

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Klaus Friese

**Die Behandlung des Mammakarzinoms am Brustzentrum der
Universität München, Standort Klinikum Großhadern.
Überprüfung der Behandlungsrealität in Bezug auf die Leitlinien
der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Christine Gabriele Maria Karl
aus Baden-Baden
2015

**Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med Christian Schindlbeck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Franz Edler von Koch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2015

In Dankbarkeit meiner Mutter gewidmet

I. Einleitung	6
I.I. Epidemiologie	6
I.II. Pathologische Grundlagen	7
I.II.I. Stadieneinteilung	7
I.II.II. Histologie und Tumorentität	8
I.III. Behandlungsmethoden.....	10
I.III.I. Operative Verfahren.....	10
I.III.II. Systemische Therapie	12
I.III.III. Radioonkologische Behandlung	17
I.IV. Nationale und internationale Leitlinien.....	18
I.IV.I. Allgemeines	18
I.IV.II. Für diese Arbeit relevante Leitlinien.....	20
II. Material und Methoden.....	22
II.I. Patientenkollektiv und Datenerfassung	22
II.II. Statistische Auswertung	24
III. Ergebnisse	24
III.I. Sentinel-Lymphknoten-Biospien und Axilladissektion	24
III.II. Präoperative Drahtmarkierung	28
III.III. Operative Therapie.....	29
III.IV. Endokrine Therapie	33
III.V. Antikörpertherapie	37
III.VI. Chemotherapie	38
III.VII. Bestrahlungstherapie.....	44
IV. Diskussion	45
V. Zusammenfassung.....	59
VI. Anhang	63
VII. Literaturverzeichnis	69
VIII. Abbildungsverzeichnis	83

IX. Danksagung.....	85
----------------------------	-----------

I. Einleitung

I.I. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit einem Anteil von 29% aller Karzinomerkrankungen derzeit in Deutschland das häufigste Malignom der Frau. Lediglich 0,2% der Männer erkranken an einem Malignom der Brustdrüse, wobei meist eine Korrelation zu einem familiären Mammakarzinom im Rahmen einer BRCA-Mutation vorliegt (Reis et al., 2011, Noh et al., 2012)

Im Jahr 2010 waren in der Bundesrepublik Deutschland 70.340 Frauen an einem Mammakarzinom erkrankt, prognostisch geht man im Jahr 2014 von 75.200 Neuerkrankungen aus (Robert-Koch-Institut, 2013). Ausgehend vom Jahr 1980 bedeutet dies einen Anstieg der Inzidenz von 65%. Es wird diskutiert, ob diese relative Zunahme durch eine verbesserte Früherkennung und zunehmende, flächendekkende Registrierung von Krebserkrankungen zu erklären ist. Während die Inzidenzrate steigt, sinkt gleichzeitig das mittlere Manifestationsalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr, sieben Lebensjahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter anderer Malignome (Robert-Koch-Institut, 2013).

Bezüglich der krebsspezifischen Mortalität der Frau ist das Mammakarzinom an erster Stelle zu nennen, noch vor den malignen Erkrankungen des Darms und der Bronchien. Jährlich sterben etwa 18.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs (Schon et al., 2004).

Große Unterschiede gibt es weltweit bei der Inzidenz und Mortalität im Vergleich zwischen den sogenannten „more developed countries“ und den „less developed countries“, sowie zwischen einzelnen Ländern innerhalb Europas (National-Cancer-Institute, 2007). Führend bezüglich der Inzidenz des Mammakarzinoms sind die USA mit einem Lebenszeitrisiko von 13,8%. Deutschland befindet sich im europäischen Vergleich geringfügig über dem EU-Durchschnitt mit einem Lebens-

zeitrisiko von 12,9 % (Robert-Koch-Institut, 2013).

Für die kommenden Jahre wird weltweit mit einer weiter steigenden Tendenz sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch der Mortalität bedingt durch das Mammakarzinom gerechnet. Warum es zu dieser Steigerung kommt, ist nicht sicher geklärt. Zu den diskutierten Faktoren gehören umwelt- und zivilisationsbedingte Einflüsse sowie gesellschaftliche Veränderungen in den letzten Jahren wie zunehmende Kinderlosigkeit und Spätparität (>35. Lebensjahr), eine verlängerte Menstruationsphase sowie die Hormonsubstitution in den Wechseljahren (MacMahon, 2006).

Insbesondere bei der Erkrankung prämenopausaler Frauen kann eine Mutation der Breast-Cancer-Gene BRCA1, BRCA2 oder BRCA3 zu Grunde liegen. Liegt eine Mutation eines Allels dieser autosomal-dominant vererbten Protoonkogene vor, so ist die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken für Trägerinnen des BRCA1 mit einem Risiko von bis zu 65% und für Trägerinnen des BRCA2 von bis zu 45% angegeben. Diese Gene kommen bei etwa 5-15% aller Brustkrebs-Patientinnen vor (Antoniou et al., 2003, Thompson et al., 2002, Le Calvez-Kelm et al., 2012).

Weitere seltene Genveränderungen, die mit einer Brustkrebserkrankung vergesellschaftet sein können, sind Mutationen im p53-Gen (Li-Fraumeni), PTEN (Cowden-Syndrom), STK11 (Peutz-Jeghers-Syndrom) und CDH1 (E-Cadherin) (Schneider et Garber, 1993, Hemel et Domchek, 2010, van der Groep et al., 2011).

I.II. Pathologische Grundlagen

I.II.I. Stadieneinteilung

Um das Stadium der Erkrankung zu beschreiben, wird, wie bei allen Malignomen, die TNM-Klassifikation genutzt. Diese beurteilt die Tumorgröße (T), den Lymphknoten-Befall (N), die Metastasierung (M) und die Differenzierung (G). Zudem wird beurteilt, ob in dem peritumoralen Gewebe eine Infiltration von Lymph- oder Blutgefäßen durch einzelne Tumorzellen stattgefunden hat. Man spricht dabei von Lymphangiosis (L) oder Hämangiosis (H) carcinomatosa.

Das voraus gestellte „c“ (clinical) steht für eine klinische oder apparative Befunderhebung, zum Beispiel durch Palpation, Sonographie, Mammographie oder Kernspintomographie. Diese klinische Einschätzung spielt zusammen mit der Tumorphiologie die entscheidende Rolle bei der Planung des weiteren Vorgehens, hinsichtlich primärer System-Therapie versus primär operativer Therapie. Ein *yp*-Präfix gibt an, dass der Tumor neoadjuvant vorbehandelt und im Anschluss daran histologisch klassifiziert wurde (Singletary et Connolly, 2006). Ein *p* gibt die histopathologische Klassifikation ohne vorangegangene primär systemische Therapie an.

I.II.II. Histologie und Tumorentität

Die Tumorentität wird anhand einer Gewebeprobe beschrieben, die durch eine prätherapeutische Stanzbiopsie oder durch die operative Tumorentfernung gewonnen wird.

Man unterscheidet dabei benigne Läsionen, Läsionen unklaren Potentials, Präkanzerosen und invasive Karzinome. Bei nicht-invasiven Neoplasien handelt es sich um wachsende Proliferationen von malignen Epithelzellen innerhalb der Milchgänge, ohne Überschreitung der Basalmembran. Darunter liegende Lymph- oder Blutgefäße sind nicht betroffen. Sie stellen eine mögliche Vorstufe eines invasiven Karzinoms dar, da bei weiterem Wachstum die Basalmembran und somit die Grenze zum invasiven Wachstum durchbrochen werden kann. Entsprechend ihrer zellulären Morphologie werden sie als *Duktales Carcinoma in situ* (DCIS) oder *Lobuläre intraepitheliale Neoplasie* (LIN) bezeichnet (Böcker W., 2008).

Handelt es sich um einen invasiven Tumor, so wird bestimmt, von welchem Zelltyp die Entdifferenzierung ausgegangen ist. Bei 40-75% der Tumore handelt es sich um invasiv-duktale Karzinome, gefolgt von invasiv-lobulären (5-15%), medullären (1-7%) und tubulären Karzinomen (1-2%). Muzinöse, papilläre, Plattenepithel- und neuroendokrine Tumore machen weniger als 1% der malignen Brustkrebskrankungen aus. Zusätzlich zur Zellmorphologie wird der Grad der Entdifferenzierung (Grading) bestimmt. Dabei werden Kernpolymorphien, Mitoseraten und die Ausprägung der Strukturveränderungen der Zellkerne beurteilt. Mit Hilfe dieser drei

qualitativen Kriterien wird die Differenzierung nach einem Scoresystem festgelegt (Mayr D., 2007).

Zusätzlich erfolgt standardmäßig die immunhistochemische Untersuchung des Östrogen- und Progesteron-Rezeptors anhand der Rezeptor-spezifischen Färbereaktionen. Der Expressionsgrad wird jeweils prozentual für den Östrogen- und Progesteron-Rezeptor angegeben. Liegt der Steroid-Hormonrezeptor-Status über 10%, so ist der Tumor Hormonrezeptor-positiv. Der Hormonrezeptor-Status ist der prädiktive Marker für das Ansprechen einer antihormonalen Therapie. Der Bereich zwischen 0% und 10% ist als fraglich Hormonrezeptor-positiv einzustufen. In diesem Bereich kann eine antihormonelle Therapie ebenfalls von Nutzen sein (Harvey et al., 1999). Der Hormonrezeptor-Status kann alternativ gemäß dem „Immunreaktiven Score“ nach Remmele und Stegner angegeben werden. Neben der Anzahl der angefärbten Zellen wird zusätzlich die Farbintensität berücksichtigt. Der Scorewert stellt das Produkt aus diesen beiden Größen dar und nimmt Werte zwischen 0 und 12 an (Remmele et Stegner, 1987). Dieser Scorewert spielt in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie hinsichtlich der Indikation einer antihormonalen Therapie allerdings nur eine untergeordnete Rolle. Etwa 60% aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor-positiv.

Bei ca 20-30% aller Mammakarzinome liegt eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsrezeptors Her2/neu vor. Die Überexpression von Her2/neu stellt gleichzeitig einen wesentlichen prognostischen und prädiktiven Faktor dar (Wolff et al., 2007). Bei der Her2/neu-Überexpression erfolgt eine Zytostatika-Therapie in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab. Der Antikörper blockiert an der extrazellulären Domäne die Signalübertragung an die Krebszelle. (Joerger et al., 2010, Untch et al., 2010). Die Signaltransduktion über die Tyrosinkinase zur Induktion der Proliferation wird mit Hilfe dieses Antikörpers inhibiert (Riemer et Zielinski, 2008).

Die Her2/neu-Überexpression wird durch eine immunhistochemische Untersuchung qualitativ bestimmt. Bei unklaren Befunden wird dies durch eine *Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung* (FISH) der Her2/neu-Status konsolidiert. Da die genetische Information für den Her2/neu-Rezeptor auf Chromosom 17 kodiert wird, untersucht man bei der FISH-Analyse das Verhältnis von Her2-Gensignalen zu

Chromosom-17-Signalen. Liegt das Verhältnis zueinander über dem Wert 2, werden also mehr Her2-Gensignale angefärbt als nicht-kodierende Gene auf Chromosom 17, spricht dies für eine Her2/neu-positiven Tumor (Shah et al., 2010). Weitere Substanzen, die sich gegen den Her2/neu-Rezeptor beziehungsweise die Tyrosinkinase richten, sind beispielsweise Lapatinib, Pertuzumab und T-DM1. Sie finden in der Therapie des Her2/neu-positiven Karzinoms zunehmend Beachtung (Johnston et al., 2009).

Die TNM-Klassifikation und der histopathologische Befund stellen einerseits die Grundlage für die weiterführende Behandlung des Karzinoms dar. Andererseits ist aufgrund dieser Befunde eine Prognose für die Patientin abschätzbar. Um die therapeutischen Leitlinien einhalten zu können, muss der Befund standardisiert nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) durchgeführt werden (Bocker, 2002, Konecny, 2013).

In der Regel erfolgt die Festlegung der Therapie des Mammakarzinoms im Rahmen einer interdisziplinär besetzten Tumorkonferenz. Diese sollte in der Regel mit Vertretern aus den Fachrichtungen Gynäkologie, internistische Onkologie, Pathologie, Radiologie, Strahlentherapie sowie mit einem plastischen Chirurgen besetzt sein. Die Indikationsstellung orientiert sich an den in Deutschland geltenden Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der S3-Leitlinie sowie an aktuellen Publikationen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Individuelle Behandlungswünsche und Lebensumstände sowie die Berücksichtigung von Komorbiditäten finden dabei ebenfalls Eingang in den Therapievorschlag.

I.III. Behandlungsmethoden

I.III.I. Operative Verfahren

Die operative Vorgehensweise beim Mammakarzinom wird unter der Berücksichtigung des Verhältnisses zwischen Tumor und Brustgröße, Multizentrizität und den begleitenden histopathologischen Parametern sowie einer eventuell vorausgegangenen Systemtherapie festgelegt. Die zunehmende Akzeptanz der angebotenen

Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogramme führten zu einer Zunahme der Diagnosestellungen von kleinen und in-situ-Karzinomen. Gleichzeitig wurden die Indikationen für eine brusterhaltende Therapie im Laufe der letzten Jahrzehnte umfangreicher und die onkoplastischen Operationstechniken verbessert (Albert et al., 2010).

Aktuell werden in Deutschland durchschnittlich 60 bis 70% der Mammakarzinome in Stadien erkannt, die eine brusterhaltende Operation zulassen (Janni W. et Krause A., 2005).

Relative und absolute Kriterien für die brusterhaltende Operation (BET) sind eine günstige Relation von Tumorgröße und Brustvolumen, eine erreichbare in-sano-Resektion (R0), das heißt ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm des invasiven Anteils zum gesunden Gewebe, sowie das Fehlen von Multizentrität oder einer inflammatorischen Komponente (Tenea Cojan et al., 2012, Bleicher, 2013).

