

# **Interdisziplinäre Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Senologie (ÖGS)**

## **Prävention, Früherkennung und Behandlung des Mammakarzinoms der Frau**

Herausgegeben von: Österreichische Gesellschaft für Senologie  
Wiener Medizinische Akademie  
Alser Straße 4, A - 1090 Wien

Autoren: H. Concin, M. Gnant, T. Helbich, R. Jakesz, P. Konstantiniuk,  
E. Kubista, Ch. Marth, Ch. Menzel, A. Reiner-Concin,  
R. Reitsamer, F. Sedlmayer, M. Seifert, G. Steger, M. Stierer,  
Ch. Tausch, C. Wiltshcke

Die Autoren behalten sich redaktionelle Änderungen jederzeit vor

Redaktionell verantwortlich: Ch. Menzel

**Version: 2005/2006**

## Autoren

Prim. Dr. Hans Concin, Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LKH Bregenz

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

Univ.-Prof. Dr. Thomas Helbich, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Wien

Univ.-Prof. Dr. Raimund Jakesz, Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

Dr. Peter Konstantiniuk, Universitätsklinik für Chirurgie, LKH Graz

Univ.-Prof. Dr. Ernst Kubista, Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, LKH Innsbruck

-Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Menzel, Universitätsklinik für Spezielle Gynäkologie, Brustzentrum Salzburg, LKH Salzburg

Prim. Prof. Dr. Angelika Reiner-Concin, Pathologisch-bakteriologisches Institut Donauspital, SMZ Ost, Wien

P. D. Dr. Roland Reitsamer, Universitätsklinik für Spezielle Gynäkologie, Brustzentrum Salzburg, LKH Salzburg

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer, Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie, LKH Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Michael Seifert, Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Univ.-Doz. Dr. Günther Steger, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Wien

Univ.-Prof. Dr. Michael Stierer, Brustzentrum, Hanuschkrankenhaus, Wien

Dr. Christoph Tausch, Facharzt für Chirurgie, Linz

Univ.-Prof. Dr. Christoph Wiltschke, Klinische Abteilung, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Wien

# Themenbereiche

1. Prävention
2. Früherkennung
3. Präoperative Diagnostik
4. Operative Therapie (Brust und Axilla)
5. Wiederherstellende und plastische Chirurgie
6. Systemische adjuvante Therapie (Hormon- und Chemotherapie)
7. Pathohistologie
8. Strahlentherapie
9. Nachsorge

## 1. Prävention

Es gibt wissenschaftlich abgesicherte Daten und Hinweise dafür, dass Lebensweise und Lebensgewohnheiten das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, beeinflussen:

- Regelmäßige Bewegung und Sport senken das Brustkrebsrisiko
- Eine starke Gewichtszunahme erhöht das Brustkrebsrisiko
- Täglicher Alkoholkonsum erhöht in Abhängigkeit von der Menge das Brustkrebsrisiko
- Eine kombinierte Hormonersatztherapie führt zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Der Einfluss anderer Formen der Hormonersatztherapie ist derzeit noch nicht geklärt
- Frühe Menarche, späte Menopause führen zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos
- Stillperiode und Schwangerschaft führen zu einer Verminderung des Brustkrebsrisikos
- Etwa 5 % aller Mammakarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Disposition. Frauen mit Keimbahn-Mutationen in einem der prädisponierenden Gene haben ein hohes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken
- Frauen, die ein deutlich erhöhtes familiäres Brustkrebsrisiko haben, sollten an der genetischen Beratung oder einer für das familiäre Mammakarzinom spezialisierten Einheit zugewiesen werden.
- Eine medikamentöse Prävention ist derzeit Gegenstand internationaler Studien

## 2. Früherkennung

### 2.1. Mammographie-Screening

#### 2.1.1. Ziele

Das systematische flächendeckende Mammographie-Screening ist eine präventive Maßnahme, die im Rahmen von Public-Health-Programmen einer breiten Bevölkerungsgruppe zugute kommt. Primäre Zielsetzungen einer flächendeckenden, qualitativ hochwertigen Früherkennung von Brustkrebs in Österreich sind

- die Früherkennung von Karzinomen in einem nichtinvasiven bzw. frühinvasiven metastasenfremden Stadium (Durchmesser < 2 cm)
- die Senkung der Brustkrebssterblichkeit von 30 bis 35 % und
- die Verbesserung der von Brustkrebs betroffenen Frauen durch optimale Therapieverfahren

#### 2.1.2. Qualitätssicherung

Vorgaben für das umfassende, interdisziplinäre, qualitätsgesicherte Früherkennungsprogramm liefern die europäischen Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung (European Kommission 2001). Diese Qualitätsstandards sind 2003 von der EU Kommission als „gutes Beispiel für das Best-Practice-Konzept“ in der Brustkrebs-Früherkennung bezeichnet worden.

Von der Einladung bis zur postoperativen interdisziplinären Konferenz sind die „European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening“ (Third Edition 2001) einzuhalten.

#### 2.1.3. Qualitätsmanagement

Das Qualitätsmanagement der EU-Leitlinien umfasst folgende Punkte:

- Das Mammographie-Screening muss in eigenen Zentren stattfinden
- Einladung von „gesunden“ Frauen der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre
- Einhalten zweijähriger Untersuchungsintervalle
- Angestrebte Teilnehmerate 70 bis 75%
- Einsatz neuer Mammographiegeräte und kontinuierliche technische Qualitätssicherung
- Erstellung der Mammographie unter standardisierten, möglichst identen Bedingungen
- Doppelbefundung durch 2 geschulte Radiologen
- Spezielle Aus- und Fortbildung von Radiologen und RTA in europäischen Referenzzentren
- (Stufenkonzept)
- Begutachtung von mindestens 5000 Aufnahmen/Jahr
- Zusammenarbeit in interdisziplinären Teams (Radiologe, RTA, Pathologe, Gynäkologe, Chirurg, psychologisch-onkologische Krankenschwester, Medizinphysiker) und damit Sicherung der Qualität in Folgediagnostik, Therapie und Nachsorge
- Ergebnisdokumentation und Qualitätsmonitoring
- Aufbau eines flächendeckenden Brustkrebsregisters

- Vernetzung mit der Gruppe EUREF (European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services) und dem EBCN (European Breast Cancer Network)

#### 2.1.4. Leistungsindikatoren

##### Auszug aus den Leistungsindikatoren

Leistungsindikator	akzeptabler Wert	angestrebter Wert
Anteil der Frauen mit einer röntgenologisch akzeptablen Screening- Untersuchung	97%	>97%
Anteil der Frauen, die mit dem Screening zufrieden sind	97%	>97%
Anteil benigner Gewebeproben unter 30 g Gewicht (frisch)	90%	>90%
Anteil der Frauen, die sich einem Screening unterziehen	>70%	>75%
Anteil der Frauen, die sich aus technischen Gründen einer weiteren Untersuchung unterziehen müssen	<3%	<1%
Anteil der Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung eine zusätzliche bildgebende Untersuchung erforderlich ist, um Unklarheiten bei mammographischen Aufnahmen zu beseitigen	<5%	<1%
Anteil der Frauen, die zu einer weiteren Abklärung wiederbestellt werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	<7% <5%	<5% <3%
Anteil gescreenter Frauen, die nach der Abklärung vorzeitig wiederbestellt werden	<1%	0%
Brustkrebsentdeckungsrate, ausgedrückt als Vielfaches der ohne Screening zu erwartenden Brustkrebsinzidenzrate (IR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	3x IR 1.5x IR	>3xIR >1.5x IR
Anteil der Intervallkarzinome im Verhältnis zur ohne Screening zu erwartenden Brustkrebsinzidenz <ul style="list-style-type: none"> <li>• im ersten Jahr</li> <li>• im zweiten Jahr</li> </ul>	30% 50%	<30% <50%
Anteil der mammographisch entdeckten duktalem in situ Karzinome bezogen auf alle mammographisch entdeckten Karzinome	10%	10-20%
Anteil der mammographisch entdeckten Karzinome im Stadium II + <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	25% 20%	<25% <20%

Leistungsindikatoren	akzeptabler Wert	angestrebter Wert
Anteil der mammographisch entdeckten nodal negativen Karzinome <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	70% 75%	>70% >75%
Anteil der mammographisch entdeckten invasiven Karzinome bis 10 mm Größe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	=>20% =>25%	=>20% =>30%
Anteil der mammographisch entdeckten invasiven Karzinome bis 15 mm Größe	50%	>50%
Anteil der mammographisch entdeckten invasiven Karzinome bis 10 mm Größe, bei denen kein Gefrier-/Schnellschnitt durchgeführt wird	95%	>95%
Anteil der mammographisch entdeckten palpablen und nicht palpablen Karzinome, deren Malignität präoperativ diagnostiziert wird	>70%	>90%
Anteil nicht palpabler mammographisch auffälliger Läsionen, die bei der ersten Lokalisationsbiopsie erfolgreich entfernt wird	95%	>95%
Anteil der bildgeschützten Feinnadelpunktionen mit unzureichendem Ergebnis	<25%	<15%
Anteil der bildgeschützten Feinnadelpunktionen mit unzureichendem Ergebnis bei Läsionen, die sich in der Folge als maligne erweisen	<10%	-
Verhältnis benigner zu malignen Befunden bei offenen chirurgischen Biopsien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstscreening</li> <li>• Folgescreening</li> </ul>	=<1:1 =<1:1	=<0.5:1 =<0.2:1
Anteil der vor der Exzision in =<1 cm Abstand zu einer nicht palpablen Läsion angebrachten Drähte	90%	>90%
Anteil von Frauen mit einer präoperativen Krebsdiagnose, bei denen nach der ersten Operation keine weitere lokale Intervention aufgrund unvollständiger Exzision vorgenommen wird	90%	>90%
Anteil der wegen eines invasiven Karzinoms (inkl. Axillärdissektion) operierten Frauen, bei denen mindestens 10 Lymphknoten exzidiert werden	95%	>95%
Anteil der dukталen In situ Karzinome, bei denen keine Axillärdissektion vorgenommen wird	95%	>95%

Leistungsindikatoren	akzeptabler Wert	angestrebter Wert
Anteil der Frauen mit einer Wartezeit von 2 Wochen zwischen Screening-Untersuchung und Bekanntgabe des Ergebnisses der Screeninguntersuchung	90%	>90%
1 Woche zwischen Vorlage des Ergebnisses und möglicher Abklärung	90%	>90%
3 Wochen zwischen Entscheidung des Chirurgen zu einer Operation und frühestmöglichem Termin	90%	>90%

Hohe Qualitätsstandards gewährleisten eine hohe Detektion bei einer niedrigen Rate falsch positiver Befunde.

Eine Nutzen-Risikoabwägung unter Berücksichtigung der hohen Kosten rechtfertigt ein Mammographie-Screening nur bei Einhaltung obengenannter Qualitätsleitlinien.

### 2.1.5. Aufklärung der Ratsuchenden

Mit der schriftlichen Einladung erhält jede Probandin auch eine ausführliche Broschüre. Dabei wird das Procedere exakt beschrieben und potentielle Vor- und Nachteile offen diskutiert.

