

# Aktuelle Empfehlungen zum Mammakarzinom

## Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge

**Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ist eine neue Version der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom erschienen. Sie gibt aktuelle Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sowie zur Nachsorge. Neu ist auch die Früherkennung in die Leitlinie integriert.**

*Leitlinienprogramm Onkologie*

Gegenüber der Version von 2012 bietet die aktualisierte Leitlinie Anpassungen an die aktuelle Datenlage, mehr Umfang sowie neue Kapitel zu verschiedenen Themen und kommt so auf 448 Seiten in der Langfassung und immerhin 188 Seiten in der Kurzversion.

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien und -quellen und wegen des zunehmenden Bedürfnisses nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung kommt der Informationsvermittlung und der Aufklärung der Patientinnen heute eine wichtige Rolle zu. Zahlreiche Studien belegen inzwischen, wie gross die Bedeutung dieses Aspekts für den Krankheitsverlauf und das Erreichen der Behandlungsziele ist. Gemäss Expertenkonsens weist die Leitlinie darauf hin, dass explizit nachgefragt werden soll, ob die Patientin bei Erst- und weiteren Gesprächen die Anwesenheit von Partner, Angehörigen oder Patientenvertreterinnen wünscht. Wenn evidenzbasierte Gesundheitsinformationen vorliegen, sollen diese auch mit der Patientin geteilt werden.

### MERKSÄTZE

- ▶ Die Informationsvermittlung und die Aufklärung der Brustkrebspatientinnen sind für den Krankheitsverlauf und das Erreichen der Behandlungsziele von grosser Bedeutung.
- ▶ Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre beziehungsweise individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10-prozentigen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.
- ▶ Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden.
- ▶ Bei Brustkrebs bieten knochengerichtete Therapien mit Bisphosphonaten oder Denosumab wichtige Vorteile.
- ▶ Die Empfehlungen zur systemischen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs berücksichtigen auch die neueren medikamentösen Therapieoptionen.

### Diagnostik

Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr empfiehlt die Leitlinie das Mammografiescreening, rät aber von der Sonografie als einziger Früherkennungsuntersuchung ab. Eine erhöhte mammografische Dichte ist ein unabhängiger, moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Mammografische Dichte und Sensitivität korrelieren negativ miteinander. Ausserhalb der Hochrisikosituation erscheint derzeit die Sonografie als die für die Ergänzung der Mammografie geeignete Methode. Die Sonografie kann die dichteabhängige Sensitivität erhöhen, eine Mortalitätsreduktion hierdurch ist nicht belegt (Empfehlungsgrad [EG] B, Evidenzlevel [LoE] 3a). Die Leitlinie gibt auch detaillierte Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei familiärer und individueller Belastung inklusive genetischer Untersuchung. Sie befürwortet eine genetische Untersuchung, wenn eine familiäre beziehungsweise individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10-prozentigen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht (EG B). Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus sowie der Status von HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie (EG A, LoE 2a). Zusätzlich kann laut Expertenkonsens die Proliferationsrate durch immunhistochemischen Nachweis von Ki-67 bestimmt werden. Bei diesem neuen Prognosemarker sind jedoch noch viele Fragen offen, insbesondere liegt kein validierter Schwellenwert vor.

### Operation

Als generelle Empfehlung zur operativen Therapie hält die Leitlinie fest, dass bei allen nicht fortgeschrittenen Mammakarzinomen die In-sano-Resektion (R0-Status) die Therapiebasis bildet (EG A, LoE 1a). Bezüglich des Überlebens ist die brusterhaltende Therapie mit anschliessender Strahlenbehandlung der ganzen Brust der Mastektomie gleichwertig (LoE 1a). Gemäss Expertenkonsens sollen alle Patientinnen mit oder ohne vorausgegangene primäre Systemtherapie über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie und der Mastektomie mit der Option einer primären oder sekundären

Rekonstruktion aufgeklärt werden. Zur Axilladissektion gibt die Leitlinie detaillierte Kriterien an und charakterisiert Situationen, in denen auf sie verzichtet werden kann.

### Systemische adjuvante Therapie

Hierzu erklärt die Leitlinie: «Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, vor allem falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.»

Eine Chemotherapie sollte durchgeführt werden bei HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR-neg., Ki-67 hoch), bei triplenegativen Tumoren (ER- und PR-negativ, HER2-negativ) sowie bei Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall) (EG B, LoE 1a).

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts angesehen. Wenn postoperativ die gleiche adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden (Expertenkonsens). Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig, die neoadjuvante Therapie kann aber zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen (LoE 1a).