Ist der Tumor nicht tastbar, so erfolgt vor der Operation eine Drahtmarkierung des Tumors, welche unter sonographischer, mammographischer oder kernspintomographischer Kontrolle durchgeführt werden kann. Das durch die Drahtbranchen markierte Tumoreal wird bei der anschließenden Operation entfernt (Khan et Eladoumikdachi, 2010).

Um im Anschluss den entstandenen Gewebedefekt wieder aufzufüllen, der durch die Gewebeentnahme entstanden ist, kann das umliegende Parenchym in Form eines sogenannten intramammären Schwenklappens mobilisiert, in die Tumorhöhle rotiert und eingenäht werden. Hierdurch kann auch bei großen Tumoren ein zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis erreicht werden (Wallwiener et al., 2008). Eine Schnellschnitt-Untersuchung der Sicherheitsabstände, die während der Operation durchgeführt wird, ist fakultativ. Eine primäre Nachresektion kann entweder nach dem Ermessen des Operateurs intraoperativ oder sekundär nach dem Vorliegen der histopathologischen Untersuchung stattfinden.

Bei 20-30% der Patientinnen ist eine brusterhaltende Operation aufgrund eines ausgedehnten, die Haut infiltrierenden, inflammatorischen oder multizentrischen

Tumorbefundes sowie ausgedehntem DCIS allerdings kontraindiziert. Hier sollte eine Entfernung des Brustdrüsengewebes, in einigen Fällen sogar der gesamten Brust, erfolgen. Bei der modifizierten radikalen Mastektomie wird der gesamte Brustdrüsenkörper mit Haut, Mamillen-Areola-Komplex und Pektoralisfaszie unter Belassung des *Musculus pectoralis major* und *minor* entfernt. Ist der Muskel infiltriert, sollte der befallene Anteil unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes entfernt werden (Sivell et al., 2010). Ist eine Mastektomie indiziert, sollte präoperativ ein simultaner oder im Intervall stattfindender Wiederaufbau mit der Patientin präoperativ erörtert werden.

Die Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) stellen im Sinne der funktionellen Anatomie die ersten Lymphdrainagestationen der Brust dar und somit die erste Station der lymphogenen Metastasierung eines Karzinoms. Sie sind beim Mammarkarzinom am häufigsten in der Axilla lokalisiert. Sentinel-Lymphknoten werden markiert, indem ein radioaktiver Tracer Technetium99m peritumoral oder periareolar subepidermal injiziert wird. Der lymphotrope Tracer gelangt über die Lymphabflussbahn zu den ersten axillären Lymphknoten. Diese ersten radioaktiv markierten Lymphknoten werden in der Lymphszintigraphie dargestellt und durch einen Kollimator intraoperativ detektiert. Die radioaktiven Sentinel-Lymphknoten können somit gezielt entfernt werden. Bei tumorfreien Wächterlymphknoten kann auf eine systematische Axilladissektion verzichtet werden (Rink et al., 2001).

Bei Vorliegen eines oder mehrerer tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten sowie klinisch suspekten Lymphknoten wurde im Jahr 2007 eine axilläre Lymphonodektomie (ALND) empfohlen. Diese Operation beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten der unteren und mittleren Axilla, also kaudal und lateral des *Musculus pectoralis minor* (Level I) sowie dorsal des Muskels (Level II). Die Lymphknoten medial und kranial des *Musculus pectoralis minor* (Level III) werden in der Regel belassen (Dian D. et al. 2013, Wallwiener et al., 2008).

I.III.II. Systemische Therapie

Grundsätzlich kann eine systemische Therapie bei einem lokal begrenzten Mammarkarzinom vor einer Operation als primäre Systemtherapie oder nach der Opera-

tion als adjuvante Therapie begonnen werden. Ziel der primären Systemtherapie ist es unter anderem, den Tumor so zu verkleinern, dass im Anschluss ein kosmetisch günstiges Ergebnis in Form einer brusterhaltenden Operation möglich ist. In manchen Fällen wird auch angestrebt, den Tumor überhaupt in eine operable Form zu überführen, so zum Beispiel beim inflammatorischen Mammakarzinom. Liegt ein klinisch-apparativ positiver Lymphknotenstatus vor, kann in einigen Fällen ein Downstaging erreicht werden (Gerber et al., 2003). Bei einem primär systemischen Ansatz ist besonders die Beurteilung der Remission, beziehungsweise des Therapieansprechens *in vivo* von Interesse. Bei ausbleibenden Remissionserfolg besteht die Möglichkeit die Therapie entsprechend anzupassen (von Minckwitz et al., 2011).

Bei der adjuvanten Therapie wird eine systemische Therapie nach primärer Operation begonnen. Hierdurch können, wie auch bei der primär systemischen Therapie, die krankheitsbezogenen Rezidive und Mortalitätsraten gesenkt werden. Bezuglich des Einflusses auf das Disease-free Survival (DFS) beziehungsweise auf das Overall Survival (OAS) der Patientinnen konnte bisher kein Unterschied zwischen beiden Therapieansätzen gezeigt werden (Fisher et al., 1998).

Systemische Therapien zielen insgesamt darauf ab, Restbefunde oder Mikrometastasen zu beseitigen, die weder apparativ noch histopathologisch nachweisbar sind, um somit Rezidive zu verhindern. Chemotherapie, antihormonelle Therapie und auch Biologicals wie der Antikörper Trastuzumab können sowohl primär systemisch als auch adjuvant verwendet werden.

Zwangsläufig stellt sich die Frage, wann eine Therapie primär systemisch und wann adjuvant begonnen werden sollte. Das internationale Komitee der St. Gallen-Konsensus-Konferenz mit deutscher Beteiligung teilt das primäre Mammakarzinom bezüglich der Therapieindikation in drei Risikogruppen ein (s. Tabelle 1). Je nach Risikogruppe wird einer Patientin eine systemische Therapie mit endokrin wirksamer Substanz und/oder Zytostatika, gegebenenfalls in Kombination mit Trastuzumab, empfohlen. Hierbei wurden im Jahr 2007 in erster Linie die pathologische Klassifikation (Grading, TNM-Klassifikation) sowie biologische Marker (Hormon-Rezeptor- oder Her2/neu-Status) wie auch das Alter der Patientin berücksichtigt.

„Low risk“ = niedriges Risiko	„Intermediate risk“ = mittleres Risiko	„High risk“ = hohes Risiko
Nodalnegativ und alle der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • pT ≤ 2 cm und • Grading 1 und • Keine Gefäßinvasion und • (frgl.) hormonempfindlich und • HER-2/neu negativ und • Alter ≥ 35 	Nodalnegativ und wenigstens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • pT > 2 cm • Grading 2–3 • Peritumorale Gefäßinvasion • Nicht hormonempfindlich • HER-2/neu-positiv • Alter < 35 Nodalpositiv (1–3 Lk-Metastasen) und <ul style="list-style-type: none"> • (frgl.) hormonempfindlich und • HER-2/neu negativ 	Nodalpositiv (1–3 Lk-Metastasen) und <ul style="list-style-type: none"> • Nicht hormonempfindlich oder • HER-2/neu-positiv Nodalpositiv (≥ 4 Lk-Metastasen)
Allgemeine Therapieempfehlung		
Endokrine Therapie (Tamoxifen) oder keine Therapie	Sicher hormonempfindlich: Endokrine Therapie oder Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie	Sicher (und fraglich) hormonempfindlich: Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie
Fraglich hormonempfindlich: Chemotherapie (ggf. gefolgt von endokriner Therapie) Hormonunempfindlich (ER und PR negativ): Chemotherapie HER-2/neu positiv (IHC 3+ oder FISH positiv): Trastuzumab		

Abbildung 1: Risikogruppen und Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007 (Goldhirsch A., 2007)

Im Jahr 2007 lagen der Indikationsstellung für eine Chemotherapie in erster Linie das TNM-Stadium, der Hormonrezeptor- und der Her2/neu-Status zu Grunde. Eine Chemotherapie sollte 2007 bei einer Tumogröße >T2, bei Hormon-Rezeptornegativen und Her2/neu-Status-positiven Tumor, ebenso bei Lymphknotenbefall empfohlen werden (Kahlert S., 2009).

Gianni Bonadonna konnte 1995 das CMF-Schema mit zwölf Zyklen Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil als erstes Chemotherapie-Schema etablieren, mit dem das DFS signifikant verbessert werden konnte (Bonadonna et al., 1995). In den folgenden Jahren wurde das klassische CMF-Schema mit zwölf, beziehungsweise sechs Zyklen, zugunsten moderner und teilweise kürzerer Anthrazyklin-haltiger Schemata verlassen (Fisher et al., 1990).

Polychemotherapien mit mehreren Substanzen wie Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), 5-Fluoruracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Anthrazyklin + Cyclophosphamid (AC) oder 5-Fluoruracil+Anthrazyklin+Cyclophosphamid (FAC) werden heute aufgrund des besseren Ansprechens des Tumors favorisiert (EBCTCG, 2005). Bei kombinierter oder sequentieller Taxan-Gabe, kann insbesondere in der nodal-positiven Situation zusätzlich eine signifikante Verbesserung des DFS und des OAS erreicht werden (Herceg et Vrbanec, 2009, Martin et al.,

2005). Dieses Schema wurde 2007 in erster Linie bei nodal-positiven Patientinnen angewandt (Sparano et al., 2008, Roche et al., 2006).

Bei Patientinnen, welche an einem Hormonrezeptor-positiven oder fraglich Hormonrezeptor-positiven Karzinom leiden, wird eine antihormonelle Therapie empfohlen. Diese effektive und meist gut tolerierte Therapie verbessert das DFS und OAS der Patientinnen in der Adjuvanz signifikant (Perez, 2007). Als Medikamente stehen Antiöstrogene und der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen sowie steroidale und nicht steroidale Aromatasehemmer (AI) zur Verfügung. Bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen die Therapie der Wahl, welches bei Frauen bis 40 Jahren mit einem Analogon des Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH-Analogon) ergänzt werden kann, postmenopausale Frauen können Tamoxifen oder Aromatasehemmer erhalten.

Besteht eine Indikation für eine primär systemische oder palliative Therapie, beispielsweise bei multimorbidien Patientinnen, bei denen die Nebenwirkungen einer Chemotherapie oder die Risiken einer Operation nicht tolerabel sind, kann eine endokrine Therapie als primäre Systemtherapie durchgeführt werden. Eine primär systemische, endokrine Therapie kann zum Beispiel drei Monate vor einer geplanten Operation erfolgen, um eine Remission des Tumors zu erreichen.

Bei älteren Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Tumor überwiegen in vielen Fällen die Risiken und Nebenwirkungen einer Chemotherapie gegenüber dem positiven Einfluss der Chemotherapie auf das OAS. Hier kann in Abhängigkeit von prädiktiven und prognostischen Faktoren die alleinige endokrine Therapie indiziert werden (Hanusch C. A. et al, 2011).

Die adjuvante antihormonelle Therapie beginnt nach dem Ende der Chemotherapie oder direkt im Anschluss an die Operation, falls keine Chemotherapie erfolgt oder diese bereits primär systemisch durchgeführt wurde. Ist eine Chemotherapie oder Strahlentherapie geplant, sollte die endokrine Therapie im Anschluss daran begonnen werden (Pagani, 2009).

Die Auswahl der endokrinen Therapie-Medikation ist vom Menopausenstatus der Frau abhängig. Dieser wird anamnestisch erhoben und kann durch die Bestimmung des Hormonstatus konsolidiert werden. Ist die Patientin prämenopausal, erfolgt die Gabe von Tamoxifen über mindestens fünf Jahre, gegebenenfalls mit

GnRH-Analoga für die ersten zwei bis drei Jahre. Aromatasehemmer als alleinige Medikation sollten bei prämenopausalen Patientinnen nicht eingesetzt werden (AGO, 2010b).

Bei postmenopausalen Frauen können drei Einnahme-Schemata empfohlen werden: Die Einnahme von Tamoxifen über mindestens fünf Jahre, die Einnahme eines Aromatasehemmers über fünf Jahre oder die Einnahme von Tamoxifen für zwei bis drei Jahre mit anschließendem Wechsel, einem sogenannten Switch, auf einen Aromatasehemmer für weitere zwei bis drei Jahre. Nach neueren Erkenntnissen kann bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifen-Therapie sofort beziehungsweise nach therapiefreiem Intervall die endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer für weitere drei bis fünf Jahre fortgesetzt werden (Mamounas et al., 2008).

Der Einsatz der endokrinen Therapie sollte im Hinblick auf den Menopausenstatus, etwaige internistische Begleiterkrankungen, die Lebensumstände und die von der Patientin tolerierten Nebenwirkungen entschieden werden (AGO, 2010). Ein Großteil der Patientinnen leidet unter Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen und muskulo-skeletalen Beschwerden, die mit einer Begleitmedikation wie zum Beispiel Physiotherapie oder einem Wechsel der Medikamente gebessert werden können (Garreau et al., 2006).

Bei Erkrankungen mit hohen Risikoprofil wurde im Jahr 2007 häufig die adjuvante Therapie mit einem primären Aromatasehemmer oder Tamoxifen mit Switch nach zwei bis drei Jahren empfohlen, da diesen Schemata eine höhere Effektivität zugesprochen wird (Carpenter, 2008). Schemata, die einen Aromatasehemmer beinhalten, wurden im Jahr 2007 aufgrund der im Jahr 2005 erstmals publizierten Daten der ATAC-Studie favorisiert. Hier wurde ein verbessertes DFS durch den Einsatz von Anastrozol gegenüber Tamoxifen beschrieben (Howell et al., 2005).

