Ganzschädels und etwaiger Herde im Myelon indiziert. Im MRT wird auch die Möglichkeit einer intrathekalen Chemotherapie abgeklärt, die jedoch mit der Strahlentherapie koordiniert werden muss. Die Liquorpunktion ist trotz begrenzter Sensitivität anzustreben, um neben der zytologischen Diagnostik eine Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung zu erhalten. Ein Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa muss frühzeitig abgeklärt und die Patientin ehestmöglich einer Therapie zugeführt werden, da nur dann die Rückbildung

der neurologischen Symptomatik möglich ist.

Knochenmetastasen

Die Radiotherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen empfohlen.

Indikationen:

- Lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (alternativ: Operation)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkung, besonders bei neurologischer Symptomatik (Notfall: Rückenmarkskompression – alternativ: Operation)
- Postoperativ nach operativer Therapie, wenn nicht vollständig resezierende Verfahren angewendet wurden

Stereotaktische Bestrahlung solitärer Lungenmetastasen

Als schonende Alternative zur Operation steht die extrakranielle stereotaktische Strahlentherapie zur Verfügung, die sich durch eine hohe lokale Kontrollrate von über 90% und eine geringe Nebenwirkungsrate von unter 10% auszeichnet. Im Allgemeinen ist eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch diese Therapie nicht zu erwarten.

Stereotaktische Bestrahlung solitärer Lebermetastasen

Die perkutane stereotaktische Bestrahlung bietet bei solitären Lebermetastasen eine Alternative zur Radiofrequenzablation und operativen Entfernung.

Hautmetastasen und Weichteilmetastasen

Die Strahlenbehandlung von Haut- und Weichteilmetastasen ist als Nachbehandlung (nach in sano Resektion), nach non in-sano Resektion (R1-2) sowie als alleinige Therapie möglich.

Knochenmetastase

solitäre Lungenmetastase

solitäre Lebermetastase

Haut-/Weichteil- metastase

9 Palliative Therapie des Mammakarzinoms

**günstiger
Krankheitsverlauf**

9.1 Allgemeine Prinzipien

Liegen Fernmetastasen vor, ist eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Die Aggressivität des Krankheitsverlaufes kann durch prognostische und prädiktive Faktoren abgeschätzt werden. Ein günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden wenn:

- Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und/oder Haut und/oder Weichteile betreffen.
- Patientinnen, deren Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus, einen günstigen Differenzierungsgrad (G1 oder G2) sowie einen negativen HER-2-Status aufwiesen
- das Rezidiv > 2 Jahre nach Erstdiagnose auftritt
- keine visceralen Metastasen vorliegen

Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.

Ziel der Behandlung von Fernmetastasen ist die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Die Patientin ist über die Therapie aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen.

9.2 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

9.2.1 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus.

Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, deren Metastasen Knochen oder Weichteile betreffen, oder auch Patientinnen mit wenigen asymptomatischen viszerale Metastasen profitieren von einer endokrinen Therapie.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung

**Therapie der Wahl
bei positivem
Hormonrezeptorstatus**

aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie kann auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden. Nach alleiniger adjuvanter Gabe eines Aromatasehemmers oder des adjuvanten Einsatzes von Tamoxifen und eines Aromatasehemmers (Sequenz-, Switch- oder „extended“ Therapie“) gibt es für die weitere hormonelle Therapieabfolge im metastasierten Stadium keine ausreichenden Daten.

Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

Erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers der dritten Generation. Sowohl Anastrozol, Letrozol und Exemestane zeigten in randomisierten Studien eine Überlegenheit gegenüber Tamoxifen. Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach antihormoneller Vorbehandlung der Einsatz von Fulvestrant, Tamoxifen, Gestagenen dar.

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl. In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar. Bei erneuter Progression oder Unverträglichkeit eines Aromatasehemmers stellt die Gabe von Fulvestrant eine Alternative dar. Bei weiterer Progression ist dann der Einsatz von Gestagenen gerechtfertigt.