## 2.2. Außerhalb von Screening-Programmen

Bei dichter Brust und unklarem Befund ist die Sonographie der Brust zu empfehlen.

## 2.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

Alle Früherkennungsuntersuchungen bei jungen Frauen mit hohem familiären Brustkrebsrisiko sind nicht ausreichend validiert. Empfohlen werden die jährliche klinische Untersuchung sowie die jährliche Mammographie, die fünf Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten betroffenen Verwandten begonnen werden sollten. Alle anderen Untersuchungen zur Früherkennung in dieser Risikogruppe sollten im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Ob eine Chemoprävention mit Antiöstrogenen oder durch Östrogenentzug (GnRH-Analoga, Aromatasehemmer) bei Frauen mit deutlich erhöhtem Risiko für Brustkrebs diesen einen Benefit bringt, wird derzeit in internationalen randomisierten Studien untersucht.

Manche Frauen mit deutlich erhöhtem Brustkrebsrisiko entscheiden sich für eine bilaterale prophylaktische Mastektomie. Die subkutane Mastektomie bei dieser Indikation wird wegen des dabei zurückbleibenden Brustdrüsengewebes nicht empfohlen.

### 2.3.1. Gentestung

Bei ungefähr 20 % der Familien mit hohem Risiko für Brustkrebskrankungen kann die kausale Mutation gefunden werden. Der Gentest setzt umfassende Beratungsgespräche in einer erfahrenen klinischen Einheit voraus.

### 2.3.2. Brustkrebs bei Frauen mit einem autosomal-dominanten Erbgang

Trägt eine Frau eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen und entwickelt ein Mammakarzinom, so ist die Wahrscheinlichkeit eines kontralateralen Mammakarzinoms 64 %. Hier kann eine bilaterale Mastektomie mit der Patienten diskutiert werden.

### 2.3.3. Frauen mit histologisch diagnostiziertem Risiko

Frauen mit einem lobulären Carcinoma in situ (LCIS) oder atypischer duktaler Hyperplasie (ADH) haben ein höheres relatives Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Diese Frauen sollten jährlich Kontroll-Mammographien erhalten und möglichst in klinische Studien eingebracht werden.

#### Vorsorgeschema 1

1. Monat	6 Monate	12 Monate	18 Monate	Untersuchungsbeginn
Palpation	Palpation	Palpation	Palpation	ab 18 Jahre
Brust-US	Brust-US	Brust-US	Brust-US	ab 18 Jahre
Mammographie		Mammographie		ab 25 Jahre
MRT		MRT		ab 25 Jahre

### 2.4. Brustkrebsfrüherkennung bei Frauen ohne identifizierte BRCA1- oder BRCA2-Mutationen, aber eindeutiger Familienanamnese

Die Familienanamnese sollte die Kriterien unter Punkt 2.4 erfüllen.

- $\geq 2$  Brustkrebsfälle  $< 40$
- $\geq 3$  Brustkrebsfälle  $< 50$

Die Untersuchung sollte jährlich durchgeführt werden. Je nach Familienanamnese können die Intervalle auch kürzer gewählt werden (Vorsorgeschema 2).

#### Vorsorgeschema 2

1. Monat	12 Monate	24 Monate	Untersuchungsbeginn
Palpation	Palpation	Palpation	5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter
Brust-US	Brust-US	Brust-US	5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter
Mammographie	Mammographie	Mammographie	5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter
MRT	MRT	MRT	5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter

### 3. Präoperative Diagnostik

#### 3.1. Nicht-invasive bildgebende Diagnostik

Zur Zeit werden die folgenden bildgebenden Verfahren für die Detektion und Abklärung von Brustläsionen eingesetzt:

- Mammographie (digitale Mammographie)
- Ultraschall/Farbdoppler
- Magnetresonanztomographie
- Duktographie (Galaktographie)
- evtl. ergänzt durch interventionelle Eingriffe (transkutane Biopsiemethode)

##### 3.1.1. Mammographie (digitale Mammographie)

Mammographiegeräte funktionieren im Prinzip wie jedes andere Röntgensystem, sie bestehen aus einer Röntgenröhre, Filmfoliensystem und einem beweglichen Streustrahlenraster. Es werden in der Regel zwei bis drei Bilder pro Brust angefertigt: cranio-caudal, mediolateral und schräg-seitlich. Eine Ausnahme stellen Jugendliche dar (maximal 2 Ebenen).

Mammographische Untersuchungen werden im Rahmen der Vorsorge und zur Abklärung eines fraglich pathologischen Befundes durchgeführt. Die Empfehlung der American Cancer Society besteht in der Vornahme eines Basismammogramms ab dem 35. Lebensjahr, sowie von Kontrollmammographien zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr in zweijährigem Abstand und ab dem 50. Lebensjahr im einjährigem Abstand.

Große Screening-Studien haben gezeigt, dass die mammographische Vorsorgeuntersuchung die Auffindungsrate von kleinen, nicht palpablen Karzinomen ganz wesentlich erhöht; damit wird die Prognose entscheidend verbessert, die Mortalität nimmt um 30-50% ab. Je nach Studie erreicht die Mammographie in der Karzinomdiagnostik eine Sensitivität von 60-70% und eine Spezifität von 50-60%.

Digitale Mammographiegeräte haben bereits einen hohen technischen Standard erreicht und werden in Zukunft die konventionellen Geräte ersetzen. Erste Ergebnisse zeigen, dass die digitale Mammographie vor allem die Auffindung von Mikrokalk erleichtert. Überdies erlaubt die digitale Mammographie die Implementierung von Computer-assistierten Diagnose (CAD)-Systemen, mit Hilfe von Bildverarbeitungsprogrammen ermöglichen diese Systeme an Hand charakteristischer Merkmale die Erkennung von Karzinomen; sie werden von den Radiologen zur Hilfestellung eingesetzt.

Die Mamma ist ein strahlensensibles Organ, allerdings wird das durch mammographische Untersuchungen bedingte Krebsrisiko bei weitem überschätzt, und nicht selten werden die Patientinnen stark verunsichert. Die Parenchymdosis mit moderner Technik beträgt ca. 1mGy. Unter der Annahme von jährlich durchgeführten Mammographien ab dem 40. Lebensjahr erhöht sich das theoretische Risiko, während des gesamten Lebens an Brustkrebs zu erkranken, von 9,3 (= natürliche Inzidenz), im ungünstigsten Fall auf 9,32 bis 9,4.

#### BIRADS®-Kriterien

Die BIRADS®-Kriterien können für Mammographie, Sonographie und MRT angewandt werden. Ein Up- bzw. Down-Grading der jeweiligen BIRADS®-Klassifikation aufgrund neuer Befunde durch eine andere Methode ist möglich.

Kategorie 0	Unvollständig	Weitere Bildgebung oder Voraufnahmen zur Beurteilung erforderlich
Kategorie 1	Negativ	Normales Erscheinungsbild
Kategorie 2	Gutartiger Befund	Mammographisch erkennbare Veränderung ohne Hinweis auf das Vorliegen einer malignen Läsion (z. B. Ölzyste, Lipom,

		Galaktozele, Hamartom, intramammäre Lymphknoten etc.)
--	--	---

Kategorie 3	Wahrscheinlich gutartiger Befund	Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Veränderung (eine Läsion in dieser Kategorie sollte in maximal 2-prozentiges Risiko zur malignen Entartung aufweisen) Follow-up mit 6-monatigem Intervall ratsam
Kategorie 4	Suspekte Veränderung	Kein charakteristischer, aber möglicher Hinweis auf Malignität. Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden
4 a		Geringe Wahrscheinlichkeit für Malignität
4 b		Mittlere Wahrscheinlichkeit für Malignität
4 c		Höhere Wahrscheinlichkeit für Malignität, aber kein typisches Bild (wie in Kategorie 5)
Kategorie 5	Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit	Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms Entsprechender Handlungsbedarf geboten
Kategorie 6	Bewiesene Malignität	Biopsieergebnis bekannt – entsprechende Therapie sollte durchgeführt werden

### 3.1.2. Ultraschall/Farbdoppler

Eine Ultraschall (US)-Untersuchung kann die Mammographie als Screeningverfahren nicht ersetzen, sie ist jedoch, mit Hilfe eines hochauflösenden Schallkopfes (7,5-15MHz) durchgeführt, die wichtigste Ergänzungsuntersuchung zur Mammographie. Die US-Untersuchung ermöglicht in erster Linie die Unterscheidung von Zysten und soliden Tumoren, wird aber auch zur Differenzierung von soliden Tumoren eingesetzt (DD: Fibroadenom, Karzinom). Je nach Studie wird in Bezug auf die der Karzinomdiagnostik eine Sensitivität von 60-70% und eine Spezifität von 80-85% erreicht.

Durch Vornahme einer farbcodierten Doppler-Sonographie, als Ergänzung, lassen sich zusätzliche Informationen bezüglich Tumorcharakterisierung gewinnen.

### 3.1.3. Magnetresonanztomographie

Es handelt sich bei der MRT nicht um eine Routine-Untersuchung, sondern sie wird indikationsbezogen durchgeführt. Die Untersuchungen werden an herkömmlichen MRT-Geräten mit speziellen Mamma-Spulen angefertigt. Bis dato gibt es keine einheitlichen und standardisierten Sequenzempfehlungen für die MRT der Brust. Neben dynamischen T1 gewichteten zwei- bzw. dreidimensionalen Volumensequenzen stehen hochauflösende Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation zur Verfügung. Indikationen und Kontraindikationen für die MRT der Mamma sind in der Tabelle zusammengefasst.

### 3.1.4. Duktographie (Galaktographie)

Darunter versteht man die mammographische Darstellung eines Milchganges mit jod-haltigem Kontrastmittel (1-2ml) nach Sondierung eines sezernierenden Milchganges. Die typische Indikation ist eine blutige Sekretion mit Verdacht auf Papillom bzw. intraduktales Karzinom, diese stellen sich durch Füllungsausparungen dar. Eine Galaktorrhoe, also die wässrig-milchige, gelbe Sekretion aus einem oder mehreren Gängen, uni- oder bilateral, ist hormonell und/oder medikamentös bedingt und keine Indikation zur Duktographie.

## **3.2. Invasive bildgebende Diagnostik**

### **3.2.1. Interventionelle Eingriffe (Transkutane Biopsiemethoden)**

Der zunehmende Einsatz bildgebender Verfahren in der Brustdiagnostik führt vermehrt zur Darstellung von nicht-tastbaren Veränderungen mit fraglicher Dignität, womit die Notwendigkeit einer histologischen Abklärung besteht. Mit der mammographisch-stereotaktischen oder sonographisch gesteuerten, präoperativen Markierung und der transkutanen Biopsie stehen Methoden zur Verfügung, die kostengünstiger sind und im Falle eines positiven Ergebnisses die zweizeitige Operation ersparen können.