### Knochengerichtete Therapie

Eine knochengerichtete Therapie bietet bei Brustkrebs mehrere wichtige Vorteile. So dient sie der Therapie und der Prävention des durch die Krebstherapie hervorgerufenen Verlusts an Knochendichte und Struktur, trägt als adjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens bei und ist beim ossär metastasierten Brustkrebs eine Vorbeugung knochenbezogener Ereignisse. In diesen Anwendungsbereichen werden bei Brustkrebs Bisphosphonate und Denosumab eingesetzt. Der Expertenkonsens empfiehlt bei Patientinnen mit Risiko für einen Knochenverlust aufgrund von Anamnese oder Krebstherapie, vor Behandlungsbeginn eine Knochendichtemessung durchzuführen und allenfalls in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Zudem sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellationen zur Vermeidung einer krebstherapieinduzierten Osteoporose eine präventive Behandlung erwogen werden.

Eine Risikoreduktion für Frakturen im Rahmen einer endokrinen Therapie ist lediglich für Denosumab, jedoch derzeit nicht für Bisphosphonate eindeutig nachgewiesen (EG A, LoE 1).

Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (EG A, LoE 1). Für prämenopausale Patientinnen ohne Ovarsuppression ist derzeit eine Empfehlung zum adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab nicht möglich (EG 0,

LoE 1b). Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie soll wegen des Risikos von Kieferosteonekrosen eine Vorstellung bei einem Zahnarzt erfolgen (Expertenkonsens).

### Beeinflussung des Lebensstils

Auch die Patientinnen selbst können zum Verlauf ihrer Erkrankung Positives beisteuern. Die Leitlinie erwähnt, dass Patientinnen zu körperlicher Aktivität und (bei erhöhtem Body-Mass-Index [BMI]) zur Normalisierung des Körpergewichts motiviert werden sollen (EG A, LoE 2a/1a). Insbesondere wird empfohlen, körperliche Inaktivität zu vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung zu normaler Alltagsaktivität zurückzukehren (LoE 2a). Ausserdem gilt die Empfehlung, pro Woche 150 Minuten moderater oder 75 Minuten anstrengender körperlicher Aktivität zu erreichen (LoE 1a). Für Patientinnen unter Chemo- und Hormontherapie sind Krafttrainingsprogramme empfehlenswert (EG B, LoE 1b), auch gegen brustkrebsassoziierte chronische Müdigkeit können regelmässige Sporttherapie und körperliche Aktivität eingesetzt werden (EG B, LoE 1a).

### Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs und von Fernmetastasen

Die Früherkennung des isolierten lokalen beziehungsweise lokoregionalen Rezidivs hat einen positiven Einfluss auf das Überleben. Daher ist die regelmässige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit in der Nachsorge sehr wichtig. Heute werden solche Rezidive überwiegend mit kurativer und lediglich bei zirka 30 Prozent mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die Patientinnen sollten über die klinischen Zeichen eines Rezidivs aufgeklärt werden (EG B). Weitere diagnostische Methoden neben den im Rahmen der Nachsorge empfohlenen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden (EG B). Für die bildgebende Abklärung bei Rezidivverdacht sollen wie in der Diagnostik des primären Mammakarzinoms die Mammografie und die Sonografie eingesetzt werden (EG A).

Die Empfehlungen zur systemischen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs berücksichtigen auch neuere medikamentöse Therapieoptionen. Als erster Schritt einer endokrinen Behandlung bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschliesslich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgte. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht steroidaler Aromatasehemmer gegeben werden sollte, kann derzeit nicht erfolgen. Letrozol kann mit einem Inhibitor des Typs CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6) kombiniert werden (EG A, LoE 1a). Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar (Expertenkonsens). Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus (mTOR, mechanistic target of rapamycin) durchgeführt werden (Expertenkonsens). Kombinationstherapien konnten in Studien bislang eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber nicht des Gesamtüberlebens belegen. Bei Progression kann eine Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib erfolgen.