Etwa 10-30% der Mammakarzinome zeigen eine Her2/neu-Überexpression (Ross et al., 2003, Slamon et al., 1987). Diese Patientinnen profitieren von einer Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab sowohl hinsichtlich des DFS als auch des OAS (Slamon et al., 2011). Eine Therapie mit Trastuzumab wurde 2007 in erster Linie adjuvant in Kombination mit einer Chemotherapie empfohlen. Aufgrund der in der Zulassungsstudie nachgewiesenen Kardiotoxizität, die auch in Nachfolgeuntersuchungen gezeigt werden konnte, ist das kardiale Monitoring mit-

tels Herzechokardiographie und Elektrokardiogramm (EKG) empfohlen (Ewer et O'Shaughnessy, 2007). Die Kombination von Trastuzumab mit Anthrazyklinen führt zu einer weiteren relevanten Verstärkung der kardialen Toxizität und einer Erhöhung der Gefahr der Herzinsuffizienzen (Romond et al., 2005, Mayer et Lin, 2012). Daher haben in neuerer Zeit besonders Anthrazyklin-freie Therapie-Regime mit Trastuzumab an Bedeutung gewonnen. In diesen Regimen kann Trastuzumab mit Taxanen und/oder Carboplatin kombiniert werden. Damit wird eine Reduktion der Toxizität bei ähnlichem Ansprechen des Tumors wie auf Anthrazyklin-haltige Schemata erreicht (Valero et al., 2011).

Antikörper wie Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an den Vascular Endothelial Growth Factor bindet und so zu einer Hemmung der Angiogenese führt, oder Lapatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der der Signaltransduktion der Wachstumskaskade entgegenwirkt, sollten derzeit lediglich in Studien zum Einsatz kommen (Pierga et al., 2012, Goss et al., 2013). Eindeutige Empfehlungen dafür lagen im Jahr 2007 durch die AGO noch nicht vor. Daran hat sich bis heute in der Adjuvanz nichts geändert.

I.III.III. Radioonkologische Behandlung

Wie beschrieben, ist eine vollständige Resektion des Tumors über eine abschließende histopathologische Untersuchung sicherzustellen. Man geht jedoch davon aus, dass bei einer brusterhaltenden Operation vereinzelte Tumorzellen zurückbleiben, die zu Lokalrezidiven führen können (Hölzel et al., 2001). Anhand von Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass nach erfolgter BET oder Mastektomie die adjuvante Radiotherapie sowohl die lokoregionäre Rezidivrate als auch eine Fernmetastasierung signifikant reduziert und das DFS und OAS von Brustkrebspatientinnen verbessert werden kann (Van de Steene et al., 2000). Daraus leitet sich die Empfehlung ab, eine adjuvante Strahlentherapie nach BET durchzuführen. Bisher wird in den Leitlinien zu einer Bestrahlung der gesamten Brust geraten, da über Teilbestrahlungen noch keine Langzeitstudien vorliegen. Diese wurde bereits im Jahr 2007 in klinischen Studien durchgeführt. Inzwischen gibt es publizierte Ergebnisse der sogenannten TARGIT-Studie. Hier konnte eine erhöhte Lokalre-

zidivrate bei Teilbestrahlungen gleichzeitiger Verbesserung des OAS gezeigt werden (Sperk et al., 2012).

Für eine alleinige neoadjuvante Strahlentherapie gab es im Jahr 2007 sowie bis heute ebenfalls keine Empfehlung. Es liegen jedoch Phase II-Studien vor, aus dem hervorgeht, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender neoadjuvanter Strahlentherapie bei Tumoren über fünf Zentimeter und einem positiven Lymphknoten-Status eine histopathologisch komplett Remission in bis zu 20% der Fälle erreichen kann (Bauerfeind, 2009). Auch hierzu lagen jedoch im Jahr 2007 sowie auch aktuell noch keine eindeutigen Empfehlungen vor.

Allgemein sollte eine postoperative Radiatio etwa vier Wochen nach einer Operation begonnen werden, um die Wahrscheinlichkeit Bestrahlungsassozierter Wundheilungsstörungen zu reduzieren. Bei einer BET wird die gesamte Restbrust bestrahlt. Je nach Tumorgröße und Lymphknoteninfiltration muss das Bestrahlungsfeld auf ipsilaterale axilläre, supra- und infraklavikuläre bis hin zu den parasternalen Lymphknotengebieten ausgedehnt werden (Scheithauer H. et al., 2011). Bei einer durchgeführten Mastektomie und zusätzlichen Risikofaktoren wie zum Beispiel einem positiven Lymphknoten-Status, einer Lymphgefäß-Invasion oder einer Tumorgröße über fünf Zentimeter sollte eine postoperative Bestrahlung der Thoraxwand und gegebenenfalls der Lymphknoten-Regionen erfolgen (Sauer et al., 2001).

I.IV. Nationale und internationale Leitlinien

I.IV.I. Allgemeines

Wie man den oben aufgeführten Punkten entnehmen kann, ist die Optimierung der Behandlung aufgrund der Vielfalt einzelner Therapie-Bausteine und deren Kombination durchaus komplex. Jeder weitere Schritt in der Therapie, also die Entscheidung, ob zunächst operativ, systemisch oder radioonkologisch vorgegangen wird, sollte nach der Diagnosestellung individuell auf das Tumorleiden der einzelnen Patientin abgestimmt werden. Bei der Auswahl werden, neben den Krankheitssta-

dien, auch individuelle Faktoren wie Komorbiditäten und Lebensstile berücksichtigt.

Vor diesem Hintergrund bieten Leitlinien eine wichtige Orientierung für die behandelnden Ärzte. Sie sollen helfen, die Therapie anhand des vorausgegangenen Stagings evidenzbasiert und nach neuesten Ergebnissen von Studien durchführen zu können (Petrisor et Bhandari, 2007). Sie bündeln Informationen aus Lehrbüchern, Originalpublikationen und Expertenmeinungen, um eine systematische, transparent entwickelte und konsentierte Empfehlung geben zu können. Leitlinien sind somit Entscheidungshilfen sowohl für Ärzte als auch für Patienten (Leglmann, 2007).

Um Leitlinien in der Praxis umzusetzen, werden bestimmte Anforderungen gemäß dem Institut für medizinisches Wissensmanagement gestellt. Demnach wird gefordert „...die Berücksichtigung der vorhandenen Möglichkeiten, Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis zu stellen, die Stellung des Patienten als Partner im Entscheidungsprozess zu stärken, die Qualität der Versorgung zu verbessern, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren...“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2011).

Damit diese Punkte gewährleistet werden können, ist es wichtig, dass die verantwortlichen Gremien aus Experten der Gesundheitsversorgung, im klinischen Alltag tätigen Ärzten und aus Patienten bestehen. Nur aus der gebündelten Erfahrung der gesamten Gruppe kann eine ausgewogene und umsetzbare Leitlinie entstehen (Shekelle et al., 1999, Grimshaw et al., 1995). Die Arbeit dieser Gremien besteht darin, anhand von Literaturrecherchen und Erfahrungsberichten eine Leitlinie zu erstellen und diese mit Evidenzgraden zu versehen. Dadurch erhält der Leser einen Überblick über die Anzahl und Relevanz der Studien, welche in die Leitlinie eingeflossen sind (Haggard, 2007).

Um die Qualität der Leitlinien hinsichtlich Evidenz-basierter Empfehlung und Umsetzbarkeit zu sichern, werden diese einem sogenannten Clearing-Verfahren unterzogen. Der Begriff „Clearing“ steht hier für die Sicherung der Wissenschaftlichkeit

keit und Praktikabilität von Leitlinien. Zu diesem Zwecke haben sich im Mai 1999 die Bundesärztekammer, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherungen zu einer Kooperation zusammengeschlossen, welche ihre Aufgabe darin sieht, Leitlinien eben diesem Clearing-Verfahren zu unterziehen (Bundesärztekammer, 1999). Mit dem Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherungen (GMG) wurden die Aufgaben des Clearings dem neu geschaffenen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übertragen (IQWiG, 2010). Dieses Institut überprüft die Leitlinien der DKG und der AGO-Mamma auf die oben genannten Punkte. Hinsichtlich des Mammakarzinoms wurde die Leitlinie der AGO in den Bereichen Diagnose, Therapie und Nachsorge als „sehr umfangreich“ eingestuft (IQWiG, 2006). Die Leitlinien der AGO sind also eine legitime Grundlage zur Auswertung der durchgeföhrten Therapie des Mammakarzinoms am Brustzentrum des Klinikums Großhadern im Jahr 2007.

I.IV.II. Für diese Arbeit relevante Leitlinien

Leitlinien sind in der Regel auf nationaler Ebene etabliert, wobei sie sich neben eigenen Recherchen auf Basis von publizierten Studien auch auf vorausgegangene internationale Konsensuskonferenzen und deren Empfehlungen berufen.

In Deutschland sind im Wesentlichen zwei Arbeitsgruppen für die Publikation von Leitlinien zur Behandlung des Mammakarzinoms verantwortlich. Diese ist, neben der Deutschen Krebsgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGS), die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO).

Die DKG veröffentlichte im Jahr 2004 erstmals die S3-Leitlinien, Aktualisierungen folgten in den Jahren 2008 und 2012. Diese Leitlinie basiert auf aktuell publizierten prospektiven und randomisierten Studien. Es werden Veröffentlichungen und Studien herangezogen, deren Relevanz geprüft und anhand bestehender Leitlinien ausgewertet, um schließlich von einem interdisziplinären Expertenteam in einer Leitlinie zusammengefasst zu werden. Die S3-Leitlinie berücksichtigt neben der systematischen Recherche von Studien und Publikationen auch die Wirtschaftlichkeit und das Out-come nach der entsprechenden Therapie-Empfehlung. Sie ist

daher bezüglich der Studienlage höherwertig als S1- und S2-Leitlinien. Eine S2e-Leitlinie stützt ihre Empfehlungen lediglich auf Studien und Publikationen (S2e) oder auf in einem formellen Konsens getroffene Empfehlungen. Eine S1-Leitlinie formuliert in einem informellen Konsens getroffene Empfehlungen (Hoffmann et al., 2004).



Abbildung 2: Stufenschema nach AWMF-Regelwerk (Muche-Borowski, 2011)

Die AGO ist ein Zusammenschluss, bestehend aus onkologisch arbeitenden Fachärzten in der Gynäkologie mit dem Schwerpunkt gynäkologische Onkologie und operative Gynäkologie. Die Empfehlungen werden jährlich überarbeitet. Innerhalb der AGO beschäftigt sich die Organkommission „Mamma“ als Zusammenschluss gynäkologischer Fachärzte mit Schwerpunkt gynäkologische Onkologie mit der Erstellung einer Leitlinie für die Therapie eines Mammakarzinoms. Hierzu werden die Mitglieder der Leitlinienkommission aus der AGO berufen. Die Leitlinien der AGO entsprechen einer S1-Leitlinie.

In der Frauenklinik des Klinikums Großhadern werden und wurden in erster Linie die Empfehlungen der AGO und der DKG berücksichtigt. Die Auswertung der Mammakarzinom-Therapiedaten des Jahres 2007 erfolgt anhand der AGO-Empfehlungen vom Oktober 2006 .

II. Material und Methoden

II.I. Patientenkollektiv und Datenerfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Datenerfassung von Patientinnen, die im Jahr 2007 im Brustzentrum der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern wegen eines Mammakarzinoms therapiert wurden. Im Jahr 2007 erhielten in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern 291 Patienten eine Operation im Bereich der Brust. Diese Zahl beinhaltet neben der Anzahl von Eingriffen, die durch invasive Karzinome bedingt waren, auch die Aufzählung von Operationen von nicht-invasiven Tumoren wie zum Beispiel Fibroadenome und präinvasive Läsionen. Dieses Anzahl umfasst auch Patienten, die im Jahr 2006 eine Operation erhalten haben und im Jahr 2007 wegen einer Nachresektion, Nekroseabtragung, einer Angleichung der kontralateralen Brust nach BET oder wegen eines Prothesenwechsels nach früherer Erkrankung zum Aufbau nach einer Mastektomie in der Frauenklinik behandelt wurden.

Patienten, deren Daten Aufnahme in die retrospektive Untersuchung der Einhaltung der AGO-Therapie-Leitlinien für Mammakarzinome fanden, hatten eines der folgenden Kriterien zu erfüllen:

- Primärdiagnose eines Mammakarzinoms
- Primäroperation oder Operation nach einer primär systemischer Therapie, die zwischen dem 1. Januar 2007 und 31. Dezember 2007 stattgefunden hat
- nach Sicherung der Diagnose Empfehlung einer Therapie durch die Tumorkonferenz des Klinikums Großhadern, jedoch fakultativ die Fortsetzung der Therapie außerhalb des Klinikums .

Ausdrücklich kein Ausschlusskriterium waren die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht sowie Schwangerschaft bei der Erstdiagnose und während der Therapie.

Ausschlusskriterien waren hingegen:

- Eine Rezidiv-Erkrankung eines früheren Mammakarzinoms der ipsilateralen Brust
- Die Erstdiagnose einer invasiven Tumorerkrankung und der Start der PST im Jahr 2007 mit anschließender operativer Versorgung des Tumors im Jahr 2008
- Nachresektion bei vorausgegangener primärer Operation außer Haus
- Metastasen in der Brust, deren Primärtumor keinem Mammakarzinom entsprach
- Eine Raumforderung der Brust, die klinisch maligne erschien, histologisch aber als benigne gesichert werden konnte.

Den Ein- und Ausschlusskriterien folgend konnte ein Patientenkollektiv erstellt werden, welches 177 Patienten umfasst. Darunter befinden sich auch ein männlicher Patient und eine schwangere Patientin. Bei drei Patientinnen lag ein bilateral synchrones Mammakarzinom vor, daher wurde in 177 Fällen systemisch therapiert und in 180 Fällen operiert.