9.2.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor negativem Tumor, hormonresistenter Erkrankung oder bei multipler viszeraler oder symptomatischer Metastasierung muß eine zytostatische Therapie in Betracht gezogen werden. Nach Beginn einer Chemotherapie sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle drei Monate erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progress (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen. Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.

postmenopausale
Patientin

prämenopausale
Patientin

Polychemotherapie versus Monochemotherapie

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden. Als Monotherapie können z.B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Taxane, alkylierende Substanzen, Antimetaboliten und Vinca-Alkaloide. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.

Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z.B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe existieren diesbezüglich jedoch keine Standardempfehlungen.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so sollten diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind. Dosisintensivierte und Hochdosis-Therapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt.

9.3 Zielgerichtete Therapien (targeted therapies)

HER-2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib)

Die Bestimmung des HER-2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER-2-Inhibitoren indiziert. Die Bestimmung kann am Primärtumor oder an einer neuen Biopsie (Metastase) durchgeführt werden. Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER-2/neu überexprimieren, verlängert Trastuzumab sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit. Für Lapatinib liegen derzeit noch keine entsprechenden Daten vor.

Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden. Eine Überwachung der Herzfunktion

HER-2-Inhibitoren

ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.

Lapatinib (ggf. in Kombination mit Capecitabine) ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar.

Alternativ kann als Chemotherapiefreie Behandlung Lapatinib+Trastuzumab kombiniert werden.

Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

Der primäre Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel verbessert beim

metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zur alleinigen Paclitaxel-Therapie das therapeutische Ansprechen (Response-Raten) und verlängert die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei späterem Einsatz ist der Therapieerfolg derzeit nicht belegt. Unter einer Bevacizumab-Therapie müssen insbesondere Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden. Bei Einsatz von Paclitaxel, Anthrazyklinen, Doxetaxel, Capecitabine, Gemcitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden.

9.4 Behandlung von Skelettmastasen

Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind:

Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortherapieinduzierte manifeste Osteoporose. Bei einer Hyperkalzämie infolge einer ossären Metastasierung sind Bisphosphonate die Therapie der ersten Wahl. Die Therapie mit Bisphosphonaten sollte nach Überwinden der hyperkalzämischen Krise fortgeführt werden.

Bisphosphonate sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung. Dadurch können das Auftreten neuer ossärer Läsionen und die Progression vorhandener Metastasen verzögert werden. Auch metastasenbedingte Knochenschmerzen lassen sich durch Bisphosphonate lindern. Bisphosphonate können auch bei einer tumortherapieinduzierten Osteoporose angewendet werden.

Bisphosphonate können in wenigen Fällen zur Entstehung von Kiefernekrosen führen. Der Pathomechanismus ist nicht geklärt. Vor Einleitung einer

Bevacizumab

Bisphosphonattherapie

Strahlentherapie, Chirurgie

Bisphosphonat-Therapie und unter der Behandlung ist deshalb die Zuziehung eines Zahnarztes oder Kieferorthopäden zur Verhinderung bzw. frühzeitigen Erkennung von Kiefernekrosen erforderlich. Bei einer Therapiedauer von über 2 Jahren steigt das Risiko einer Osteonekrose.

Neben der Bisphosphonatbehandlung von Skelettmetastasen sind immer auch strahlentherapeutische und operative Interventionen in Erwägung zu ziehen. Sie sind angezeigt zur Schmerzbehandlung, bei drohenden Frakturen und zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität.

10 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie können zu Therapie-
folgestörungen führen, die eine somatische bzw. psychosoziale Rehabilitation
erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter/statio-
närer Rehabilitation sowie weiterer sozialrechtlicher Ansprüche frühzeitig
informiert werden (siehe Palliativ Care-Leitlinie).

10.1 Physiotherapeutische Rehabilitation in der postoperativen, stationären Phase nach Brustoperation

Therapiedauer:

- vom ersten postoperativen Tag bis zur Entlassung

Therapieziel:

- Erhaltung der freien Armbeweglichkeit
- Versorgung mit Hilfsmitteln (Armkompressionsstrumpf, Prothesen, BHs,...)
- Versorgung mit Infomaterial (Übungsprogramm, Broschüre zur Prophylaxe
des Lymphödems,...)