### Was neu ist in der 3. Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom?

- ▲ **Information und Aufklärung:** Empfehlungen wurden erweitert und an die Informationsbedürfnisse der Patientinnen angepasst (Kapitel 3.1).
- ▲ **Früherkennung:** Bis anhin bestand eine separate S3-Leitlinie, diese wurde in die S3-Leitlinie integriert. Spezielle Empfehlungen definieren das Vorgehen bei hoher Brustdichte und den Umgang mit speziellen Untersuchungsverfahren (z.B. Tomosynthese) (Kapitel 3.2).
- ▲ **Frauen mit erhöhter familiärer bzw. genetischer Belastung:** Empfehlungen berücksichtigen neue Daten und erwähnen explizite Handlungsmöglichkeiten (z.B. platinhaltige Systemtherapie, Beratungshilfen und Umgang mit dem erhöhten Lebenszeitrisko für weitere Malignome) (Kapitel 3.3).
- ▲ **Diagnostik:** Neben den konventionellen senologischen Untersuchungsverfahren gibt es neue Empfehlungen zum Staging. Bei Patientinnen mit hohem Rückfall- bzw. Metastasierungsrisiko wird jetzt explizit eine Computertomografische Untersuchung von Thorax und Abdomen empfohlen (Kapitel 4.2.3).
- ▲ **Operative Therapie:** Die aktuelle Version erwähnt modernere Operationsverfahren und das Vorgehen beim axillären Staging unter besonderer Berücksichtigung der zunehmend häufiger durchgeführten neoadjuvanten Therapien. Insgesamt soll mit den neuen Empfehlungen die Radikalität gesenkt werden, z.B. durch Verringerung des Sicherheitsabstands bei der Resektion des invasiven Karzinoms oder durch Verzicht auf die Axilla-dissektion unter definierten Bedingungen (Kapitel 4.4).
- ▲ **Pathomorphologische Untersuchung:** Auf die Hinzunahme neuerer Marker wie Ki-67 zu den konventionellen Prognosefaktoren und auf die Möglichkeit der Durchführung von Multigen-Assays in definierten Situationen wird hingewiesen (Kapitel 4.5).
- ▲ **Strahlentherapie:** Wie im operativen Bereich kommen zunehmend deeskalierende Strategien zum Einsatz. Besonders bei fortgeschrittenem Alter können Verfahren der Hypofraktionierung und der alleinigen Teilbrustbestrahlung mit der Patientin diskutiert werden (Kapitel 4.6).
- ▲ **Adjuvante endokrine Therapie:** Neu sind Hinweise auf die Möglichkeit der verlängerten Applikation (5–10 Jahre) und der Verabreichung von Chemotherapien (Kapitel 4.7).
- ▲ **Empfehlungen zu beeinflussbaren Lebensstilfaktoren:** Neu ist die Aufforderung, dass Patientinnen die körperliche Aktivität erhöhen und das Gewicht reduzieren sollen, um das Rückfallrisiko zu reduzieren und das subjektive Wohlbefinden zu erhöhen (Kapitel 4.7.7).
- ▲ **Lokalrezidive und metastasiertes Mammakarzinom:** Die aktualisierte Leitlinie gibt klare Empfehlungen. Beim Lokalrezidiv sollen beispielsweise neben der In-sano-Resektion auch Möglichkeiten der erneuten Strahlentherapie und der Reinduktion von Zystostatika geprüft werden (Kapitel 5.3).

Neben den bisherigen und jetzt aktualisierten Kapiteln sind die folgenden Kapitel neu hinzugekommen:

- ▲ Knochengerichtete Therapie (Kapitel 4.7.6.)
- ▲ Beeinflussbare Lebensstilfaktoren (Kapitel 4.7.7)
- ▲ Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit, Schwangerschaft nach Mammakarzinom, Fertilitätserhalt (Kapitel 7)
- ▲ Mammakarzinom der älteren Patientin (Kapitel 8)
- ▲ Mammakarzinom des Mannes (Kapitel 9)

Bei metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab und einem Taxan, in der Zweitlinientherapie eine Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin eingesetzt werden (EG B, LoE 1b).

### Spezielle Fragestellungen bei Brustkrebs

Die aktualisierte S3-Leitlinie widmet auch speziellen Aspekten des Mammakarzinoms einige Kapitel. So werden detaillierte Empfehlungen zum Brustkrebs in der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben, und die Experten diskutieren auch die Thematik des Fertilitätserhalts nach systemischen Therapien und der Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom.

Viele Brustkrebspatientinnen suchen auch in komplementären und/oder alternativen Behandlungsansätzen Hilfe. Alle Patientinnen sollten danach befragt werden und – so der Expertenkonsens – auf mögliche Risiken und gegebenenfalls auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden. Die Leitlinie bietet in Kapitel 6 auch eine umfangreiche Tabelle zu propagiertem Einsatz, möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen komplementärer Methoden. ▲

Halid Bas ▲



Quelle:  
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

### Mehr in unserem umfangreichen Online-Archiv

#### Die adjuvante endokrine Therapie bei Mammakarzinom

Wichtige neue Erkenntnisse der letzten Jahre haben zu einer Personalisierung der endokrinen Therapie abhängig von Alter, Tumorbiologie und -stadium geführt. Mit aktuellen Fragen rund um die adjuvante endokrine Therapie bei Mammakarzinom haben sich Dr. med. Konstantin Dedes und Prof. Dr. med. Daniel Fink, Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, im Rahmen eines Schwerpunktes «Neoplasien der Brust» der Schweizer Zeitschrift für Onkologie beschäftigt. In ihrem Übersichtsbeitrag finden Interessierte einen Überblick, welches Vorgehen heute bei prämenopausalen respektive postmenopausalen Patientinnen abhängig vom individuellen Risiko empfohlen wird. Mü ▲

Den Beitrag finden Sie in unserem Online-Archiv direkt via [www.rosenfluh.ch/qr/dedes\\_fink](http://www.rosenfluh.ch/qr/dedes_fink) oder über folgenden QR-Code