#### **3.2.1.1. Präoperative Markierung**

Indikationen sind nicht-tastbare, jedoch mammographisch, sonographisch oder kernspintomographisch verdächtige Befunde, die mit Hilfe der präoperativen Markierung lokalisiert werden. Als Mittel zur Lokalisierung stehen Farbstoffe (Kohlelösung) oder Drähte zur Verfügung. Die Markierung der verdächtigen Herde wird unter Kontrolle durch die verschiedenen bildgebenden Techniken in gleicher Weise wie die Biopsie durchgeführt. Für die strahlenlose MRT-Punktion wurden Spezialspulen entwickelt, die in größeren Zentren bereits in Verwendung stehen.

#### **3.2.1.2. Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)**

Dabei werden durch Punktion mit einer dünnen (19 gauge -25 gauge) Nadel Zellen aspiriert und zytologisch untersucht. Probleme entstehen bei der FNA durch Gewinnung nicht-repräsentativen Materials oder durch Interpretationsschwierigkeiten von Seiten des Zytologen. Nachteilig ist auch, dass die Zytologie eine Differenzierung zwischen invasiven bzw. nicht-invasiven Tumoren, weiters ein Grading und die Rezeptorbeurteilung nicht erlaubt. Auch ist die FNAB relativ ungenau (Fehlerrate bis zu 35%) und sollte deshalb nur noch in Instituten mit großer Expertise eingesetzt werden.

#### **3.2.1.3. Transkutane Biopsie**

Bei der Stanzbiopsie bzw. Vakuumbiopsie wird im Gegensatz zu FNAB ein Gewebszylinder gewonnen, der eine histologische Untersuchung ermöglicht. Stanzbiopsien bzw. Vakuumbiopsien werden stereotaktisch-mammographisch oder sonographisch-handgesteuert unter Zuhilfenahme von automatisierten Biopsiepistolen bzw. Vakuumsystemen durchgeführt. Wichtig ist die Entnahme von mehreren Stanzen (5-20 Stanzen) und die Verwendung von dicken Nadeln (11 gauge und 14 gauge ca. 1,8 bis 2,2 mm). Stanzbiopsie bzw. Vakuumbiopsie weisen eine hohe Genauigkeit auf (Fehlerrate von nur ca. 3%) und haben sich bereits als Alternative zur offenen Biopsie durchgesetzt.

### **Aktuelle Indikationen:**

1. Klärung von nicht eindeutigen, bzw. diskrepanten klinischen, mammographischen oder sonographischen Befunden
2. Verlaufsuntersuchungen nach brusterhaltenden, chirurgischen bzw. strahlentherapeutischen Eingriffen
3. Verlaufsuntersuchungen bei Narben nach chirurgischen Eingriffen
4. Prä-operatives Staging
5. Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit hohem Karzinomrisiko (u.a. Genträger, positive Familienanamnese etc.)

### **Zu diskutierende Indikationen:**

1. Verlaufsuntersuchung unter neoadjuvanter Chemotherapie
2. Zur Differentialdiagnose bei verdächtigen Brusttumoren

### **Kontraindikationen:**

1. Ersatz von Mammographie und/oder Ultraschall-Untersuchung
2. Differenzierung bei entzündlichen Veränderungen der Brust (Mastitis vs. Abszess)
3. Abklärung von mammographisch sichtbarem Mikrokalk

4. Untersuchungen innerhalb von 3-6 Monaten nach chirurgischen bzw. von 6-9 Monaten nach strahlentherapeutischen Eingriffen
5. Galaktorrhoe

## **4. Operative Therapie (Brust und Axilla)**

### **4.1. Operationsfrequenz, Spezialisierung und Zentrumsbildung**

Eine Konzentration und Spezialisierung in der Brustkrebsbehandlung, also auch der operativen Therapie, ist anzustreben. Die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom soll nicht - wie vielleicht mancherorts in der Vergangenheit - nebenbei erfolgen.

Für ein „Mammazentrum“ werden 150 neue Patientinnen mit Mammakarzinom pro Jahr gefordert. Pro OperateurIn zum Erlangen der Bezeichnung „BrustspezialistIn“ wird eine Frequenz von 50 Mammakarzinomoperationen pro Jahr als wünschenswert angesehen.

An einem Mammazentrum sollen dann mindestens 2 für diese Subspezialisierung ausgebildete OperateurInnen zur Verfügung stehen, so dass auch die Möglichkeit besteht, die Ausbildung des Nachwuchses vorzunehmen.

Selbstverständlich kann – bei geringerer Patientinnenzahl einer Abteilung - ein einzelner Operateur Spezialist sein, sein Krankenhaus kann aber dann kein „Brustzentrum“ sein, wenn es nicht die erforderliche Zahl von Operationen erbringt.

Wir schlagen für die Zertifizierung von „Zentren“ durch die Österreichische Gesellschaft für Senologie vor, eine Übergangszeit von 3-5 Jahren vorzusehen, in der die Kriterien für ein „Brustzentrum“ bei 100 Mammakarzinomen pro Jahr festgelegt werden und die jährliche Operationsfrequenz für „Brustspezialisten“ bei 35 Mammakarzinomen pro Jahr.

Die Zertifizierung von „Zentren“ und „SpezialistInnen“ soll daher auch nur auf Zeit vergeben werden, eine Reevaluierung nach spätestens 5 Jahren ist vorzusehen.

### **4.2. Brusterhaltende Operation**

Brustchirurgie soll von einem (in Anwesenheit eines) spezialisierten Facharzt(es) ausgeführt werden. Das Ziel jeder Brustoperation ist die lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Bewahrung des kosmetischen Resultats.

Die primäre Mastektomie ist zu vermeiden. Wenn Brusterhaltung initial nicht möglich ist, soll durch ein entsprechendes Downstaging ein weiterer Versuch gemacht werden. Ausnahmen stellen der ausgedehnte diffuse Mikrokalk sowie echte Multizentrität dar. Patientinnenalter oder logistische Überlegungen dürfen keine Indikation zur Mastektomie begründen. Bei ausgeprägtem Patientinnenwunsch zu prinzipieller Mastektomie soll diese nur nach intensiver mehrmaliger Aufklärung über die Alternativen durchgeführt werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs sollten bei der Entscheidung und Operationsplanung berücksichtigt werden.

Die brusterhaltende Therapie umfasst im Regelfall den operativen Eingriff und die Bestrahlung der Brust (Empfehlung: 95% aller brusterhaltend operierten PatientInnen werden dem Radiotherapeuten vorgestellt)

Bei klinisch okkulten Karzinomen erfolgt präoperativ eine sonographische/stereotaktische Markierung.

Eine Präparatradiographie sowie eine Gefrierschnittuntersuchung sind anzustreben.

### **4.3. Modifizierte radikale Mastektomie**

Die modifizierte radikale Mastektomie ist indiziert bei

- Multizentrität (Auftreten getrennter Herde in mehreren Quadranten)
- Ausgedehnter intraduktaler Komponente
- Inflammatorischem Mammakarzinom nach obligatorischer präoperativer Chemotherapie
- Zu erwartendem ungünstigen kosmetischem Ergebnis nach Brusterhaltung
- Wunsch der Patientin
- Kontraindikationen oder Ablehnung der Radiotherapie

#### 4.4. Axilla

Eine histologische Diagnostik der axillären Lymphknoten ist bei jedem invasiven Mammakarzinom Standard.

Bei der axillären Lymphadenektomie sollen standardgemäß die Lymphknoten des Levels I und II en bloc entfernt werden. Die unmittelbaren Lymphgefäße an der V. axillaris (diese drainieren den Arm) sollen vor allem lateral zur Vermeidung von postoperativen Lymphödemen erhalten werden. Es soll versucht werden, die intercostobrachialen Nerven zu schonen.

Die Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist in erfahrenen Händen als Standardverfahren anzusehen. An einer Institution sollen insgesamt 50 axillakontrollierte Sentinel-Biopsien mit einer Sensitivität von

$\geq 95\%$  durchgeführt worden sein, bevor auf die axilläre Lymphadenektomie verzichtet wird, pro Operateur werden 20 Eingriffe verlangt.

Indikationsstellung, aktuelle Standards und Guidelines richten sich nach den Richtlinien der Österreichischen Arbeitsgruppe Sentinellymphknotenbiopsie der ABCSG ([www.univie.ac.at/sentinel](http://www.univie.ac.at/sentinel)).

#### 4.5. Nicht-invasives Karzinom (DCIS)

Grundsätzlich ist die brusterhaltende Operation anzustreben. Die brusterhaltende Operation muss den Tumor im Gesunden entfernen. Dies ist der Fall, wenn der Tumor den Schnittrand nicht erreicht. Auch hier ist ein tumorfreier Randsaum von 5 mm anzustreben. Bei ausschließlich mammographischen Veränderungen – Mikrokalzifikationen – ist die Präparatradiographie eine unverzichtbare Maßnahme für die Beurteilung der Entfernung.

Die modifizierte radikale Mastektomie ist indiziert, wenn

- DCIS in mehr als einem Quadranten diagnostiziert wurde oder
- der Prognoseindex „Van Nuys“ (VNPI) 10 – 12 Punkte beträgt (s. Tabelle Prognoseindex „Van Nuys“ (VNPI für das DCIS).

Postoperative Strahlentherapie ist indiziert, wenn der VNPI 7-9 Punkte beträgt (s. Tabelle Prognoseindex „Van Nuys“ (VNPI für das DCIS).

Eine Axilladisektion ist nicht notwendig. Die adjuvante endokrine Therapie bei DCIS kann derzeit routinemäßig nicht empfohlen werden.

##### Prognoseindex „Van Nuys“ (VNPI für das DCIS)

Score	1	2	3
Alter	> 60 Jahre	40 – 60 Jahre	< 40 Jahre
Tumorgöße in mm	$\leq 15$ mm	16 – 40 mm	$\geq 40$ mm
Abstand DCIS zu			

Schnitttrand in mm	≥ 10 mm	1- 9	< 1 mm
Pathohistologische Klassifikation	Keine Nekrosen Nukleäres Grading 1,2	Nekrosen Nukleäres Grading 1, 2	Nekrosen Nukleäres Grading 3

## 4.6. LCIS

Das LCIS ist eine Markerläsion und bedarf lediglich der üblichen Früherkennungsempfehlungen lt. Punkt 2.

## 4.7. Qualitätssicherung der operativen Therapie

### 4.7.1. Dokumentation

Es ist zu verlangen, dass ein EDV-gestütztes Dokumentationssystem genutzt wird, sodass jederzeit über einen beliebigen Zeitraum die unter (b) genannten Parameter ausgewertet werden können („auf Knopfdruck“).