Alle Patientinnen:

- aktive Bewegungstherapie im schmerzfreien Bereich
- Anleitung zum Selbstüben zu Hause (Übungsprogramm)
- evtl. Versorgung mit Post-OP-BH

Patientinnen mit Axilladisektion:

- zusätzlich zur Bewegungstherapie soll eine Aufklärung zum Thema Lymph-
ödem und dessen Prophylaxe erfolgen
- Versorgung mit Informationsmaterial, Übungsball und Armkompressions-
strumpf

Patientinnen mit Mastektomie:

Zusätzlich zur Bewegungstherapie, Versorgung mit Erstversorgungsprothese
plus BH und Rezept für die Silikonprothese plus BH

10.2 Physiotherapeutische Maßnahmen und Beratung während Strahlen und/oder Chemotherapie bzw. bei chronischen Beschwerden

Bei noch eingeschränkter Schulterfunktion ist Krankengymnastik, besonders Entspannungs- und Mobilisationstechniken, eventuell kombiniert Haltungsschulung, Dehnlagerung und Anleitung zum Selbstüben erforderlich. Persistierende Lymphödeme im betroffenen Arm, aber auch in der operierten und bestrahlten Brust können durch konsequente Lymphdrainagen deutlich gebessert werden. Sämtliche physiotherapeutische Maßnahmen sollten durch eine(n) spezialisierte(n) Physiotherapeuten(in) erfolgen.

11 Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie

11.1 Begriffsdefinition „Psychoonkologie“

Die Psychoonkologie umfasst zwei wesentliche Bereiche:

1. Die Auseinandersetzung mit psychischen Reaktionen der KrebspatientInnen in allen Krankheitsstadien und die Entwicklung von adäquaten Betreuungs- und Behandlungskonzepten, sodass die Krankheitsbewältigung unterstützt und die Lebensqualität verbessert wird, weiters das Erkennen und Behandeln psychischer Belastungsreaktionen bei Angehörigen sowie bei den Mitgliedern der Behandlungsteams.
2. Die Untersuchung von psychosozialen Einflüssen und gesundheitsrelevanten Verhaltensfaktoren auf das Krankheitsrisiko und die Prognose von Krebserkrankungen.

Psychosoziale Aspekte der Prävention, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation von Krebserkrankungen werden in der psychoonkologischen Behandlung und Betreuung sowie in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung berücksichtigt.

11.2 Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene interdisziplinäre Fachrichtung, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Behandlung der PatientInnen und deren Bezugspersonen umzusetzen.

Die Psychoonkologie ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.

Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Österreich Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen sind ÄrztInnen und PsychologInnen. Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft. Die psychoonkologische Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen sollte interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert werden. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) im Behandlungsteam integriert ist und in

**Psychoonkologie
integriert im
Gesamtkonzept
der onkologischen
Behandlung**

regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder interdisziplinären Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden.

- Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.
- Alle Patientinnen sollten frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.

11.3 Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen. Die Angehörigen sind in die psychoonkologische Betreuung mit einzubeziehen.

Die Mannigfaltigkeit und Komplexität möglicher psychischer Beeinträchtigungen bei einer Brustkrebserkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordern, dass der psychosoziale Behandlungsbedarf individuell festgestellt wird und eine psychoonkologische Fachkraft bei Bedarf einbezogen wird. Nur so kann auf die unterschiedlichen Problemlagen und Belastungen von Brustkrebs-Patientinnen adäquat eingegangen werden.