Anhand der klinikinternen Patientendokumente und der Datenbank des Pathologischen Instituts der LMU wurden folgende Parameter der Patienten erfasst:

- Alter bei Erstdiagnose
- Betroffene Körperseite
- Erfolgte prätherapeutische Biopsie aus dem Tumorgewebe
- Histopathologischer Typ
- TNM-Klassifikation
- Prätherapeutische Tumormarker (CEA S, CA 15-3)
- Hormonrezeptor-Status
- Her2/neu-Status
- Einteilung in Risikogruppen nach St. Gallen 2007
- Operative Therapie
- Resektionsstatus gemäß Empfehlungen 2007
- Chemotherapie
- Endokrine Therapie
- Radiotherapie
- Komorbiditäten.

Die Erstellung und Auswertung der Daten des Jahres 2007 erfolgte retrospektiv.

II.II. Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden in eine Tabelle des Programms Microsoft Excel 2008 für Apple Macintosh übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R in der Version 2.13.1., hierzu erfolgte die Übertragung der Tabelle aus Excel in R. Die einzelnen Therapie-Bestandteile wurden anhand der Leitlinien zu einer R-konformen Syntax formuliert und in die Kommando-Zeile übertragen. Anhand dieser Kriterien konnte die Auswertung der Daten stattfinden und so eine deskriptive Statistik über die Konformität mit den Leitlinien der AGO 2007 erstellt werden. Die Darstellung der Daten erfolgt sowohl in Tabellen als auch in Balkendiagramm.

III. Ergebnisse

III.I. Sentinel-Lymphknoten-Biopsien und Axilladissektion

Eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNB) ist nach der 2007 aktuellen Leitlinie bei einer klinisch negativen Axilla, den Tumorstadien T1- oder T2 indiziert und kann bei einem multifokalen Mammakarzinom oder einem Tumor, der größer ist als fünf Zentimeter, durchgeführt werden. Im Jahr 2007 war es keine Routine-Indikation vor Beginn einer primär systemischen Therapie eine SNB durchzuführen. Die damalige Leitlinie empfiehlt in diesem Fall die Studienteilnahme.

Sentinel Lymph Node - Indikationen			
	Oxford LOE	/	AGO GR
➤ klinisch negative Axilla (cN 0)	1b	a	++
➤ T 1	1b	a	++
➤ T 2	2b	b	+
➤ grosses DCIS (s. DCIS)	2b	b	+
➤ Multifokalem Wachstum	2b	b	+
➤ vor o. nach primärer Chemotherapie	2b	b	+/-*

* Study participation recommended

Abbildung 3: Sentinel-Lymphknoten – Indikationen (AGO, 2006d)

Im genannten Jahr wurde im Rahmen der Sentina-Studie eine SNB als Staging vor einer primär systemischen Therapie (PST) durchgeführt. Es gab Kontraindikationen beziehungsweise Tumorstadien, bei denen von einer SNB abgesehen und eine primäre axilläre Lymphknotendissektion empfohlen wurde. Eine SNB wurde nicht empfohlen bei einem inflammatorischen (T4d), einem multizentrischen Mammakarzinom, bei Zustand nach axillärer Lymphknotendissektion, ipsilateraler Voroperation der Brust sowie einem klinisch, sonographisch oder im MRT suspekten axillären Lymphknotenbefund.

Sentinel Lymph Node - Kontraindikationen			
	Oxford LOE	/	AGO GR
➤ Multizentrische Läsionen	2b	B	+/-
➤ nach OP in der Axilla	2b	B	--
➤ V.a. axilläre Lymphknotenmetastasen	1b	A	--
➤ Z.n. ausged. Voroperation der Mamma	3b	C	-
➤ Inflammatorisches MK	3b	C	--

Abbildung 4: Sentinel-Lymphknoten – Kontraindikationen (AGO, 2006e)

Im Jahr 2007 wurden im Universitätsklinikum Großhadern 127 Mal eine SNB durchgeführt. Dies erfolgte in 20 Fällen im Rahmen der Sentina-Studie, in 107 Fällen erfolgte die SNB im Rahmen der operativen Therapie der Brust. In 32 der 107 Fälle musste bei befallenen Sentinel-Lymphknoten eine ALND folgen. In 75 Fällen war der operative Eingriff in der Axilla bei negativer SNB abgeschlossen.

In 20 Fällen wurde, wie oben erwähnt, wurde im Rahmen des neoadjuvanten Stagings eine SNB durchgeführt, hier musste bei positiven Sentinel-Lymphknoten in fünf Fällen eine ALND im Rahmen der operativen Sanierung nach der PST erfolgen.

Diese 127 Patientinnen litten weder an einem inflammatorischen Mammakarzinom, noch lag präoperativ ein suspekter Lymphknotenstatus vor. Ebenso war keine ALND vorausgegangen.

53 Mal wurde keine SNB durchgeführt. Bei Verdacht auf primären axillären Lymphknotenbefall bei 43 Patientinnen, sowie aufgrund eines inflammatorischen Mammakarzinoms bei zwei weiteren Patientinnen war hier eine SNB kontraindiziert.

Zwei Patientinnen befanden sich in einer palliativen Situation, weswegen weder eine SNB noch eine ALND empfohlen wurde. Bei einer Patientin wurde im Sinne eines individuellen Vorgehens bei geringer Befundgröße sowohl auf die SNB als auch auf die ALND verzichtet. Bei einer Patientin wurde erst im endgültigen histologischen Befund ein invasives Karzinom diagnostiziert, diese Patientin lehnte eine weitere Behandlung in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Großhadern ab und wurde auf Wunsch extern weiter betreut. Zwei Patientinnen lehnten jeglichen axillären Eingriff ab.

Eine andere Patientin erhielt eine primäre ALND, ohne dass sich in den Patientendokumenten ein Hinweis auf einen klinischen Verdacht auf einen Lymphknotenbefall finden ließ. Bei fünf weiteren Patientinnen verzichtete man aufgrund von Komorbiditäten auf jeden weiteren Eingriff in der Axilla.

Eine axilläre Lymphonodektomie war gemäß den 2007 geltenden Leitlinien bei klinisch auffälligen Lymphknoten, bei inflammatorischem Mammakarzinom oder tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten indiziert.

80 Mal wurde eine ALND durchgeführt. In 32 Fällen war eine SNB vorangegangen und auf diese Weise ein histopathologisch positiver Lymphknotenstatus gesichert worden. In fünf Fällen wurde eine ALND indiziert, da sich bei Entnahme des Sentinel-Lymphknotens im Rahmen der Sentina-Studie dieser als befallen darstellte. In 40 Fällen wurde eine ALND bei klinisch auffälligen Lymphknoten, sowie in zwei weiteren Fällen bei inflammatorischem Mammakarzinom indiziert.

Insgesamt war lediglich in einem Fall, bei denen eine ALND durchgeführt wurde, dieses Vorgehen nicht empfohlen. Dabei wurde eine primäre ALND durchgeführt, ohne dass in den Unterlagen eine zuvor durchgeführte SNB oder ein klinisch positiver Lymphknotenstatus dokumentiert wurde. Die Lymphknoten stellten sich als tumorfrei heraus.

In 70 Fällen konnte histopathologisch ein positiver Lymphknoten-Status gesichert werden.

In fünf Fällen war eine klinische Untersuchung auffällig gewesen, jedoch stellten sie sich nach histopathologischer Untersuchung als tumorfrei heraus.

In fünf Fällen war eine neoadjuvante Lymphknotenentnahme im Rahmen der Sentina-Studie mit tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten durchgeführt worden, sodass bei der endgültigen operativen Sanierung eine ALND indiziert war, ohne dass weitere tumorbefallene Lymphknoten gesichert werden konnten.

In 100 Fällen wurde keine ALND durchgeführt. In 90 Fällen waren die Sentinel-Lymphknoten tumorfrei. In sieben Fällen wurde bereits auf eine SNB im Vorfeld verzichtet.

In drei Fällen wäre eine primäre ALND zu empfehlen gewesen. Wie bereits erwähnt, lehnte eine Patientin sowohl eine SNB als auch eine ALND ab, obwohl ihr bei Zustand nach inflammatorischen Mammakarzinom kontralateral und bekannter BRCA-II-Mutation die primäre ALND empfohlen worden wäre. Bei zwei Patientinnen lag klinisch der Verdacht auf einen positiven Lymphknotenstatus vor, diesen Patientinnen wurde, aufgrund fortgeschrittenener Metastasierung und schlechten Allgemeinzustand, keine ALND empfohlen.

Wie bereits beschrieben wurde bei einer Patientin die ALND trotz klinisch unauffälliger Axilla und ohne vorausgegangene SNB durchgeführt.

Die folgende Graphik soll nochmals die Zahlen, sowie das Verhältnis von SNB, ALND und Kontraindikationen – sowohl empfohlene, als auch individuelle – für eine Operation im Bereich der Axilla veranschaulichen:

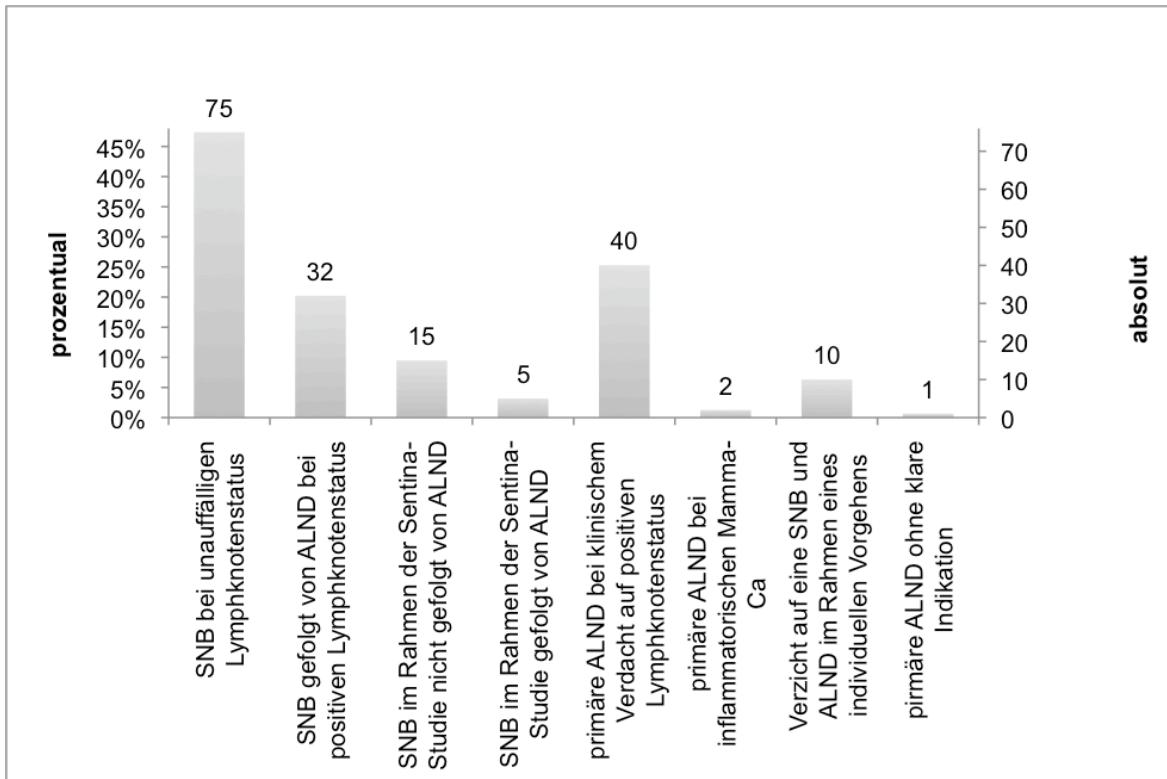


Abbildung 5: Ergebnisse zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladissektion

III.II. Präoperative Drahtmarkierung

Vor einer Tumorentfernung ist sicherzustellen, dass das betroffene Areal selektiv und zuverlässig entfernt wird. Um dies zu gewährleisten, muss der Primärtumor bei nicht tastbarer Läsion zielgesteuert markiert werden. Diese Drahtmarkierung erfolgt gesteuert durch Mammographie-, MRT- oder Sonographie vor der Operation oder per intraoperativer Sonographie. Wurde der Tumor mammographisch markiert, ist eine Präparateradiographie während der Operation durchzuführen, um sicherzustellen, dass der Tumor im Resekta enthalten ist. Bei sonographischer Markierung sollte präoperativ eine mammographische Lage-Kontrolle durchgeführt werden. Bei palpablen Tumoren oder bei einer Mastektomie ist eine Drahtmarkierung meist nicht notwendig.

Bei 180 durchgeführten Operationen war der Tumor in 45 Fällen palpabel, in 86 Fällen wurde eine Drahtmarkierung durchgeführt. In zwei Fällen wurde eine Drahtmarkierung bei BET durchgeführt, gefolgt von einer sekundären Mastektomie. 49 Mal wurde keine Markierung durchgeführt, da diese wegen einer geplanten Mastektomie nicht notwendig war oder weil von einer operativen Sanierung abgesehen wurde.

Das Vorgehen bezüglich der Drahtmarkierung korrelierte mit den Leitlinienempfehlungen.

III.III. Operative Therapie

Den Leitlinien zufolge ist eine brusterhaltende, operative Sanierung anzustreben, wenn bei günstigem Brust-Tumor-Verhältnis eine R0-Resektion erreicht werden kann. Eine Kontraindikation für eine BET besteht nach der 2007 geltenden Leitlinie der AGO bei multizentrischem Tumor, bei inflammatorischem Mammakarzinom oder Morbus Paget der Brust, einer Sonderform des prä-invasiven Karzinoms im Bereich des Mamillen-Areola-Komplexes. In diesen Fällen ist eine Mastektomie indiziert.

Brusterhaltung- Kontraindikationen			
	Oxford LOE	/ AGO GR	
➤ Multizentrität	2b	B	-
➤ R1 Resektion nach wiederholter Exzision	2b	B	--
➤ Inflammatorisches MK	2b	B	--

Abbildung 6; Brusterhaltung – Kontraindikationen (AGO, 2006c)

Im Jahr 2007 wurde in der Frauenklinik Großhadern 131 Mal brusterhaltend operiert. In 94 Fällen geschah dies primär, darunter befanden sich 91 Patientinnen mit

einem Tumor des Tumorstadiums T2 und drei Patientinnen mit einem Tumorstadium >T2.