### 4.7.2. Qualitätsparameter:

- a) Quote der bereits präoperativ diagnostizierten Karzinome (Sollwerte für tastbare Läsionen mind. 90%, für nicht tastbare Läsionen mind. 80%)
- b) Ratio aus benignen zu malignen Fällen (empfohlen: >1:1))
- c) Quote der Fälle mit präoperativer Systemtherapie, die Quoten sollen T-Stadien-assoziert abrufbar sein (T3 >80%, T4 >90%)
- d) Brusterhaltungsrate (empfohlen: insgesamt >70%, T1-Stadium >90%).
- e) Angabe des Resektionsrandes in mm
- f) Mehrfacheingriffe sollen vermieden werden (Empfohlen: >90% der PatientInnen mit brusterhaltender Operation mit <3 therapeutischen Eingriffen)
- g) Clipsmarkierung des Tumorbettes
- h) Patientinnenzufriedenheit (>80% der Patientinnen sollten nach 3 Jahren mit dem lokaltherapeutischen Ergebnis zufrieden sein)
- i) Wurde im Falle einer Ablatio ein Wiederaufbau angeboten?
- j) Operative Komplikationen (empfohlen: in <5% Komplikationen, welche die Aufenthaltsdauer erhöht haben oder eine Revision verursacht haben)
- k) Art der Systemtherapie
- l) Art der Strahlentherapie
- m) Lokalrezidive nach Brusterhaltung (empfohlen <15% nach 10 Jahren)
- n) DFS (incl. Art des Rezidivs)
- o) OS

## 5. Wiederherstellende und plastische Chirurgie

Sowohl nach Mastektomie als auch nach brusterhaltender Therapie bietet die Plastische Chirurgie ein weites Spektrum von Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Brust. Die Kosten für rekonstruktive Eingriffe nach Mammakarzinom werden von den Krankenkassen übernommen.

Die Vorinformation über die prinzipielle Möglichkeit von rekonstruktiven Maßnahmen (sofort oder spät) muss bereits bei der Diagnosestellung bzw. bei Erstellung des operativen Therapieplanes erfolgen. Bei Bedarf nach genaueren Informationen oder bei dringendem Wunsch der Patientin nach einer Sofortrekonstruktion soll ein Facharzt für Plastische Chirurgie zugezogen werden.

Die Möglichkeit rekonstruktiver Maßnahmen darf nicht zu einer Reduktion der Brusterhaltungsrate führen.

### **5.1. Sofortrekonstruktion, einzeitig im unmittelbaren Anschluss an die Mastektomie**

Die Sofortrekonstruktion nach Mastektomie ist in ausgewählten Fällen möglich, sie ist insbesondere bei ausgedehntem diffusem DCIS eine gute Option. Sie bietet als Vorteile eine Wahrung der Integrität des Körperbildes sowie eine Gesamtverkürzung der Krankenhausaufenthalte. Adjuvante Strahlen- sowie medikamentöse Therapie sind nach Sofortrekonstruktion möglich.

Ein Nachteil besteht im deutlich erhöhten operativen Aufwand mit verlängerter Operationszeit.

Kontraindikation zur Sofortrekonstruktion sind das inflammatorische Mammakarzinom und Unentschlossenheit der Patientin.

### **5.2. Sekundärrekonstruktion, zweizeitig im zeitlichen Abstand von Monaten oder Jahren**

Dies sollte prinzipiell jeder Patientin nach Mastektomie angeboten werden, nach Abschluss der erforderlichen chemo- oder strahlentherapeutischen Behandlung. Die Chance auf Wiederaufbau hilft bei der Aufarbeitung von Problemen, die durch die Tumorerkrankung entstanden sind.

### **5.3. Plastische Rekonstruktion bei Brusterhaltung**

Wenn mehr als 1/5 des Brustvolumens entfernt werden muss, sind primäre onkoplastische Maßnahmen erforderlich, um Konturdefekte und Verziehungen der Mamilla/Areola zu vermeiden.

- Lokale Verschiebelappen: Mobilisierung und Verschiebung des Restgewebes nach Clipsmarkierung des Tumorbettes
- Modifizierte Reduktionsplastiken: Bei ausgedehnteren Resektionen wird eine Neuformung der Brust im Sinne einer Mammareduktionsplastik durchgeführt. Bei zentralem Tumorsitz und Mitnahme der Areola ist eine Sofortrekonstruktion der Mamilla möglich.
- Gestielte Fernlappenplastiken: Dienen der Sofortrekonstruktion bei kleiner Brust oder zur Spätkorrektur nach brusterhaltender Therapie.

### **5.4. Rekonstruktion bei Mastektomie**

- *Rekonstruktion mit autologem Gewebe*: Es wird auf die Verwendung von Fremdmaterial ganz verzichtet. Der Vorteil liegt in der natürlichen Beschaffenheit der Brust, Spät komplikationen sind praktisch auszuschließen. Nachteil ist die längere Operationszeit und eine mögliche Morbidität in der Spenderregion.
- *Myokutaner Latissimus dorsi Lappen*: Der Rückenmuskel wird mit Fettgewebe und Hautinsel am thorakodorsalen Gefäßbündel gestielt zur Wiederherstellung einer kleinen und mittelgroßen Brust verwendet. Am Rücken bleibt eine quere oder längs verlaufende Narbe, Funktionseinbußen sind nur bei vermehrter Belastung (z.B. Tennisspielen), nicht jedoch im Alltag zu erwarten.
- *TRAM (Transverse rectus abdominis muscle) Lappen*: Zur Rekonstruktion einer mittelgroßen bis großen Brust, wenn genügend Gewebeüberschuss am Bauch vorhanden ist. Am Bauch bleibt eine quere Narbe, der Bauch wird dabei zusätzlich gestrafft. Als Komplikationsmöglichkeit ist eine Schwäche der Bauchwand anzuführen, wenn aus anatomischen Gründen ein größerer Muskelanteil mitgenommen werden muss.
- *Mikrovaskulärer TRAM/DIEP (deep inferior epigastric perforator)*: Haut und Fettgewebe den A./Vv. epigastricae superf. frei transplantiert

- *Gestielter TRAM*: Haut - und Fettgewebe wird mit einem Rektusmuskel als Insellappen gestielt verwendet. Wegen der höheren Komplikationsrate heute nur mehr in Ausnahmefällen angewendet
- *M. gluteus maximus Lappen*: Myokutanlappen mit mikrochirurgischem Gefäßanschluss

### 5.5. Rekonstruktion mit Implantat

Dieses Verfahren eignet sich für Patientinnen, denen ein größerer Eingriff nicht ohne erhöhtes Risiko zugemutet werden kann oder die keinen zusätzlichen Hebedefekt in Kauf nehmen. Nachteile sind mögliche Spätkomplikationen wie Implantatdefekt oder Kapselbildung. Die Implantatrekonstruktion erfolgt meist zweizeitig. Zunächst subpektorale Implantation eines transkutan nachfüllbaren Expandersystems, dann schrittweises Auffüllen des Implantates über den Port (ab 10 -14 Tage postoperativ bis zum Erreichen der endgültigen Größe innerhalb von 4-6 Monaten), schließlich Austauschen gegen endgültiges Implantat. Alternativ kann ein Permanentexpander verwendet werden, wobei nach Vordehnung der Haut jedenfalls in einem Zweiteingriff die Korrektur der Expanderimplantatlage empfehlenswert ist.

Eine Implantatrekonstruktion ist vor oder nach einer Bestrahlung der Brust kontraindiziert.

Die Erfassung des verwendeten Implantates sollte im Österreichischen Implantatregister für Silikonimplantate erfolgen (Anmeldung zum Register über die Homepage der Österr.Ges.f.Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie).

[www.plastischechirurgie.org](http://www.plastischechirurgie.org)

### 5.6. Rekonstruktion von Brustwarze und Warzenhof

Zeitpunkt: ab 2 Monate nach Wiederaufbau, in Lokalanästhesie oder synchron mit Angleichungsoperation der kontralateralen Brust, falls gewünscht.

Die Brustwarzenrekonstruktion kann durch Teilung der kontralateralen Brustwarze oder mittels lokaler Lappenplastik erfolgen. Die Warzenhofrekonstruktion erfolgt meist durch Tätowierung oder mittels Hauttransplantat .

## 6. Systemische adjuvante Therapie (St. Gallen 2005)

### 6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie

Die Konsensusempfehlungen von St. Gallen 2005 (s. Tabelle „Behandlungsmodalitäten Übersicht“) sind als Mindeststandard festgelegt. Für die Entscheidung zur Art der medikamentösen Nachbehandlung des Mammakarzinoms steht an erster Stelle die Beurteilung des Tumors bezüglich seiner Empfindlichkeit auf endokrine Therapiemaßnahmen. Dann erst kommt die Beurteilung des Risikos durch die Tumorerkrankung, die Beurteilung des medizinischen Allgemeinzustandes der Frau und die Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist wünschenswert und dient der Qualitätsverbesserung. Um die Rate und die Qualität der brusterhaltenden Behandlung zu erhöhen, sind neoadjuvante Therapien (= medikamentöse Behandlung vor einer Operation) anzubieten.

#### Behandlungsmodalitäten Übersicht (ET = endokrine Therapie; CT = Chemotherapie)

Risikokategorie	Endokrin empfindlich	Endokrin fraglich empfindlich	Endokrin unempfindlich
Niedrig	ET oder keine	ET oder keine	Gibt es nicht
Mittelgradig	ET oder CT → ET	CT → ET	CT
Hoch	CT → ET	CT → ET	CT

#### Chemotherapieschemata

Medikament	mg/m <sup>2</sup>	Tag(e)	Therapieintervall
FEC <sub>75(60)</sub>			

5-Fluorouracil	600	1	21 Tage (6 Zyklen)
Epidoxorubicin	75 (60)	1	21 Tage (6 Zyklen)
Cyclophosphamid	600	1	21 Tage (6 Zyklen)

Medikament	mg/m <sup>2</sup>	Tag(e)	Therapieintervall
<b>FEC<sub>100(90)</sub></b>			
5-Fluorouracil	500	1	21 Tage (6 Zyklen)
Epidoxorubicin	100 (90)	1	21 Tage (6 Zyklen)
Cyclophosphamid	600	1	21 Tage (6 Zyklen)
<b>FEC-&gt;Docetaxel</b>			
FEC <sub>100</sub>		1	21 Tage (3Zyklen)
gefolgt von Docetaxel	100	1	21 Tage (3 Zyklen)
<b>AC-&gt;P</b>			
Adriamycin	60	1	21 Tage (4 Zyklen)
Cyclophosphamid	600	1	21 Tage (4 Zyklen)
gefolgt von Paclitaxel	175	1	21 Tage (4 Zyklen)
<b>TAC</b> primäre G-CSF-Prophylaxe dringend empfehlenswert!			
Docetaxel	75	1	21 Tage (6 Zyklen)
Adriamycin	50	1	21 Tage (6 Zyklen)
Cyclophosphamid	500	1	21 Tage (6 Zyklen)
<b>EC</b>			
Epidoxorubicin	90	1	21 Tage (6 Zyklen)
Cyclophosphamid	600	1	21 Tage (6 Zyklen)
<b>AC</b>			
Adriamycin	60	1	21 Tage (6 Zyklen)
Cyclophosphamid	600	1	21 Tage (6 Zyklen)
<b>A-&gt;CMF</b>			
Adriamycin	75	1	21 Tage (4 Zyklen)
gefolgt von CMF		1+8 (1-14)	28 Tage (3 Zyklen)
<b>CMF i.v.</b>			
Cyclophosphamid	600	1+8	28 Tage (6 Zyklen)
Methotraxat	40	1+8	28 Tage (6 Zyklen)
5-Fluorouracil	600	1+8	28 Tage (6 Zyklen)
<b>CMF oral</b>			
Cyclophosphamid	100	1 - 14	28 Tage (6 Zyklen)
Methotraxat	40	1+8	28 Tage (6 Zyklen)
5-Fluorouracil	600	1+8	28 Tage (6 Zyklen)

### Allgemeine Bemerkungen

Kontrolle der Ausgangs-LVEF vor jeder Anthrazyklin-Therapie und bei klinischer Notwendigkeit obligat. Die kumulative Höchstdosis für Epidoxorubicin soll bei der adjuvanten Therapie 540 mg/m<sup>2</sup>, für Adriamycin 320 mg/m<sup>2</sup> nicht überschreiten.