Themenbereiche psychoonkologischer Interventionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind:

- Angst, Depression, Belastungserleben
- Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status
- Körperbild
- Selbstkonzept
- soziale Beziehungen, Kommunikation
- Sexualität
- Fatigue
- Schmerzen
- Behandlungcompliance
- neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit)

Psychoonkologische Interventionen sind

- am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten
- sollten frühestmöglich angeboten werden
- validierte Messinstrumente können zur Bedarfsfeststellung hilfreich sein, z.B.
 - psychoonkologische Basisdokumentation
 - deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale
 - der Hornheider Fragebogen
 - PO-BEST (Psychoonkologie-Behandlungsbedarf-Screening-Tool oder
 - Distress-Thermometer

Psychoonkologische Interventionen bei Mammakarzinom-Patientinnen umfassen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung im Akutkrankenhaus, in der Rehabilitationsklinik und im weiteren Verlauf der Nachsorge oder palliativen Versorgung folgende Maßnahmen:

- supportive Einzelgespräche
- Krisenintervention
- Patientenschulung, psychoedukative Gruppenintervention
- symptomorientierte Verfahren (Entspannung, Imagination)
- neuropsychologisches Training
- künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie)
- Paar- und Familiengespräche, Sexualberatung
- Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge
- sozialrechtliche Beratung
- Sterbebegleitung

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, niedergelassene PsychoonkologInnen, Selbsthilfegruppen, Sozialberatung etc.).

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern auch die Lebensqualität für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen.

Für die Erfassung der Lebensqualität können neben dem Gespräch mit den BehandlerInnen auch strukturierte und standardisierte Fragebögen (wie bspw. der EORTC QIQ C30 oder FACTG) eingesetzt werden. Anhand dieser Fragebögen können die Befindlichkeit der Patientinnen in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive

**Behandlungs-
kontinuität**

Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluiert werden. Sie sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden. Mittlerweile liegen Studien zum Einsatz von Lebensqualitätsinstrumenten in der Routineversorgung vor.

Die Lebensqualität der Patientin sollte im Krankheitsverlauf regelmäßig beurteilt werden. Hilfreich hierbei können standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden.

11.4 Behandlungsbedarf und Indikationsstellung in der Psychoonkologie

Patientinnen mit Mammakarzinom sind durch Diagnose, Behandlung und Nachsorge einer Vielzahl von psychosozialen Belastungsfaktoren ausgesetzt. Zwischen 25 und 50% der Brustkrebspatientinnen zeigen behandlungsbedürftige psychische Auffälligkeiten, u.a. depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue, Schlafstörungen, Körperbildstörungen und Beeinträchtigungen in der Sexualität. Diese psychosozialen Belastungen sind mit einer Reihe negativer Auswirkungen verbunden, beispielsweise einer schlechteren Compliance, geringerer Behandlungszufriedenheit, einer eingeschränkten Krankheitsbewältigung und einer verminderten Lebensqualität. Unbehandelte psychische Auffälligkeiten können chronifizieren, zu länger andauernder Hospitalisierung und damit zu erhöhten Behandlungskosten führen. In Studien zu ökonomischen Auswirkungen psychoonkologischer Behandlungen finden sich klare Hinweise dafür, dass eine adäquate psychosoziale Versorgung onkologischer Patientinnen Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem mit sich bringt.

Im Rahmen der fachlichen Anforderungen an zertifizierten Brustzentren wird u.a. auch der Versorgungsbedarf bzw. die mindestens notwendige psychoonkologische Ressource mit mindestens 0,5 Stellen pro 150 Patientinnen festgelegt.

12 Literatur

Auf die Angabe von einzelnen Originalarbeiten wird verzichtet. Sämtliche Literaturangaben sind im Internet frei und gratis erhältlich und sowohl für Patientinnen und Ärzte einsehbar.

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

(<http://www.senologie.org/leitlinien.php>)

ACO ASSO (Österreichische Gesellschaft für onkologische Chirurgie)
Manual Mammakarzinom 2010

(<http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/mammaneu>)

Qualitätsstandards der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie

(<http://www.pathology.at>)

National Cancer Institute

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>)

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

(<http://www.oerg.at/qual-standard/pdf/bi-rad-deutsch.pdf>)

St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009

(<http://www.oncoconferences.ch/mm/Consensus2009.pdf>)