In 20 Fällen musste eine brusterhaltende Nachresektion erfolgen. Viermal erfolgte die Nachresektion im Rahmen einer sekundären Mastektomie, wovon auch zwei der Patientinnen mit dem Tumorstadium >T2 betroffen waren.

Bei 37 Patientinnen wurde eine PST durchgeführt und anschließend brusterhaltend operiert. Bei 36 Patientinnen wurde durch die PST ein Tumorstadium T2 erzielt. In drei Fällen musste in dieser Gruppe eine Nachresektion, in weiteren drei Fällen eine sekundäre Mastektomie erfolgen, wovon ebenfalls die Patientin mit dem Tumorstadium >T2-Tumor betroffen war.

In fünf Fällen wurde im Rahmen einer BET eine R1-Resektion erreicht ohne weitere Nachresektion.

Bei 52 Patientinnen wurde eine Mastektomie durchgeführt. In 15 Fällen ging eine primäre systemische Therapie voraus. In sieben Fällen erfolgte die sekundäre Mastektomie bei vorangegangener BET.

In den 30 Fällen der primär operativen Versorgung durch Mastektomie lag bei 17 Frauen ein Tumorstadium T2 vor. Bei dem männlichen Patienten, bei dem ebenfalls ein Tumorstadium T2 vorlag, wurde die Mastektomie durchgeführt. Bei weiteren zwölf Patientinnen lag ein Tumorstadium >T2 vor.

Bei neun der 15 Frauen, die eine PST erhielten, lag weiterhin eine Tumorstadium von >ypT2 vor.

In fünf von 180 Fällen konnte trotz Mastektomie aufgrund der Infiltration des *Musculus pectoralis* keine R0-Resektion des Tumors erreicht werden. Vier von 180 am Mammakarzinom erkrankten Patientinnen, also 2,2% der Fälle, erhielten keine operative Therapie.

Die folgenden graphischen Darstellungen zeigen die Verteilung der Tumorstadien bei der primär operativen Versorgung im Rahmen der brusterhaltenden Operation und der Mastektomie.

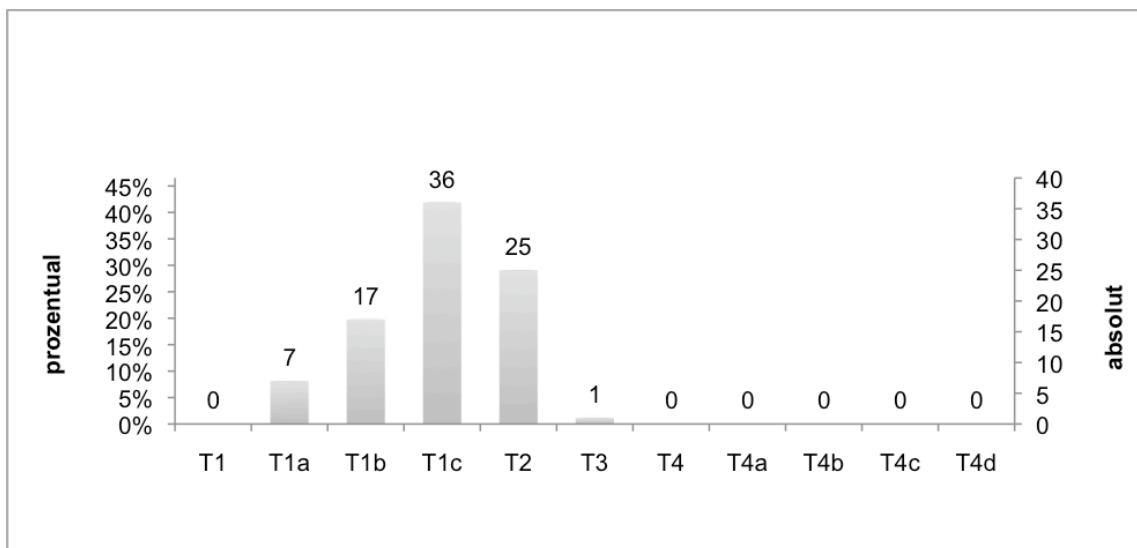


Abbildung 7: Verteilung des Tumorstadiums bei primärer BET

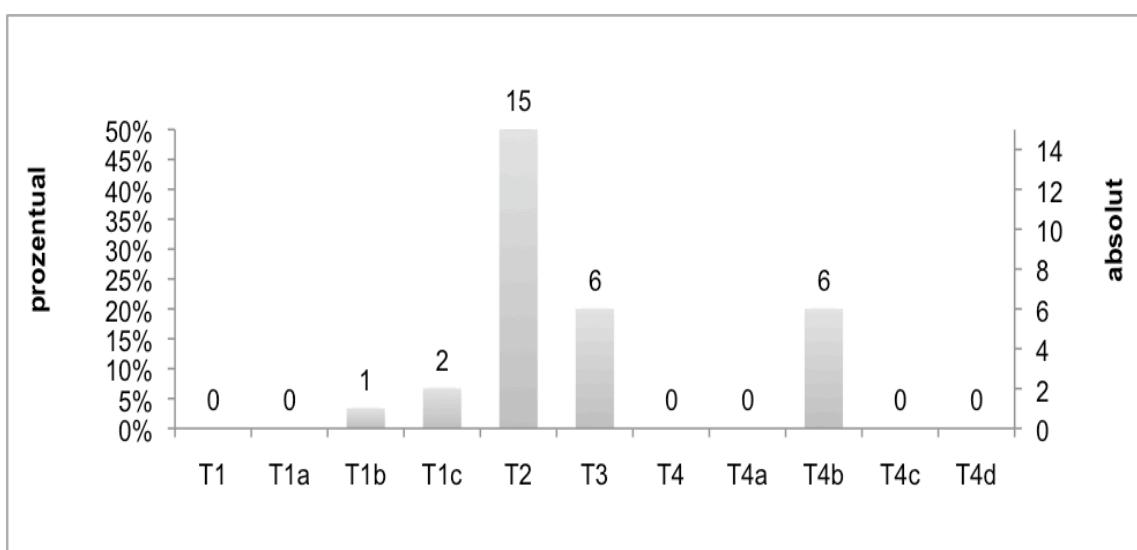


Abbildung 8: Verteilung des Tumorstadiums bei primärer Mastektomie

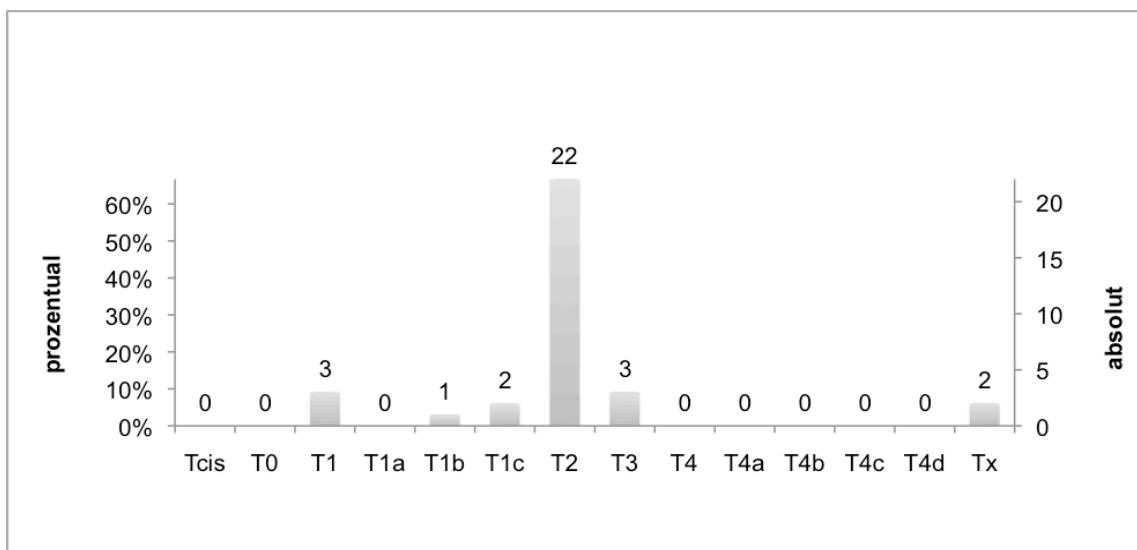


Abbildung 9: Tumorstadien vor Beginn einer PST mit abschließender BET

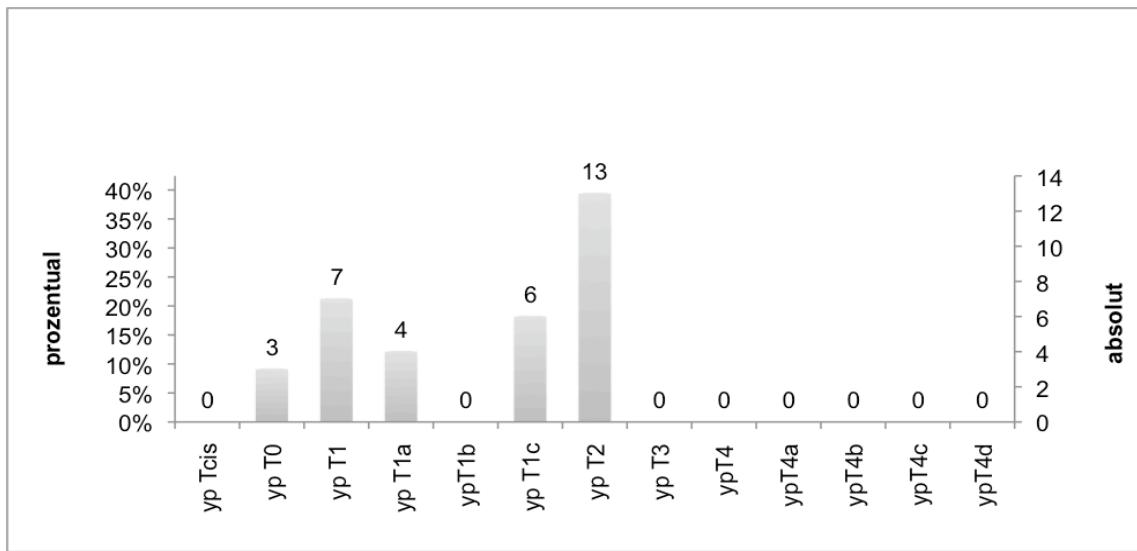


Abbildung 10: Tumorstadien nach abgeschlossener PST und abschließender BET

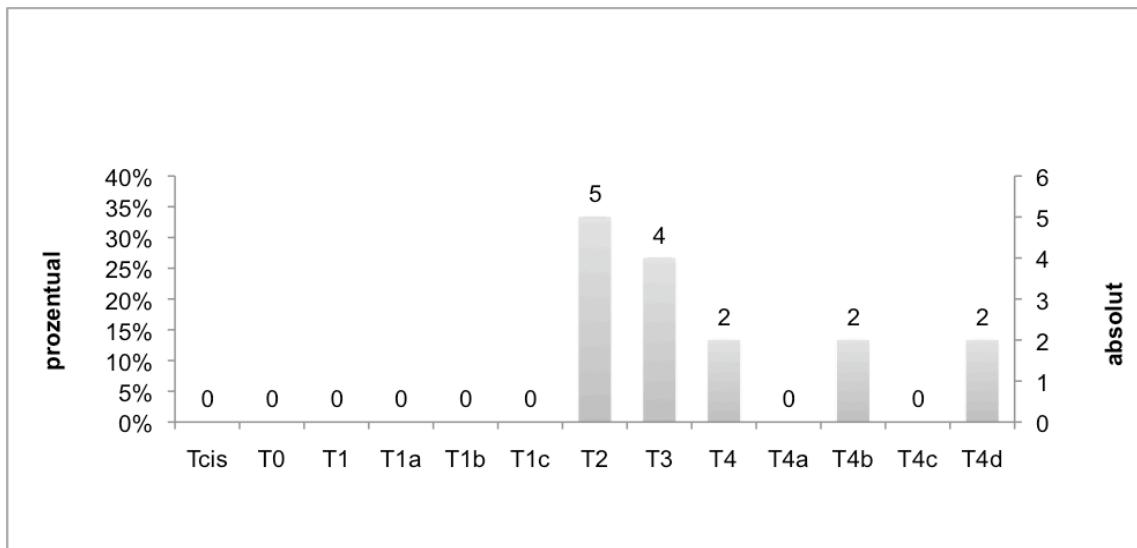


Abbildung 11: Tumorstadien vor Beginn einer PST und abschließender Mastektomie

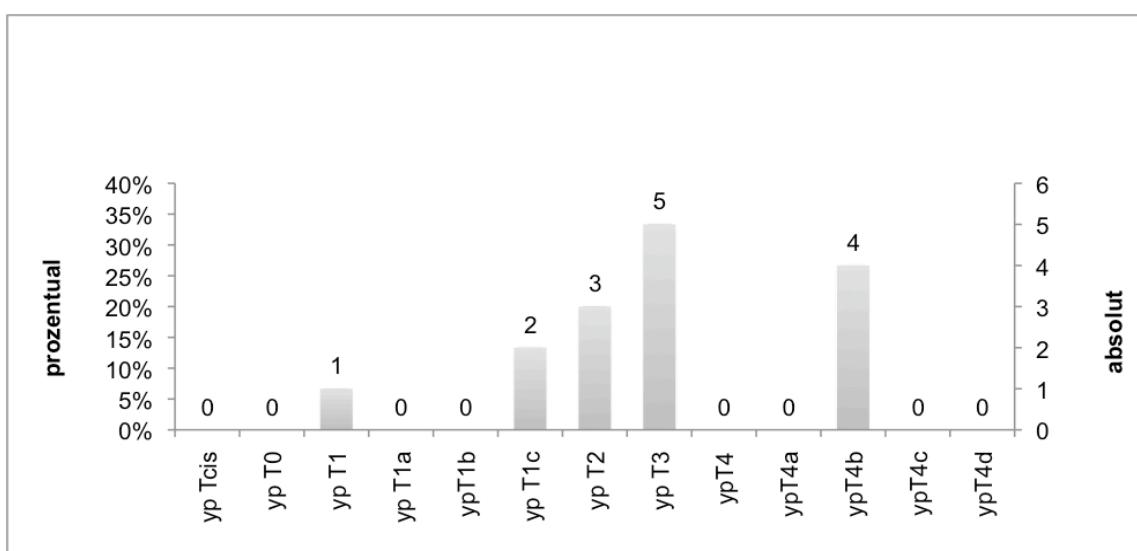


Abbildung 12: Tumorstadien nach Abschluss einer PST und abschließender Mastektomie

III.IV. Endokrine Therapie

Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven und einem fraglich Hormonrezeptor-positiven Tumor sollte eine endokrine Therapie empfohlen werden. Bei unbekannten Hormonrezeptor-Status, wird der Tumor als fraglich positiv angesehen und somit ebenfalls eine endokrine Therapie empfohlen. Ist der Tumor nicht Hormonrezeptor-positiv und fehlt die Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Ausprägung, so ist eine endokrine Therapie nicht sinnvoll.