CMF-Regime mit anderen Dosierungen – insbesondere 3-wöchentliche Therapieschemata – sind in klinischen Studien nicht ausreichend getestet und weisen eine geringere Dosisintensität auf, weswegen sie nicht zur Anwendung kommen sollen.

## 6.2. Hormontherapiemaßnahmen

Medikament	Dosis	Tag(e)	Therapiedauer
<b>Aromataseinhibitoren</b>			
Anastrozol	1 mg p.o.	täglich	5 Jahre (Nach 2-3 Jahren Tamoxifen Komplettierung auf 5 Jahre)
Letrozol	5 mg p.o.	täglich	5 Jahre (Nach 5 Jahren Tamoxifen: 5 Jahre)
Exemestane	25 mg	täglich p.o.	Nach 2-3 Jahren Tamoxifen Komplettierung auf 5 Jahre
<b>SERM</b>			
Tamoxifen	20 mg p.o.		5 Jahre (2-3 Jahre wenn Wechsel zu AI vorgesehen)
<b>GnRH-Analoga</b>			
Goserelin 3,6 mg		alle 28 Tage s.c.	2-3 Jahre

## 6.3. Immuntherapie

Medikament	Dosis	Tag(e)	Therapieintervall	Therapiedauer
Trastuzumab	8 mg/kg (Aufsättigung) gefolgt von 6 mg/kg i.v.	1	21 Tage	1 Jahr
oder				
Trastuzumab	6 mg/kg (Aufsättigung) gefolgt von 4 mg/kg i.v.	1	7 Tage	1 Jahr

### Anmerkungen:

Trastuzumab ist indiziert bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (ICH: +++ und/oder FISH positiv)

**Nodal positiv:** alle Patientinnen

**Nodal negativ:** ab Tumorgroße pT1c

Die Trastuzumab-Therapie soll nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden. Eine Kontrolle der LVEF ist unmittelbar vor der Trastuzumab-Therapie, während der Therapie ca. alle 3 Monate und nach Abschluss der Therapie indiziert.

## **6.4. Rezidiv/Generalisierungs-Risikokategorien für Mammakarzinom-Patientinnen nach Operation**

### **Niedriges Risiko**

#### **Nodal negativ und alle folgenden Kriterien zutreffend:**

pT < 2 cm und  
Grading 1 und  
Keine peritumorale vaskuläre Infiltration und  
HER2-negativ und  
Alter >= 35 Jahre

### **Mittleres Risiko**

#### **Nodal negativ und zumindest eines der folgenden Kriterien zutreffend:**

pT >= 2 cm oder  
Grading 2-3 oder  
Peritumorale vaskuläre Infiltration oder  
Alter < 35 Jahre

**Nodal positiv (1-3 Lymphknoten) und  
HER2-negativ**

### **Hohes Risiko**

Nodal positiv (1-3 Lymphknoten) und HER2-positiv  
Nodal positiv (> 4 Lymphknoten)

## **6.5. Definitionen für potentiell Ansprechen auf endokrine Therapiemaßnahmen**

### **Hormonabhängige Tumore („endocrine responsive“)\*:**

Tumorzellen exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren

### **Unsicher hormonabhängige Tumore („endocrine response uncertain“)\*:**

Expression von Hormonrezeptoren, aber quantitativ niedrig oder qualitativ ungenügend, um auf relevantes Ansprechen auf endokrine Therapiemaßnahme hinzuweisen (z.B.: <10% positive Tumorzellen, keine Expression des Progesteronrezeptors unabhängig von der Östrogenrezeptorexpression, HER2-positiv und potentielle Tamoxifenresistenz, > 4 positive Lymphknoten, stark erhöhte Proliferationsmarker)

### **Nicht hormonabhängige Tumore („endocrine non-responsive“):**

Tumorzellen weisen keine nachweisbare Hormonrezeptorexpression auf

### **Anmerkung:**

Die Unterscheidung zwischen hormonabhängigen und unsicher hormonabhängigen Tumoren ist nicht exakt definierbar, weswegen zur endgültigen Therapieentscheidung auch klinische und individuelle (Risiko)-Kriterien herangezogen werden müssen.

### Empfehlungen für adjuvante Therapie prämenopausaler\* Patientinnen in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika

	<b>hormonabhängig</b>	<b>unsicher hormonabhängig</b>	<b>nicht hormonabhängig</b>
<b>Niedriges Risiko:</b>	Tam oder GnRHa oder keine Therapie <sup>3</sup>	Tam oder GnRHa <sup>3</sup> oder keine Therapie <sup>3</sup>	nicht zutreffend
<b>Mittleres Risiko</b>	Tam (+/- OFS) (+/- Chemotherapie <sup>4</sup> ) oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam (+/- OFS) oder Tam oder OFS	Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam (+/-OFS) oder Tam +/- OFS (+/- Chemotherapie <sup>4</sup> ) oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> (OFS+AI) <sup>3</sup> oder OFS	Chemotherapie <sup>4</sup>
<b>Hohes Risiko</b>	Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam+OFS oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> (OFS+AI) <sup>3</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam+OFS oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> (OFS+AI) <sup>3</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup>

### Empfehlungen für adjuvante Therapie postmenopausaler\* Patientinnen in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika

	<b>Hormonabhängig</b>	<b>unsicher hormonabhängig</b>	<b>nicht hormonabhängig</b>
<b>Niedriges Risiko:</b>	Tam oder AI oder keine Therapie <sup>3</sup>	Tam oder AI <sup>1</sup> oder keine Therapie <sup>3</sup>	nicht zutreffend
<b>Mittleres Risiko</b>	Tam <sup>2</sup> oder AI <sup>1</sup> oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> AI <sup>1</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup> -> AI <sup>1</sup> oder Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam <sup>2</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup>
<b>Hohes Risiko</b>	Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam <sup>2</sup> Chemotherapie <sup>4</sup> -> AI <sup>1</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup> -> AI <sup>1</sup> Chemotherapie <sup>4</sup> -> Tam <sup>2</sup>	Chemotherapie <sup>4</sup>

Tam: Tamoxifen, GnRHa: GnRH-Analoga, AI: Aromataseinhibitor, OFS: ovarian function suppression,

\* Bei Unklarheit über den Menopausenstatus (Blutung, Anamnese, Uterusexstirpation, etc.) ist die Bestimmung von FSH und E2 indiziert

<sup>1</sup> Anastrozol oder Letrozol,

<sup>2</sup> Indikation zum Wechsel auf Exemestane oder Anastrozol nach 2-3 Jahren oder nach 5 Jahren auf Letrozol oder Anastrozol

<sup>3</sup> bei medizinischer Kontraindikation, Patientenpräferenz oder Arztpräferenz

<sup>4</sup> FECx6, ECx6, EC/ACx6, Ax3->CMFx3, CMFx6; **nodal positiv:** FECx3-> Docx3, ACx4->Px4, TACx6 (CMF, AC und EC nur bei Kontraindikationen zu Anthrazyklinen/Taxanen bzw. bei entsprechend kleinem Rezidivrisiko)

(adaptiert nach: Goldhirsch A et al.: Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005, Ann Oncol 16:1569-83, 2005)

## 7. Pathohistologie

Siehe auch Qualitätsstandards der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie [www.pathology.at](http://www.pathology.at)

### 7.1. Präoperative Diagnostik

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik sind die Corenadelbiopsie oder vakuumasistierte Biopsien breit akzeptiert. Die Feinnadelaspirationsbiopsie hat vor allem wegen der höheren Rate an falsch negativen Befunden an Akzeptanz verloren und wird nur mehr äußerst selten angewendet.

#### 7.1.1. Anforderungen zur histologischen Aufarbeitung

Das bei den Biopsien gewonnene Gewebe ist für die histologische Untersuchung in Formalin zu fixieren und zur Gänze ein Paraffin einzubetten und einer Präparatradiographie zu unterziehen. Über das Ergebnis der Präparatradiographie ist der Pathologe zur Erstellung der histologisch – radiologischen Korrelation zu informieren. Die Aufarbeitung hat immer in formalinfixierten Paraffinschnitten zu erfolgen. Eine Schnellschnittdiagnostik im Gefrierschnitt ist zu unterlassen.

#### 7.1.2. Histologische Beurteilung

Die B-Klassifikation beruht auf der Empfehlung der European Working Group for Breast Screening Pathology der European Commission und ist in Europa in Ländern mit qualitätsgesichertem, organisierten Mammographie-Screening breit akzeptiert.

Die histologische Beurteilung von präoperativen Biopsien erfolgt in Form einer Zuordnung entsprechend den in der Tabelle angeführten B - Kategorien in Analogie zur BIRADS- Klassifikation. Ergänzend zu den B-Kategorien steht die übliche Diagnose in Textform.

Bei Kategorie B1 und B2 ist immer eine Korrelation des histologischen und mammographischen Bildes erforderlich, um festzustellen, ob die Stanze repräsentativ ist.

Bei Kategorie B3 und B4 ist immer eine interdisziplinäre Konferenz vor Therapie erforderlich.

Bei Kategorie B5 ist immer eine weiterführende Therapie erforderlich.

Klassifikation	Definition	Empfehlung	Häufigkeit
B1	nicht interpretierbares oder normales Gewebe z.B. Artefakte, Blutungen	weitere Diagnostik erforderlich	ziemlich selten
B2	benigne Läsion z.B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, Fettgewebnekrosen, Abszeß, Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien	Diagnostik ist abgeschlossen	häufig
B3	Läsion mit unsicherem malignem Potential - papilläre Läsionen - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Adenose - lobuläre intraepitheliale Neoplasie - atypische duktale Hyperplasie - Phylloides tumor, - Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	Interdisziplinäres Konsilium!  Weitere Therapie erst nach interdisziplinärem Konsilium erlaubt!  In der Regel weitere diagnostische Biopsie nötig	selten
B4	Verdacht auf Malignität z.B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel	Weitere diagnostische Biopsie erforderlich, KEINE sofortige Therapie erlaubt!	selten

B5	maligne Läsion		
B5a	a) DCIS / auch: lobuläre Neoplasie (CLIS) pleomorpher Subtyp G3 oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen	Immer Therapie erforderlich	häufig
B5b	b) invasives Karzinom		
B5c	c) Maligne, Invasion nicht sicher beurteilbar		
B5d	d) anderes Malignom /z.B. Lymphom)		

## 7.2. Operative Diagnostik

### 7.2.1. Orientierung der operativen Präparate

Jedes entfernte Gewebe muss in 3 Richtungen orientiert sein:

1. Seitenangabe der Brust
2. Lange Fadenmarkierung cranial (kopfwärts)
3. Kurze Fadenmarkierung zentral (mamillenwärts)
4. falls notwendig doppelte Fadenmarkierung Richtung Haut oder M.pectoralis

### 7.2.2. Zustand des Präparates

- Anzustreben ist das Präparat in einem Stück operativ zu entfernen.
- Das Präparat ist keinesfalls einzuschneiden.
- Es ist unfixiert trocken intraoperativ einzusenden.
- Allfällige Nachresektate sind zweifelsfrei durch Fäden so zu markieren, dass klar ist, wo der neue Resektionsrand liegt (z. B. Fadenmarkierung an der Seite der neuen Resektionsfläche).
- Die Farbstoffmarkierung sämtlicher Präparate und Resektionsränder erfolgt durch den Pathologen.

### 7.2.3. Resektionsrand

Der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand ist exakt unter Angabe von Millimetern zu definieren. Das bezieht sich auf invasive und nicht invasive Karzinome.

### 7.2.4. Intraoperative Diagnostik

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Gefrierschnitt) ist beim invasiven Karzinom und bei Sentinellymphknoten anwendbar.

- **Tumor:** Bei präoperativ histologisch gesichertem invasivem Karzinom kann die Schnellschnittuntersuchung des Tumors entfallen.
- **Schnitttrandbeurteilung:** Eine intraoperative Beurteilung durch den Pathologen ist anzustreben.
- Die Herstellung der **pathologisch-padiologischen Korrelation** ist unerlässlich. Daher ist in jedem Fall einer intraoperativen Diagnostik das Röntgenbild, bzw. das Präparatradiogramm als Orientierungshilfe für den Pathologen zur Kontrolle der Entfernung der Zielläsion zur histologischen Untersuchung mitzusenden.
- **Nicht palpable Läsionen + DCIS:** Eine intraoperative Diagnostik muß wegen der in der Literatur beschriebenen hohen Fehlerrate unterbleiben. Im Idealfall ist das Präparat dennoch intraoperativ an die Pathologie zu senden, um eine adäquate Markierung der Resektionsränder vorzunehmen.
- Die letzte Entscheidung über die Durchführung eines Schnellschnittes hat in jedem Fall der Pathologe anhand des verfügbaren Materials zu treffen.

### 7.2.5. Anforderungen an den histologischen Tumorbefund

Die histologische Klassifikation von Läsionen der Mamma erfolgt nach den derzeit gültigen Kriterien gemäß „WHO Classification of the Breast and Female Genital Organs“ aus 2002.

Im Befund sind immer folgende Kriterien anzugeben:

- histologischer Tumortyp
- Tumorgrading
- pathologisches Tumorstadium - pT

- Tumorgroße in mm
- Abstand zum Resektionsrand in mm
- Lymph- und Blutgefäßinvasion
- Steroidhormonrezeptoren
- HER-2/neu Status
- Stellungnahme zum Vorhandensein von Mikrokalk
- bei Multizentrität Zahl der Herde und Abstand der Herde zueinander
- Anzahl der entfernten und der befallenen Lymphknoten – pN
- Bei Sentinellymphknotenbiopsien Beurteilung nach der TNM-Klassifikation UICC 2002 unter Angabe von (sn) und Berücksichtigung der Kriterien für isolierte Tumorzellen (pN0 i- oder pN0 i+)

Jedes entfernte Gewebe muss in 3 Richtungen orientiert sein:

1. Seitenangabe der Brust
2. lange Fadenmarkierung cranial (kopfwärts)
3. kurze Fadenmarkierung zentral (mammillenwärts)
4. falls notwendig, doppelte Fadenmarkierung Richtung Haut oder M.pectoralis

### 7.3. Zustand des Präparates

- Anzustreben ist, das Präparat in einem Stück operativ zu entfernen.
- Das Präparat ist keinesfalls einzuschneiden.
- Es ist unfixiert trocken intraoperativ einzusenden.
- Allfällige Nachresektate sind zweifelsfrei durch Fäden so zu markieren, dass klar ist, wo der neue Resektionsrand liegt (z. B. Fadenmarkierung an der Seite der neuen Resektionsfläche).
- Die Farbstoffmarkierung sämtlicher Präparate und Resektionsränder erfolgt durch den Pathologen.

### 7.4. Resektionsrand

Der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand ist exakt unter Angabe von Millimetern zu definieren. Das bezieht sich auf invasive und nichtinvasive Karzinome.

### 7.5. Intraoperative Diagnostik

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik (Gefrierschnitt) ist beim invasiven Karzinom und bei Sentinellymphknoten anwendbar.

- **Tumor:** Bei präoperativ histologisch gesichertem invasiven Karzinom kann die Schnellschnittuntersuchung des Tumors entfallen.
- **Schnitttrandbeurteilung:** Eine intraoperative Beurteilung durch den Pathologen ist anzustreben.
- Die Herstellung der **pathologisch-radiologischen Korrelation** ist unerlässlich. Daher ist in jedem Fall einer intraoperativen Diagnostik das Röntgenbild, bzw. das Präparatradiogramm als Orientierungshilfe für den Pathologen zur Kontrolle der Entfernung der Zielläsion zur histologischen Untersuchung mitzusenden.
- **Nicht palpable Läsionen + DCIS:** Eine intraoperative Diagnostik muss wegen der in der Literatur beschriebenen hohen Fehlerrate unterbleiben. Im Idealfall ist das Präparat dennoch intraoperativ an die Pathologie zu senden, um eine adäquate Markierung der Resektionsränder vorzunehmen.
- Die letzte Entscheidung über die Durchführung eines Schnellschnittes hat in jedem Fall der Pathologe anhand des verfügbaren Materials zu treffen.

## 7.6. Anforderungen an den histologischen Tumorbefund

Die histologische Klassifikation von Läsionen der Mamma erfolgt nach den derzeit gültigen Kriterien gemäß „WHO Classification of the Breast and Female Genital Organs“ aus 2002.

Im Befund sind immer folgende Kriterien anzugeben:

- histologischer Tumortyp
- Tumorgrading
- pathologisches Tumorstadium - pT
- Tumorgöße in mm
- Abstand zum Resektionsrand in mm
- Lymph- und Blutgefäßinvasion
- Steroidhormonrezeptoren
- HER-2/neu Status
- Stellungnahme zum Vorhandensein von Mikrokalk
- bei Multizentrität Zahl der Herde und Abstand der Herde zueinander
- Anzahl der entfernten und der befallenen Lymphknoten – pN
- bei Sentinellymphknotenbiopsien Beurteilung nach der TNM-Klassifikation UICC 2002 unter Angabe von (sn) und Berücksichtigung der Kriterien für isolierte Tumorzellen (pN0 i- oder pN0 i+)

## 8. Strahlentherapie

Die Behandlung des Mammakarzinoms ist eine **interdisziplinäre Herausforderung** an Radiologen, Operateure, Pathologen, Radioonkologen und Internistische Onkologen. Nach heutigem Kenntnisstand über die Tumorbilogie des Brustkrebses und nach den zur Verfügung stehenden Ergebnissen klinischer Studien besteht kein Zweifel mehr, dass

1. die nicht verstümmelnden Behandlungsformen den Radikaloperationen ebenbürtig sind und
2. die lokoregionäre Tumorkontrolle beim ersten therapeutischen Zugriff herzustellen ist, um die Überlebenschancen der Patientinnen nicht zu gefährden. Dabei kommt den primär chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen besondere Bedeutung zu. Die lange dominierende Fisher-Doktrin, wonach das Mammakarzinom bereits bei Diagnosestellung eine systemische Erkrankung ist, kann heute nicht mehr aufrechterhalten werden. Selbst von den Patientinnen mit axillären Lymphknoten-Metastasen überleben 40% 15 Jahre ohne adjuvante Chemotherapie rezidivfrei und können als geheilt gelten (*Fletcher & Levitt, 1993*).

Die brusterhaltende Therapie kann heute bei etwa 70 - 80% der primär operablen Brustkrebs-Patientinnen empfohlen werden. Nur für eine kleine Minderheit, nämlich 20 - 30% der Patientinnen, stellt die modifizierte radikale Mastektomie die Therapie der Wahl dar. Sinn der postoperativen Strahlentherapie nach brusterhaltenden oder modifiziert-radikalen Operationen ist es, die mikroskopisch invasiven und nicht-invasiven Tumorreste in der Brustwand bzw. Restbrust sowie subklinische Metastasen in den regionären Lymphknoten zu sterilisieren.

## 8.1. Maßnahmen vor Beginn der Radiotherapie

### 8.1.1. Präoperative Diagnostik

In der Mehrzahl der Fälle wird die Verdachtsdiagnose von der Patientin selbst gestellt. Minimalanforderungen an die lokale und systemische Diagnostik sind:

1. Anamnese und körperliche Untersuchung
2. Mammographie beidseits zur Lokalisation, Größenbestimmung und Charakterisierung der Wuchsform (Multifokalität, Multizentrität) des Tumors präoperativ
3. Standard-Laboruntersuchung der Leber-, Nieren- und Knochenwerte inklusive des Tumormarkers Ca 15-3.
4. Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen
5. Oberbauchsonographie
6. Skelettszintigraphie; Regionen mit nicht erklärbarem erhöhten Uptake sind gezielt radiologisch weiter abzuklären. Fehlt ein röntgenologisches Korrelat, ist ein gezieltes CT oder MRT angezeigt
7. Die Notwendigkeit der Bestimmung von Tumormarkern, der abdominalen Sonographie und der Skelettszintigraphie wird jedoch in neuester Zeit kontrovers beurteilt, insbesondere bei Patientinnen mit gut differenzierten und sehr kleinen Tumoren

### 8.1.2. Vorbehandlung

Operationsberichte müssen die wichtigen Details der Operationstechnik mit makroskopischem Tumorbefund, Nachbarschaftsbeziehung des Tumors (Distanz zur Mamille und zur Haut, Angabe der Lokalisation gemäß Uhrzeiger) eventuell rekonstruktive Techniken, Angabe der je nach Level gesondert entfernten Lymphknoten, Markierung des Tumorbettes mit Clips, eventuell auffällige Blutungen etc. enthalten.

Sollte eine Chemotherapie vorangegangen sein, sind die Substanzen, ihre Dosierung und der Zeitpunkt ihrer Applikation zu dokumentieren.

### 8.1.3. Pathologie

*Der makroskopische pathologische Befund beschreibt:* Tumorgroße, Nachbarschaftsbeziehung des Tumors, Wachstumsformation, Schnitttrandbestimmung, Anzahl entfernter Lymphknoten und Angabe des Levels, aus dem sie entnommen wurden.

*Der histologische Befund beschreibt:* histologischen Subtyp, Grading, R-Klassifikation mit Angabe des Ausmaßes der Randfreiheit in mm, Hormonrezeptorstatus, Zahl und Größe der Metastasen in befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch.