Postmenopausale Patientinnen können mit Tamoxifen, Aromatasehemmern oder mit Tamoxifen und anschließendem Switch auf Aromatasehemmer behandelt werden.

Tamoxifen / Aromatase-Hemmer (AH)			
Oxford / AGO LOE / GR			
› Tamoxifen 20 mg/d für 5 Jahre	1a	A	++
› Aromatase-Hemmer	1b	A	+
› AH bei Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Tamoxifen	5	D	++
› Tamoxifen in Kombination mit AH	1b	B	--

Abbildung 13: Empfehlungen für Tamoxifen und Aromatasehemmer bei „endocrine responsive“ postmenopausaler Patientinnen (AGO, 2006a)

Nach den Leitlinien von 2007 können prämenopausale Patientinnen zusätzlich zu Tamoxifen mit GnRH-Analoga therapiert werden, wenn der prämenopausale Status anamnestisch erhoben werden kann und keine zytotoxisch-bedingte vorzeitige Ovarialinsuffizienz vorliegt. Es wird empfohlen, GnRH-Analoga lediglich mit Tamoxifen zu kombinieren oder die Kombination von GnRH-Analoga mit Aromatasehemmer im Rahmen von Studien durchzuführen.

(Chemo-) Endokrine Therapie Prämenopausaler Patientinnen bei "endocrine responsiven Tumoren"			
	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ Chemo → GnRH +TAM > 40 Jahre, premenopausale E2 Spiegel	1b B +/- 2b B +*		
➤ GnRH + AI	5 D +/-*		
➤ AI ausschließlich	1c A --		
➤ AI nach GnRH (induzierte Amenorrhoe)	5 D --		

* Therapie in Studien empfohlen

Abbildung 14: Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen (AGO, 2006b)

Für den Zeitraum von drei bis sechs Monaten vor einer Operation besteht die Möglichkeit der primären endokrinen Therapie. Dieses Vorgehen ist bei postmenopausalen Patientinnen mit einem primär inoperablen, Hormonrezeptor-positiven Tumor, die bedingt durch Komorbiditäten von einer Chemotherapie nicht profitieren, empfohlen. Für die Durchführung der endokrinen PST sind nach der Leitlinie der AGO 2007 Aromatasehemmer zu diskutieren.

Primäre endokrine Therapie			
	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ Postmenopausale Patienten mit Hormonrezeptor-Hormonrezeptor- positivem Tumor, bei der keine Chemotherapie durchführbar ist oder bei der eine Inoperabilität vorliegt	5 D +		
➤ Aromataseinhibitoren (> 3 Monate) statt Tamoxifen > Höhere BET-Rate	1b b +/-		
➤ Simultane Chemo-endokrine Therapie	1b a --		

Bisher keine Langzeitergebnisse aus Studien zum Vergleich primäre vs. adjuvante endokrine Therapie
Optimale Therapiedauer ist unklar

Abbildung 15: Primäre endokrine Therapie (AGO, 2006g)

Die graphische Darstellung der Altersverteilung und des Hormonrezeptor-Status in den jeweiligen Altersgruppen findet sich in der folgenden Graphik:

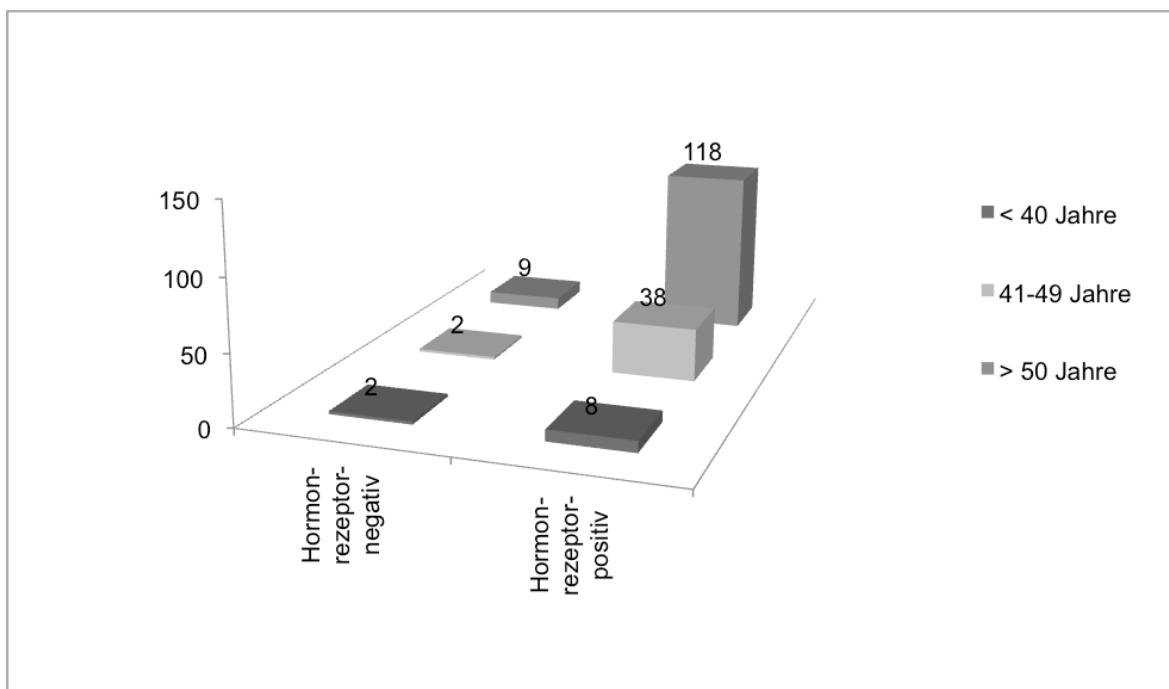


Abbildung 16: Verteilung Hormonrezeptor-positiver und –negativer Tumore in den einzelnen Altersklassen

Von 177 Patientinnen waren 10 Patientinnen jünger als 40 Jahre.

Von diesen 10 Patientinnen lag bei acht Patientinnen ein Hormonrezeptor-positiver Tumor vor, der in sieben Fällen mit Tamoxifen für fünf Jahre behandelt wurde, davon sechs Mal zusätzlich mit GnRH-Analoga für zwei bis drei Jahre.

Bei zwei Patientinnen, die an einem Hormonrezeptor-negativen Tumor litten, wurde entsprechend auf eine antihormonelle Therapie verzichtet.

Eine Patientin welche an einem Hormonrezeptor-positiven Tumor erkrankt war, wurde adjuvant keine antihormonelle Therapie empfohlen.

Von den 177 Patientinnen waren 40 Patientinnen zwischen 40 und 49 Jahre alt.

Bei 38 Frauen war der Tumor Hormonrezeptor-positiv. Davon erhielten 31 Frauen eine endokrine Therapie.

Zehn Patientinnen erhielten GnRH-Analoga, davon neun Patientinnen in Kombination mit Tamoxifen, eine Patientin in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Letztere erhielt dieses Therapieschema in einer palliativen Situation. 14 Patientinnen erhielten nur Tamoxifen, fünf Patientinnen einen Aromatasehemmer für fünf Jahre. Zwei Patientinnen wurde Tamoxifen und ein Wechsel auf Aromatasehemmer empfohlen. Bei zwei Patientinnen war der Hormonrezeptor-Status negativ, sie erhielten keine endokrine Therapie.

Sieben Patientinnen in dieser Altersgruppe wurde trotz Indikation keine antihormonelle Therapie empfohlen.

Von den 177 Patientinnen waren 127 Patientinnen im Alter von 50 Jahren und älter.

Davon war bei 118 Patientinnen der Tumor Hormonrezeptor-positiv, also entweder der Östrogen- oder der Progesteron-Rezeptor beziehungsweise beide nukleär exprimiert. Davon wurde 111 Patientinnen eine antihormonelle Therapie empfohlen.

Sieben Patientinnen wurde trotz Indikation keine antihormonelle Therapie empfohlen.

Von den behandelten Patientinnen lautete die Empfehlung für 26 Patientinnen Tamoxifen und für 46 Patientinnen Aromatasehemmer für jeweils fünf Jahre. 33 Patientinnen wurde die Einnahme von Tamoxifen über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren empfohlen. Im Anschluss daran sollte ein Switch auf einen Aromatasehemmer für insgesamt fünf Jahre erfolgen. Vier Patientinnen wurden neoadjuvant mit einem Aromatasehemmer behandelt, eine davon zusätzlich adjuvant mit Tamoxifen. Einer Patientin wurde altersbedingt zur Einnahme eines Aromatasehemmers für zwei bis drei Jahre geraten, zwei Patientinnen altersbedingt zur Einnahme von Tamoxifen für zwei bis drei Jahre. Eine prämenopausale Patientin im Alter von 51 erhielt GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen.

Neun Patientinnen waren sowohl Östrogen- als auch der Progesteron-Rezeptornegativ, diese Patientinnen erhielten keine antihormonelle Therapie. Die folgende Graphik veranschaulicht die empfohlenen Therapien in den einzelnen Altersklassen:

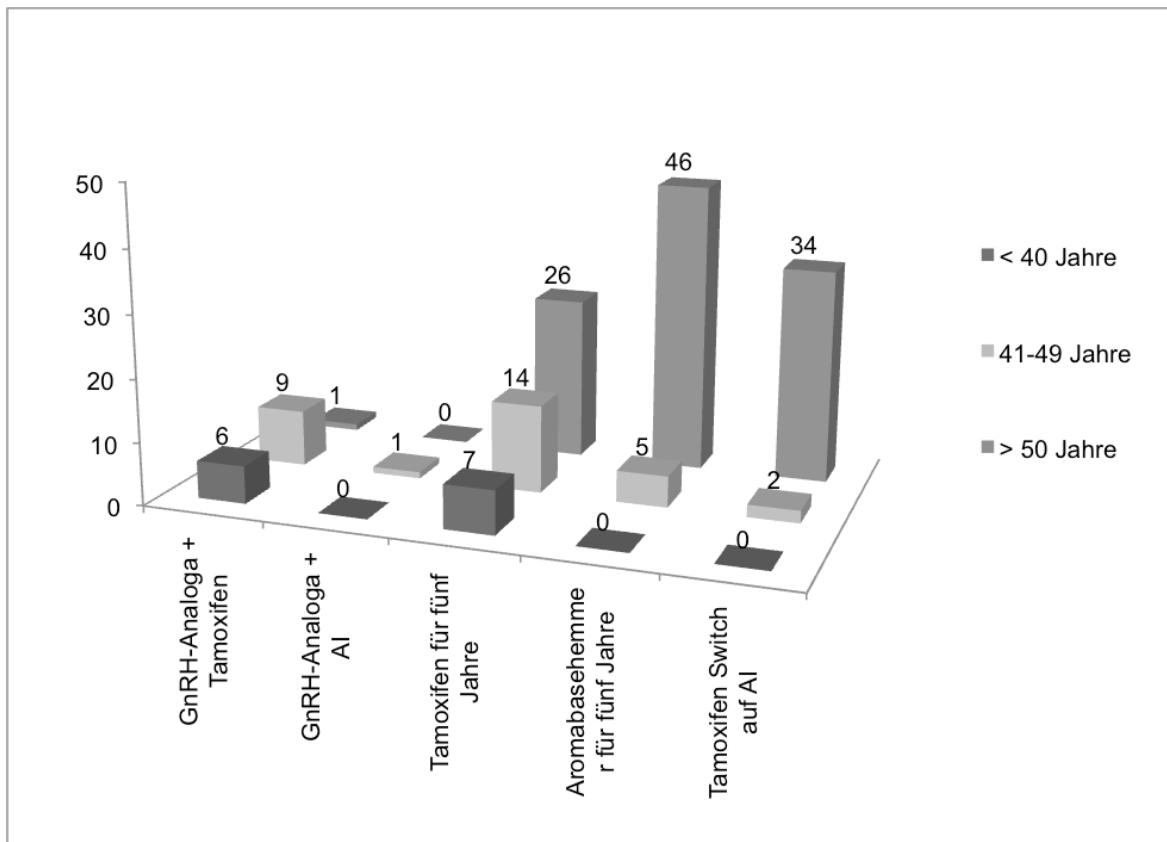


Abbildung 17: Antihormonelle Therapieempfehlung in den einzelnen Altersklassen

Insgesamt wurde 15 Mal, also in 8,47 % der Fälle, von der Leitlinie bezüglich einer antihormonalen Therapie abgewichen, ohne dass sich eine Dokumentation für die Gründe finden lässt.