Fakultativ, weil noch nicht prognostisch überprüft, ist die Angabe von weiteren sog. prognostischen Faktoren, wie z.B. die Proliferationsaktivität, die Ploidie und die Onkogenexpression und Genamplifikation (Her2-neu, ras).

## 8.2. Bestrahlung der Brust und Brustwand im Rahmen brusterhaltender Maßnahmen

### 8.2.1. Zielvolumen

Wenn irgend möglich, sollte bei brusterhaltenden Operationen und auch bei der modifizierten radikalen Mastektomie der Tumor mit histologisch eindeutig tumorfreien Resektionsrändern entfernt

werden (R0-Resektion). Eine solche liegt vor, wenn der Tumor > 2 mm von den Resektionsrändern entfernt ist (Freedman, Peterson).

Bei Fällen unklarer oder geringerer Randfreiheit ist eine Nachresektion und gegebenenfalls, falls diese aufgrund der Brustgröße nicht möglich ist, eine modifizierte radikale Mastektomie zu empfehlen. Betont sei aber auch, dass die Sicherheit in der Beurteilung der Resektionsränder in hohem Maße von der aufwendigen histopathologischen Untersuchung abhängig ist. Deshalb variieren die Literaturangaben auch zur Frage, ab welchem Abstand mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem tumorfreien Resektionsrand gesprochen werden darf.

Bei nicht durchgeführter Nachresektion wegen eines erhöhten Operationsrisikos oder Ablehnung durch die Patientin ist eine erhöhte Boostdosis von 14 - 20 Gy erforderlich, die das Risiko eines ungünstigeren kosmetischen Ergebnisses nach sich ziehen kann.

Folgende Operationsverfahren kommen zur Anwendung: wide local excision (Lumpektomie, Tumorektomie), Segmentresektion, Quadrantenresektion, partielle Mastektomie. Eine Brusterhaltung ist möglich, wenn das Verhältnis von Tumorgröße und Brustgröße ein befriedigendes kosmetisches Ergebnis ermöglicht. Kontraindikationen gegen die brusterhaltende Behandlung sind: quadrantenüberschreitendes multizentrisches invasives Karzinom, ausgedehnte makroskopische DCis-Komponente (diffuser Mikrokalk), ausgedehnte Lymphangiosis in der Histologie, inflammatorisches Karzinom und makroskopischer Tumorrest.

Eine relative Kontraindikation stellt das zentrale retromamilläre Mammakarzinom dar. Ebenfalls als relative Kontraindikationen werden von einigen Autoren Kollagenosen in der Anamnese wegen zu erwartender stärkerer Bestrahlungsfolgen angeführt. Eine Sklerodermie sowie ein aktiver LE stellen in den meisten Institutionen absolute Kontraindikationen zur Radiotherapie dar.

### **8.2.2. Indikation zur Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation**

Im Rahmen der brusterhaltenden Therapie ist eine homogene Bestrahlung der Brust obligat, also integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts. Der eventuelle Verzicht auf die postoperative Bestrahlung der Brust wird bei folgender Konstellation diskutiert, wobei immer alle nachfolgenden Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

- unizentrischer Tumor < 1 cm
- hoher Differenzierungsgrad (G1)
- keine Lymphangiose
- keine extensive intraduktale Komponente (EIC-negativ)
- positiver Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (> 10 fmol)
- kein axillärer Lymphknotenbefall (pN0)
- Postmenopausenstatus

Ein solcher Verzicht kann aber solange nicht als therapeutischer Standard gelten, bis entsprechende Studienergebnisse vorliegen.

#### **8.2.2.1. Indikationen zur lokalen Dosiserhöhung des Tumorbettes (Boost):**

Die Indikation zur Boostbestrahlung wird heute in vielen Zentren gestellt. Nach Quadrantenresektion oder Segmentektomie mit deutlich tumorfreien Rändern (> 5 mm) besteht keine zwingende Indikation für einen Boost, wenn bei postmenopausalen Patientinnen gut umschriebene Tumoren ohne Lymphgefäßseinbrüche, ein niedriger Malignitätsgrad und keine EIC vorliegen. Allerdings gilt ohne eine exakte Schnittrandanalyse des Pathologen die Angabe hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorfreiheit nicht als sicher. Gemäß EORTC-Studie 22881-10881 sollten zumindest alle prämenopausalen Patientinnen einen Boost erhalten.

### 8.2.3. Durchführung der Radiotherapie

#### 8.2.3.1. Zielvolumen

Das **Zielvolumen der Mamma und Thoraxwand** umfasst die gesamte Brustdrüse mit einem Sicherheitssaum von ca. 2 cm nach lateral, medial, kranial und kaudal einschließlich der darunterliegenden Thoraxwand. Zum Anschluß an das Bestrahlungsfeld des supraklavikulären Lymphabflußgebietes verläuft die kraniale Feldgrenze wenn möglich durch den medialen Anteil des 2. Interkostalraums (s. Feldgrenzen des supraklavikulären Lymphabflußgebietes). Das **Zielvolumen des Boosts** umfasst das Tumorbett.

#### 8.2.3.2. Bestrahlungstechnik und Dosierung

Zur Bestrahlung liegt die Patientin in Rücken- oder Halbseiten-Schräglage mit erhobenem bzw. abgewinkeltem Arm.

Die Bestrahlungsplanung sollte zur Optimierung der Dosisverteilung unter Zuhilfenahme der Computertomographie erfolgen. Die Simulation eines jeden Feldes und Feldkontrollaufnahmen am Bestrahlungsgerät sind zur Dokumentation unverzichtbar.

Die **Bestrahlung der Mamma und Thoraxwand** erfolgt mit Photonenstrahlung von 4 bis 8 MV eines Linearbeschleunigers. Auch ein Kobaltgerät (mindestens 80 cm Fokus-Achs-Abstand ) ist geeignet. In Ausnahmefällen (z.B. exzessivem Mammavolumen) ist ggf. eine höhere Energie erforderlich. Es sollten tangentielle Felder (zumeist unter Einsatz von Keilfiltern je nach Anatomie) verwendet werden. In der Regel beträgt die Gesamtdosis auf die gesamte Brust 50/50.4 Gy, eingestrahlt mit Einzeldosen von 1.6 - 2 Gy, fünfmal wöchentlich. Bei der Verwendung von höheren Ganzbrustdosen bis 56 Gy kann der Boost entsprechend reduziert dosiert werden oder entfallen. In besonderen Fällen kann auch eine niedrigere Gesamtdosis gewählt werden, jedoch sollten 45 Gy als minimale Dosis im Zielvolumen gewährleistet sein. Die niedrigere Einzeldosis wird bei einer großen Brust oder bei gleichzeitiger Chemotherapie bevorzugt .

Partialbrustbestrahlungen oder Dosisreduktionen unter 45 Gy auf die gesamte Brust sind nur innerhalb von prospektiven Studien zulässig.

Dosiert wird auf einen Referenzpunkt, der in Brustmitte mindestens 2 cm unter der Haut zu wählen ist. Die Dosisinhomogenität sollte innerhalb des Zielvolumens in einer 2D-Planungsschicht der Zentralstrahlebene und bei Verwendung von Kobalt 60-Gammastrahlung +/- 10% und bei Verwendung einer Photonenstrahlung mit 4 - 8 MV +7%/- 5% nicht übersteigen. Bei der detaillierten 3D-Planung zeigen sich in den Isodosenplänen auch höhere Maxima. Hot spots von mehr als 2 cm<sup>3</sup> (ICRU 50) sollten aber immer unter 115% (bezogen auf den ICRU-Punkt) liegen. Auch andere Bestrahlungstechniken sind möglich, sofern sie den genannten Anforderungen entsprechen, z.B. Half-Beam-Block-Technik.

Üblicherweise erfolgt die lokale Dosiserhöhung (Boost) mit Elektronen über ein direktes Feld. Der Referenzpunkt für die Dosisangabe liegt im Maximum der Tiefendosisverteilung. Das Zielvolumen soll mindestens von der 80%-Isodose umschlossen werden. Man bestimmt die Gewebetiefe mit Ultraschall oder CT. Zur genauen Lokalisation des Tumorgebietes ist eine-intraoperativ vorgenommene Clip-Markierung hilfreich.

Die Einzeldosis am Referenzpunkt beträgt 1.8 Gy bis 2 Gy und wird fünfmal wöchentlich appliziert. Die Höhe der Boostdosis ist im allgemeinen abhängig vom R-Status.

R0-Resektion:	10 Gy
Nicht sicher tumorfrei:	10 Gy - 16 Gy
R1-Resektion:	14 Gy - 20 Gy

Bei einem Tumor mit einer EIC, ausgedehnten peritumoralen Lymphangiosis oder einem hohen Malignitätsgrad (G3), der R0-reseziert wurde, erscheint eine Boostdosis von 10 Gy ausreichend. Die Technik des Boostes hängt von der Erfahrung des Therapeuten und den vorhandenen technischen Möglichkeiten ab, aber auch von der Brustgröße, von der Lage und von der Größe des

Primärtumors. Namentlich bei großer Brust, thoraxwandnaher Tumorlokalisation und Resttumor kann die interstitielle Technik vorteilhaft sein. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren in Zentren mit entsprechender Erfahrung und Ausrüstung die intraoperative Radiotherapie mit Elektronen am Beschleuniger (IOERT) in Dosierungen von ca. 10 Gy eine zunehmend etablierte Methode zur vorweggenommenen Boostbestrahlung.

### **8.3. Bestrahlung der Brustwand nach modifiziert radikaler Mastektomie**

#### **8.3.1. Indikationen**

Ausschlaggebend für die **Indikation zur postoperativen Radiotherapie der Brustwand** sind Tumorgöße, Lymphknotenstatus und eine Reihe weiterer prognostischer Parameter. Bei jeder der folgenden Bedingungen ist eine postoperative Radiotherapie indiziert:

- Tumoren jeder Größe mit Befall der Pektoralisfaszie
- Tumor mehr als 5 cm in der größten Ausdehnung (pT3) oder jeder Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand (letztere schließt Interkostalmuskeln, Rippen und vordere Serratusmuskeln ein) und/ oder Haut (T4)
- Befall von 4 oder mehr axillären Lymphknoten (pN2a)
- Befall von Mammaria interna Lymphknoten
- ausgedehnte Lymphangiosis
- fraglich tumorfreie Resektionsränder oder positive Resektionsränder (R1-Resektion)

Darüber hinaus besteht zunehmende Evidenz für die Sinnhaftigkeit einer postoperativen Radiotherapie bei folgenden Konstellationen (vor allem bei Beschreibung mehrerer Risikofaktoren): Befall von 1-3 axillären Lymphknoten (pN1- Stadien), Multifokalität, Multizentrität, wiederholte Biopsien, hoher Malignitätsgrad, hoher Dissoziationsgrad, extensive intraduktale Komponente (EIC), diffuser Mikrokalk in der ablierten Brust, Tumorage in den medialen Quadranten, Alter unter 35 Jahre, negativer Rezeptorstatus.

#### **8.3.2. Durchführung der Radiotherapie**

##### **8.3.2.1. Zielvolumen**

Das klinische Zielvolumen umfasst die Thoraxwand, die von der ablierten Brust ursprünglich bedeckt wurde inklusive Ablationsnarbe. Die kraniale und kaudale Feldgrenze orientiert sich an der Größe und Lage der kontralateralen Mamma und verläuft kaudal in Höhe der ursprünglichen Submammarfalte. Ein Lungensaum von möglichst nicht mehr als 2 cm wird mit erfasst.

##### **8.3.2.2. Technik und Dosierung**

Patientenlagerung, Strahlenqualität, Einzel- und Gesamtdosis entsprechen denen bei der homogenen Bestrahlung der Brust im Rahmen des brusterhaltenden Therapiekonzepts. Die Boostdosis von 10 bis 16 Gy kann kleinvolumig über tangentiale Photonenfelder oder mit Elektronen gegeben werden. Werden statt der tangentialen Photonenfelder direkte Elektronenfelder gewählt, muß in allen Bereichen des bestrahlten Volumens die Dicke der Brustwand mit Ultraschall oder Computertomographie zuverlässig ausgemessen werden. Zwar werden auch dann die Elektronen noch Lungengewebe erreichen, doch sollte eine klinisch relevante Mitbestrahlung der Lunge durch eine zu hoch gewählte Elektronenenergie unbedingt vermieden werden.

## 8.4. Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten

### 8.4.1. Indikationen

Ergebnisse aus prospektiven klinischen Studien, die den Stellenwert der Strahlentherapie der parasternalen Lymphknoten prüfen, stehen noch aus. Die Vorteile und Risiken sollten mit der Patientin besprochen werden. Die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten erscheint sinnvoll:

- bei Tumorsitz zentral oder in den beiden inneren Quadranten, unabhängig vom Befall der axillären Lymphknoten
- bei metastatischem Befall von 4 oder mehr axillären Lymphknoten, unabhängig vom Sitz des Primärtumors

### 8.4.2. Durchführung der Radiotherapie

#### 8.4.2.1. Zielvolumen

Lymphknoten entlang der A. mammaria interna liegen in den ersten 5 Interkostalräumen bis zu 3 - 4 cm lateral der Sternummitte. Dabei bestehen zahlreiche Anastomosen zur Gegenseite. Die Metastasierung wird in von kranial nach kaudal abnehmender Häufigkeit beobachtet, weshalb in vielen Institutionen auch in Abhängigkeit von der Patientinnenanatomie nur die Indikation zur Bestrahlung der ersten drei ICR gestellt wird.

#### 8.4.2.2. Technik und Dosierung

Häufig ist die einfachste und zugleich sicherste Technik, die stark lagevariablen Lymphknoten zu erfassen, die Verwendung von direkten Stehfeldern. Die Feldgrenzen ergeben sich nach individueller, CT-basierter 3D-Planung. Es wird empfohlen, jeweils die Hälfte der Dosis mit Photonen bzw. mit Elektronen einzustrahlen, wobei das Zielvolumen von der 90 - 95%-Isodose (Elektronen: mindestens 80%-Isodose) umschlossen wird. Auch andere Bestrahlungstechniken sind möglich, sofern sie den genannten Anforderungen entsprechen.

Bezogen auf den Referenzpunkt, der nach den Kriterien der ICRU 50 repräsentativ für die Lage des Zielvolumens gewählt werden muss, beträgt die übliche Gesamtdosis 48-50 Gy, eingestrahlt in Einzeldosen von 1,6- 2 Gy fünfmal pro Woche.

Die Indikation zur Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten sowie die Felddausdehnung müssen im Einzelfall auch in Abhängigkeit von der Patientinnenanatomie geprüft werden.

## 8.5. Bestrahlung der supraklavikulären und axillären Lymphknoten

### 8.5.1. Indikationen

Die Strahlentherapie der **supraklavikulären Lymphabflusswege** wird empfohlen, wenn axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. Sie sollte speziell dann durchgeführt werden, wenn histopathologisch nachgewiesen wurde, dass der/die befallene(n) Lymphknoten im kranio-medialen Anteil des Level II der Axilla gelegen hat. Eine dringende Indikation besteht also

1. ab Stadium pN2a
2. besonders auch bei Befall der Axillaspitze (Level III).
3. bei Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten (relative, kontrovers diskutierte Indikation).

Die Bestrahlung der **Axilla** ist bei nicht oder nicht vollständig operierter Achselhöhle indiziert. Bei Vorliegen eines kapselüberschreitenden Tumorwachstums ist der Wert einer Axillabestrahlung umstritten.

## **Durchführung der Radiotherapie**

### **8.5.1.1. Zielvolumen**

Das Zielvolumen der "supraklavikulären Lymphknoten" beinhaltet die supraklavikulären Lymphknoten und die Lymphknoten der Axillaspitze (Level III). Die Feldgrenzen (FG) verlaufen im Einzelnen wie folgt:

kranial: 1 cm kaudal der Hautgrenze der Schulter

kaudal: 2. Interkostalraum

medial: laterale Kontur der ipsilateralen Bogenwurzeln zur Myelonschonung

lateral: Korakoid, entsprechend Ansatz M. pectoralis minor und damit kraniolateraler Begrenzung der Axilla (entsprechend kraniale Anteile Level II + gesamter Level III).

### **8.5.1.2. Technik und Dosierung**

Die Bestrahlung erfolgt über opponierende Felder mit Photonenstrahlung von 4 - 6 MV eines Linearbeschleunigers (oder eines Kobaltgerätes mit mindestens 80 cm Fokus-Achs-Abstand) bis zu einer Dosis von 50/50.4 Gy im Referenzpunkt, der im Zentralstrahl im halben ap-Durchmesser anzusetzen ist. Bei besonders hohem Risiko für supraklavikuläre Metastasen, z.B. bei massivem axillären Lymphknotenbefall, kann die Dosis auf 55.8/56 Gy erhöht werden. Die minimale Toleranzdosis TD 5/5 beträgt für den Plexus brachialis 56 Gy. Die Fraktionsdosis im Referenzpunkt darf dabei 2 Gy pro Tag bei fünf Fraktionen in der Woche nicht überschreiten. Werden Supra- und Axillarregion zusammen opponierend bestrahlt, ist ihr unterschiedlicher Durchmesser zu berücksichtigen, um supraklavikulär eine Überdosis zu vermeiden.

Die Bestrahlung ausschließlich der Supraklavikularregion kann unter der Voraussetzung, dass mit Photonenstrahlung von 4 - 6 MV gearbeitet wird, auch über ein einzelnes ventrales Stehfeld erfolgen. Der Referenzpunkt liegt in 3 cm Tiefe. Das Dosismaximum darf allerdings nicht über 115 % ansteigen. Im übrigen gilt diese Technik nur als zulässig bis zu einer Dosis von 50/50.4 Gy im Referenzpunkt. Auch andere Bestrahlungstechniken sind möglich, sofern sie den genannten Anforderungen entsprechen.

Sind wegen supraklavikulären Lymphknotenbefalls oder wegen besonders hohen Metastasierungsrisikos 56 - 60 Gy erforderlich, sollte die Einzeldosis 1.8 Gy betragen und grundsätzlich über opponierende Felder eingestrahlt werden.

## **8.6. Kombinationen der Radiotherapie mit adjuvanter Chemotherapie**

Die optimale Sequenz von Chirurgie, Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie ist bis heute in der Diskussion. Simultane Konzepte haben den theoretischen Vorteil, dass sowohl die lokoregionäre als auch die systemische Therapie ohne Verzögerung beginnen können. Doch werden stärkere Akutreaktionen und Spät komplikationen gesehen. Bei sequentieller Vorgehensweise ist zu bedenken, dass eine Chemotherapie um so wirksamer ist, je früher sie begonnen wird.

Gegen die simultane Anwendung von Chemotherapie und Radiotherapie bestehen an vielen Institutionen keine Bedenken mehr, sie ist aber in Abhängigkeit von Art, Intensität der Chemotherapie einerseits sowie der Volumenausdehnung der Radiotherapie andererseits zu sehen.

Zielvolumen, Bestrahlungstechnik, Einzel- und Gesamtdosis werden nicht reduziert, wenn eine Chemo- oder Hormontherapie sequentiell oder simultan durchgeführt wird. Bei Patientinnen, die mit einer dosisintensivierten Chemotherapie behandelt werden, kann die Gesamtdosis in der Supra- und Infraklavikularregion bzw. im Bereich der parasternalen Lymphknoten auf 46 Gy begrenzt werden. Eine Absprache zwischen dem Arzt, der die Chemotherapie durchführt und dem Radiotherapeuten ist zu gewährleisten!

1. Maßnahmen während der Radiotherapie
2. Kontrolle des lokoregionalen Befundes einmal wöchentlich
3. Basis-Labor zu Beginn und am Ende der Radiotherapie, bei auffälligen Befunden und bei simultaner Chemotherapie häufiger
4. regelmäßige Hautpflege; insbesondere Vermeidung von Noxen
5. Abschlussuntersuchung bei Bestrahlungsende und nach 6 Wochen

## 9. Nachsorge

Nachfolgende Richtlinien werden als Nachsorgestandards festgelegt und beziehen sich nicht auf in Studien kontrollierten PatientInnen:

	1. – 3. Jahr	4. – 5. Jahr	ab 6. Jahr
Anamnese, klin. Untersuchung, Beratung	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Mammographie*	Jährlich	Jährlich	Jährlich
MRT* Gynäk. Untersuchung	Jährlich	Jährlich	Jährlich
Labor, Ultraschall, Thoraxröntgen, Skelettszintigraphie: bei klinischem Verdacht. * bei diskordantem Ergebnis zwischen Histologie und bildgebenden Methoden homolateral nach 6 Wochen Mammographie, nach 6 Monaten MRT			

Gegenstand der routinemäßigen Nachsorge sind Anamnese, körperliche Untersuchung und jährlich eine Mammographie. Bildgebende Verfahren zur Nachsorge, sowie Laboruntersuchungen einschließlich der Tumormarkerkontrolle sollen nur bei klinischem Verdacht auf Metastasierung zum Einsatz kommen.

Nach der „Richtlinie Strahlenschutz“ ist der Radioonkologe zur Qualitätssicherung und damit zur regelmäßigen Nachsorge der von ihm bestrahlten Patienten zumindest im Jahresabstand verpflichtet. Die Dauer der Nachsorge nach primärer kurativer Therapie beträgt mehr als 10 Jahre (ÖGRO Leitlinien Final Draft 16.12.04:7).

Die Diagnose des Lokalrezidivs setzt voraus:

- Tastbefund
- Bildgebende Verfahren
- MR (bringt eine hohe Rate falsch positiver Befunde, ein negativer Befund schließt ein Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus)

Bei Einhaltung dieser Nachsorge ist die Erkennung von Lokalrezidiven mit hoher Wahrscheinlichkeit sichergestellt.

Bei postmenopausaler Blutung unter Tamoxifen ist jedenfalls eine histologische Abklärung mittels Curettage durchzuführen.

Bisher übliche zusätzliche Routineuntersuchungen haben keinen Vorteil hinsichtlich der Lebensdauer und Lebensqualität erbracht.