III.V. Antikörpertherapie

Die Therapie mit Trastuzumab wird bei Überexpression des Her2/neu-Rezeptors empfohlen. Der Nachweis erfolgt entweder immunhistochemisch oder durch Fluoreszens in situ Hybridisierung. 2007 wurde eine adjuvante Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Der neoadjuvante Einsatz von Trastuzumab erfolgte im Jahr 2007 im Rahmen von Studien.

 Primär systemische Chemotherapie 
bei Her2 – positiven Tumoren
Oxford / AGO LOE / GR
> + Trastuzumab neoadjuvant 2b C +*
> + Trastuzumab adjuvant 2b B ++*
* Studienteilnahme empfohlen

Abbildung 18: Primär systemische Chemotherapie – bei Her2-positiven Tumoren (AGO, 2006f)

Im Jahr 2007 waren von 177 therapierten Patientinnen bezüglich des Her2/neu-Rezeptors 80 Fälle Rezeptor-negativ. Diesen Patientinnen wurde keine Therapie mit Trastuzumab empfohlen. In weiteren 47 Fällen war das Tumorgewebe bei 10% der Zellen nur leicht immunhistochemisch anzufärben, was ebenfalls als Her2/neu-Rezeptor-Negativität interpretiert und daher nicht mit diesem Antikörper behandelt wurde.

Bei 34 histologischen Proben waren mehr als 10% der Zellen immunhistochemisch gering bis mittelgradig anzufärben (2+). Bei 29 Proben fiel die anschließende FISH-Analyse negativ aus, in fünf Fällen positiv. Diesen fünf Patientinnen wurde die Trastuzumab-Therapie in Verbindung mit einer Chemotherapie regelrecht empfohlen.

Bei 16 Patientinnen fiel sowohl die Immunhistochemie eindeutig positiv aus. Bei insgesamt 14 Patientinnen erfolgte daraufhin die Therapie, bei acht Patientinnen als adjuvante, bei sechs Patientinnen als neoadjuvante Trastuzumab-Gabe. Zwei Patientinnen wurde diese Therapie nicht empfohlen.

Bei allen Patientinnen, denen eine Trastuzumab-Therapie empfohlen wurde, geschah dies in Verbindung mit einer Chemotherapie.

III.VI. Chemotherapie

In der Einleitung wurden bereits bestimmte Kriterien aufgeführt, nach denen 2007 die Erkrankung in die drei Gruppen eingeteilt wurde, nämlich niedriges, mittleres

und erhöhtes Rezidiv-Risiko. Dementsprechend leitete sich 2007 die Indikation für eine Chemotherapie ab. Diese vorgegebenen Kriterien sind jedoch häufig nicht vollständig umsetzbar. Eine Chemotherapie ist vor allem bei hohem Rezidivrisiko, bei positivem Lymphknoten-Status oder bei hormonunempfindlichem Tumor indiziert. Gleiches gilt bei HER-2/neu-Überexpression oder einem Alter von unter 35 Jahren.

In dem untersuchten Kollektiv aus dem Jahr 2007 wurden 43 Frauen und ein Mann als Hochrisikopatienten eingestuft. Davon erhielten schließlich 35 Patienten eine Chemotherapie, 14 Patientinnen neoadjuvant, 19 Patienten adjuvant, zwei weiteren Patientinnen sowohl neoadjuvant als auch adjuvant. In neun Fällen wäre eine Chemotherapie zu empfehlen gewesen. Bei 40 Patienten lag zusätzlich die Indikation für eine endokrine Therapie vor. In 26 Fällen wurde leitliniengerecht eine Chemotherapie und endokrine Therapie empfohlen. In acht Fällen erfolgte lediglich eine Empfehlung für eine endokrine, in fünf Fällen nur für eine Chemotherapie. In einem Fall wurde keine weitere systemische Therapie empfohlen.

126 Frauen wurden der intermediären Risikogruppe zugeordnet. Bei Patienten mit einem intermediären Rezidivrisiko und einem Hormonrezeptor-negativen Tumor ist eine Chemotherapie zu empfehlen. Dies war bei acht Patienten der intermediären Risikogruppe der Fall, ihnen wurde leitliniengetreu eine Chemotherapie empfohlen.

118 Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Tumor wurden der intermedienären Risikogruppe zugeordnet. Davon erhielten 55 Frauen eine Chemotherapie, wovon wiederum 47 Patientinnen im Anschluss eine antihormonelle Therapie empfohlen wurde. Bei acht Frauen erfolgte keine Empfehlung für eine antihormonelle Therapie.

29 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumor der intermediären Risikogruppe litten an einem Tumorstadium cT>2, diesen Patientinnen wurde die primäre Chemotherapie empfohlen. Zwölf Patientinnen der intermediären Risikogruppe litten an einem Her2/neu-Rezeptor-positiven Tumor. Diesen Frauen wurde eine Chemotherapie im Rahmen der Behandlung mit Trastuzumab empfohlen. Sechs Frauen litten an einem Hormonrezeptor- und nodal-positiven G1- oder G2-Tumor.

59 Patientinnen wurde eine mono-antihormonelle Therapie ohne eine Chemotherapie empfohlen. Bei diesen Patientinnen ließ sich auch nach Überprüfung der Daten keine Indikation für die Empfehlung einer Chemotherapie nachweisen, die Empfehlung der alleinigen antihormonalen Therapie war somit regelrecht.

Vier Patientinnen der intermediären Risikogruppen wurde trotz Indikation keine systemische Therapie empfohlen.

Acht Patientinnen wurden in die Gruppe mit niedrigem Rezidiv-Risiko eingeteilt, hier wurde im Jahr 2007 keine Chemotherapie empfohlen. Diese Patientinnen wiesen einen Hormonrezeptor-positiven Tumor auf, der leitliniengerecht antihormonell behandelt wurde. Bezuglich der Empfehlungen zur Durchführung einer Chemotherapie finden sich in 14,7% der Fälle eine Abweichung von den im Jahr 2007 geltenden Leitlinien.

Wird eine Chemotherapie durchgeführt, stellt sich die Frage, ob diese neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden soll. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist insbesondere dann zu diskutieren, wenn der Tumor sich primär inoperabel oder multizentrisch darstellt oder wenn ein inflammatorisches Mammakarzinom vorliegt.

Primär systemische Chemotherapie - Indikationen			
Oxford / AGO LOE / GR			
> Primär inoperables invasives Karzinom	1c	A	++
> Inflammatorisches Mammakarzinom	1b	B	++
> Klare Indikation für eine postoperative Chemotherapie gegeben	1b	A	+ *

* Studienteilnahme empfohlen

Abbildung 19: Primär systemische Therapie – Indikationen (AGO, 2006h)

 Primär systemische Therapie mit dem Ziel der BET - Kontraindikationen	
Oxford / AGO LOE / GR	
> Multizentrisches Karzinom	V D ++
> Ausgedehnte Mikrokalkareale	V D ++
> Radiotherapie nicht durchführbar	V D ++

Abbildung 20: Primär systemische Therapie - Kontraindikation für BET nach PST (AGO, 2006i)

Bei 47 Frauen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, 48 Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. In zwei Fällen war die Kombination einer neoadjuvanten mit einer adjuvanten Chemotherapie notwendig, darunter befand sich die schwangere Patientin.

Insgesamt erhielten 97 Frauen eine Chemotherapie. Nach den Leitlinien der AGO aus dem Jahr 2007 gibt es Chemotherapie-Schemata, die als PST und andere, die als adjuvante Therapie empfohlen werden. Welches Chemotherapie-Schema zum Einsatz kommen sollte richtet sich nach der TNM-Klassifikation und dem histopathologischen Befund.



Primär systemische Chemotherapie



Therapieschemata			
	Oxford / AGO LOE / GR		
➢ AC → D	2b	A	+
➢ DAC	2b	B	+
➢ AP-CMF	2b	B	+
➢ P weekly → FAC	2b	B	+/-
➢ Dose-Dense E → P	2b ^a	B	+/-

D = Docetaxel; P = Paclitaxel

Abbildung 21: Primär systemische Chemotherapie – Therapieschemata (AGO, 2006f)

Anthracyclin-haltige Schemata mit Epirubicin oder Doxorubicin haben das CMF-Schema inzwischen abgelöst. Bei der Behandlung des Mammakarzinoms werden Anthracycline häufig mit Cyclophosphamid kombiniert. Im Jahr 2007 wurde lediglich in sechs Fällen von einem Anthracyclin/Cyclophosphamid-Schema abgesehen.

5-Fluoruracil war ebenfalls ein Bestandteil vieler Chemotherapie-Schemata des Mammakarzinoms. Es wurde entweder als direkter Antimetabolit intravenös in Kombination mit einem Anthracyclin und Cyclophosphamid oder als orales Prodrug (Capecitabin) in einem Taxan-haltigen Schema verabreicht. 40 Patientinnen erhielten 5-Fluoruracil, davon 12 als Prodrug. Die Gabe von Capecitabin erfolgte im Rahmen der GeparQuattro-Studie.

Taxane wurden gemäß den Leitlinien von 2007 bei nodal-positiven Patientinnen oder in speziellen Hochrisiko-Fällen angewandt. Bei 88 Patientinnen wurde ein Taxan-haltiges Schema empfohlen. Davon hatten 55 Patientinnen einen histopathologisch gesicherten, positiven Lymphknoten Status. Bei vier Patientinnen war die Lymphknoten-Untersuchung im Rahmen der Sentina-Studie positiv, bei sechs war der Lymphknoten-Status klinisch suspekt. Bei 23 Patientinnen lag weder ein gesicherter positiver noch ein klinisch suspekter Lymphknoten-Status vor. Weitere Zytostatika, die zum Einsatz kamen, waren in fünf Fällen Platin-haltige Zytostatika und in einem Fall ein Alkaloid.

Die folgende Graphik veranschaulicht, welche Chemotherapie-Schemata neoadjuvant und welche adjuvant durchgeführt wurden:

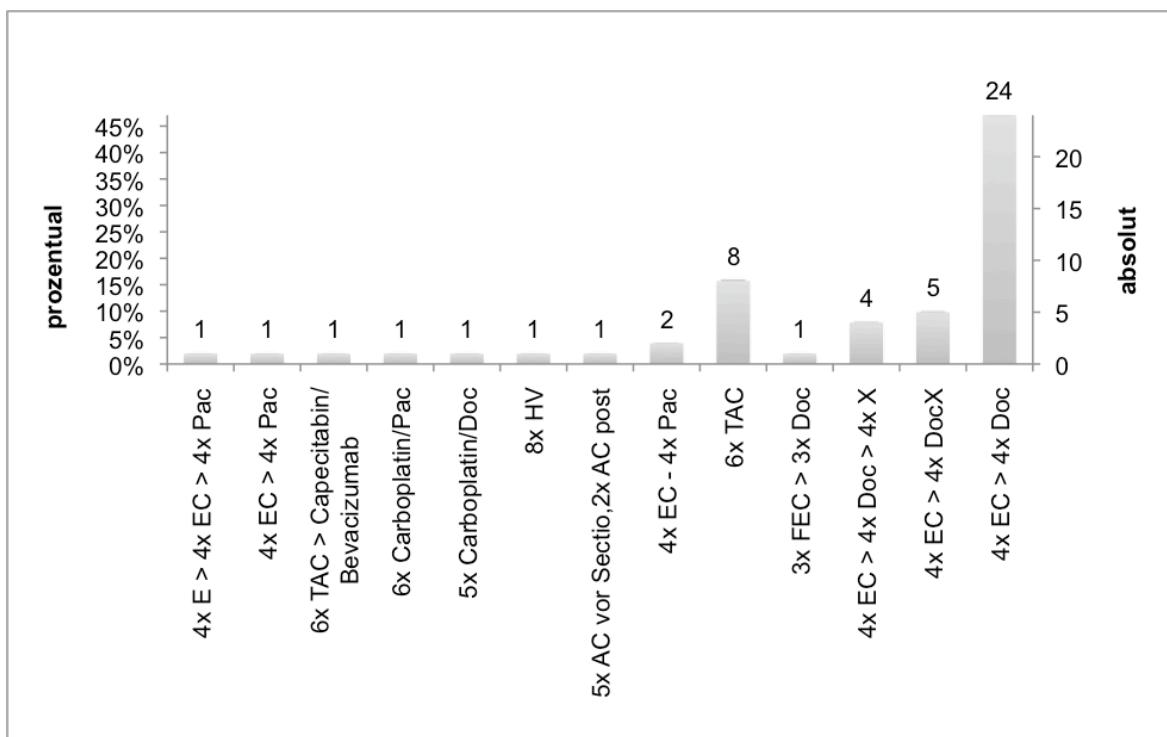


Abbildung 22: Neoadjuvant empfohlene Chemotherapie-Schemata

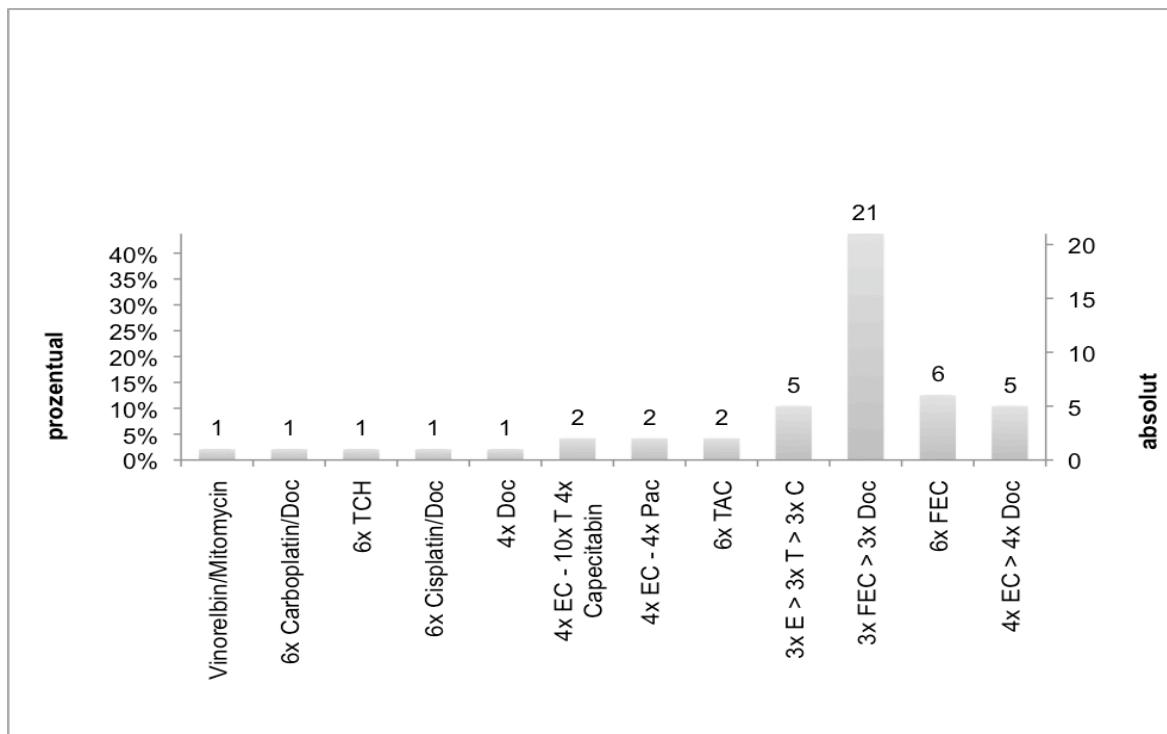


Abbildung 23: Adjuvant empfohlene Chemotherapie-Schemata

III.VII. Bestrahlungstherapie

Die Therapieempfehlung der AGO für die Radiotherapie im Jahr 2007 sieht vor, dass nach einer brusterhaltenden operativen Sanierung die Brust bestrahlt werden sollte. Ist eine Mastektomie vorausgegangen, so ist die Thoraxwand bei mehr als drei tumorbefallenen Lymphknoten, in einer R1-Situation oder einer Tumogröße von mehr als fünf Zentimetern Durchmesser ebenfalls zu bestrahlen. Bei Patientinnen, die jünger als 35 Jahre sind, ist eine Bestrahlung auch bei weniger tumorbefallenen Lymphknoten indiziert. Bei Patientinnen, die älter als 35 Jahre sind, ist die Bestrahlung bei weniger als drei Lymphknoten fakultativ.

Bei 121 durchgeföhrten BET wurde in 112 Fällen die Empfehlung für eine Radiatio der Restbrust dokumentiert, in neun Fällen finden sich keine Empfehlungen. Dies entspricht einer Abweichung der leitliniengetreuen Therapie in 5% der Fällen bezüglich der postoperativen Radiatio nach BET.

Bei 55 erfolgten Mastektomien wäre eine Radiatio der Thoraxwand in 35 Fällen leitliniengetreu gewesen. In 33 Fällen wurde sie leitlinienkonform ausgesprochen. Zwei Mal, also in 1,1% der Fälle, wurde keine leitliniengetreue Empfehlung ausgesprochen.

In 20 Fällen war eine Radiatio der Thoraxwand nicht indiziert und wurde daher auch nicht empfohlen.

Bei vier Patientinnen wurde aufgrund des Alters oder Komorbiditäten von einer operativen Therapie abgesehen. Jedoch wurde einer Patientin zur Linderung der Schmerzsituation die Radiatio der betroffenen Brust empfohlen.

Von der Bestrahlung der Axilla wurde 2007 bei negativen Sentinel-Lymphknoten abgeraten, ebenso nach ALND der Level I und II. Es sollte bestrahlt werden, wenn eine ALND aus anderen Gründen kontraindiziert war, von der Patientin abgelehnt wurde oder wenn angenommen werden muss, dass mehr als vier Lymphknoten befallen waren und weniger als sieben Lymphknoten reseziert, beziehungsweise die ALND nicht ausreichend durchgeführt werden konnte.

Eine adjuvante Bestrahlung kann folgen, wenn ein positiver Lymphknoten-Status vorliegt.

Von 180 Fällen wurde 12 Mal zu einer Bestrahlung der Axilla geraten. Zwei Empfehlungen wurden ohne entsprechenden Indikation ausgesprochen. In einem Fall folgte die Empfehlung trotz tumorfreien Sentinel-Lymphknoten, in einem weiteren bei tumorfreien Lymphknoten nach ALND. Dies entspricht einer Abweichung von der Leitlinie in 1,1% der Fälle. In zehn Fällen lag ein positiver Lymphknoten-Status vor, wovon bei zweien von einer ungenügenden axillären Lymphonodektomie ausgegangen werden musste. In einem Fall bedingte die Schmerzsituation eine palliative Bestrahlung.

Eine Bestrahlung des infra- und supraklavikulären Feldes (HSI-Feld) sowie der Halsregionen kann ebenfalls ab dem Lymphknoten-Status 1a empfohlen werden. Ein Lymphknoten-Status 1a liegt vor, wenn ein bis drei Lymphknoten Metastasen von mindestens zwei Millimetern Größe nachgewiesen werden. Ab dem Stadium 2a, das heißt wenn in mehr als drei Lymphknoten Metastasen gefunden wurden, die größer als zwei Millimeter sind, sollte eine Radiatio empfohlen werden.

Im Jahr 2007 wurde 32 Mal eine Empfehlung für die Bestrahlung des HSI-Feldes abgegeben. In allen Fällen ging eine ALND bei positiven Lymphknoten-Status >pN2 voraus.

IV.Diskussion

Die Gründe für die Abweichung von der empfohlenen Therapie sind vielfältig. Diese sollen im Folgenden aufgezeigt und den aktuellen Leitlinien der AGO des Jahres 2013 gegenüber gestellt werden. Die einzelnen Patientinnen, bei denen es zu Therapieabweichungen kam, sind mit Zahlen versehen und in einer Tabelle im Anhang zur Übersicht zusammengestellt.

Eine ALND wurde in unserem Patientenkollektiv einmal durchgeführt ohne eine von den Leitlinien vorgegebene Indikation, dreimal wurde trotz Indikation keine Empfehlung für eine ALND ausgesprochen. Es wurde also in 2,2% der 180 dokumentierten Fälle von der Leitlinienempfehlung abgewichen.

Bei der Patientin, welcher eine primäre ALND ohne ersichtlichen Grund empfohlen wurde, war zuvor kein klinisch-auffälliger Befund in der Axilla beschrieben (1).

Diese Patientin war bereits Zustand nach Mastektomie und ALND bei einem kontralateralen Mammakarzinom, damals gefolgt von einer adjuvanten antihormonalen Therapie. Aufgrund der psychischen Vorerkrankung der Patientin war die Compliance bezüglich der Medikamenten-Einnahme fraglich gewesen. Dennoch liefert diese Tatsache ebenfalls keinen ausreichenden Grund für eine ALND.

Bei zwei Patientinnen mit klinisch auffälliger Axilla wurde aufgrund fortgeschrittener Metastasierung auf jeglichen operativen Eingriff an der Brust verzichtet. Zudem war eine der beiden Patientinnen an einem fortgeschrittenen Morbus Parkinson erkrankt (2). Da bei der anderen Patientin sehr große Lymphknotenpakete im Bereich des Omentum majus nachweisbar waren, wurde lediglich die laparoskopische partielle Omentektomie zur Reduktion der Tumorlast durchgeführt (3).

Eine andere Patientin lehnte sowohl eine SNB als auch die ALND ab, obwohl ihr, bei Zustand nach inflammatorischen Mammakarzinom kontralateral und cervikalen Lymphknotenrezidiv bei bekannter BRCA-II-Mutation, die primäre ALND zu empfehlen gewesen wäre (4).

Bezüglich der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung wurde sechs Mal, also in 3,3% der Fälle, von der 2007 geltenden Leitlinie abgewichen. Erklärungen für die Abweichungen erklären sich wie folgt:

Einer Patientin wurde, wie bereits aufgeführt, die primäre ALND empfohlen (4).

Zwei Patientinnen lehnten eine SNB bei klinisch unauffälliger Axilla ab (5,6).

Bei einer Patientin stellte sich zunächst der Verdacht auf ein *duktales Carcinoma in situ* (7). Da erst nach Vorliegen des endgültigen histologischen Befunds nach BET von einem invasiven Karzinom ausgegangen werden konnte, wurde der Patientin eine Komplettierung mit SNB und sekundärer Mastektomie bei R1-Resektion geraten. Die Patientin ersuchte daraufhin eine zweite Meinung außerhalb der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern und wurde extern behandelt.

Aufgrund des hohen Alters bei einer 88-jährigen Patientin (8), die zusätzlich an einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Uterus erkrankt war, sah man von einem weiteren Eingriff bei klinisch unauffälliger Axilla ab. Ebenso bei einer weiteren Patientin (9), die an einem diffus-großzelligen Lymphom im Stadium IV erkrankt war.

Eine 70jährige Patientin wurde, bei bilateralen Mammakarzinom, beidseits brust-erhaltend operiert (10). Rechts wurde bei einem invasiv-lobulären Mammakarzi-

nom mit Tumorstadium pT1b eine regelgerechte, unauffällige SNB durchgeführt. Auf der linken Seite wurde aufgrund der geringen Befundgröße eines invasiv-duktaLEN Mammakarzinoms mit Tumorstadium T1a und guter Differenzierung auf eine SNB verzichtet.

Dies war 2007 nicht leitliniengetreu. Jedoch konnte im Jahr 2012 durch die Z0011-Studie der Oncology Group des American College of Surgeons gezeigt werden, dass bei Tumorstadien T1 bis T2 auch bei Befall des Sentinel-Lymphknoten auf eine ALND verzichtet kann. Die axilläre Rezidivrate zwischen der Gruppe mit positiven Sentinel-Lymphknoten-Status ohne weiteren axillären Eingriff und der Gruppe mit positiven Sentinel-Lymphknoten-Status gefolgt von einer ALND haben sich in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht signifikant unterschieden, vorausgesetzt, die nicht axillär-operierten Patientinnen erhielten eine adjuvante Bestrahlung der Restbrust, sowie eine weitere adjuvante systemische Therapie (Gainer et al., 2012).

Weitere Studien konnten ebenfalls aufzeigen, dass bei einem Tumorstadium T2, weniger als drei befallenen Sentinel-Lymphknoten und Verzicht auf eine anschließende ALND, keine negativen Auswirkungen auf das DFS und OAS auftreten. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist ebenfalls eine tangentiale Radiatio der kaudalen Axilla (Bilimoria et al., 2009, Yi et al., 2010, Aigner et al., 2013). Aufgrund der Studienlage unterscheiden sich daher die Leitlinien des Jahres 2007 und des Jahres 2013 in Bezug auf die Indikationsstellung zur ALND bei positiven Sentinel-Lymphknoten. Im Jahr 2007 wurde eine ALND bei bereits einem befallenen Sentinel-Lymphknoten empfohlen. Dies galt sowohl für die BET als auch für die Mastektomie. Im Jahr 2013 hat sich die Empfehlung der ALND im Anschluss an eine SNB hinsichtlich der geforderten Anzahl der befallenen Sentinel-Lymphknoten bei einer BET geändert. Eine ALND ist in der aktuellen Leitlinie erst ab drei befallenen Sentinel-Lymphknoten, einer Makrometastase in einem Sentinel-Lymphknoten, einem Tumorstadium >T2 mit positiven Sentinel-Lymphknoten, bei klinisch auffälliger Axilla oder, wenn vor Beginn einer PST ein positiver Lymphknoten-Status gesichert werden konnte, empfohlen (AGO, 2013b).

Bezüglich des Vorgehens im Bereich der Axilla bei Mastektomie hat sich die Leitlinie hingegen nicht geändert. Hier lautet die Empfehlung weiterhin, dass bei indizierter Mastektomie und histopathologisch nachgewiesenen Metastasenbefall eines Wächterlymphknotens eine ALND erfolgen sollte.

In Bezug auf das operative Vorgehen im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie wurde in 5 Fällen (2,75%) von den Leitlinien abgewichen. Zwei Patientinnen wurde brusterhaltend operiert mit dem Ergebnis einer R1-Resektion (7, 11). Einer Patientin wurde nach BET und R1-Resektion eines in der endgültigen Histologie nachgewiesenen invasiven Tumors die sekundäre Mastektomie empfohlen, diese wurde von der Patientin abgelehnt, sie zog die externe Weiterbehandlung vor (7). Aufgrund des schlechten Allgemeinzustands bei primär ossär metastasierten Mammakarzinom der zweiten Patientin, musste von der Empfehlung einer Nachresektion abgesehen werden (11). Zwei Patientinnen lehnten eine Mastektomie ab und wünschte ausdrücklich die BET (12, 13). Bei einer weiteren Patientin operierte man aufgrund des Vorhandenseins von Metastasen und des ausgiebigen Befundes in palliativer Absicht lediglich brusterhaltend zur Reduktion der Tumormasse (14).

Wie im Absatz „Operative Therapie“ beschrieben, wurde bei 17 Frauen mit einem Tumorstadium T2 eine primäre Mastektomie durchgeführt, was einer Abweichung von der entsprechenden Leitlinie in 9,44% der Fälle entspricht. Vier dieser 17 Patientinnen mit geringer Befundgröße wünschten die Mastektomie, da sie bereits vor dem Jahr 2007 kontralateral an einem Mammakarzinom erkrankt und die entsprechende Brust bereits entfernt worden war (1, 6, 15, 17). Drei Patientinnen litten an einem invasiven Mammakarzinom in Kombination mit einer ausgedehnten DCIS-Komponente (18 - 20). Der DCIS-Befund hätte durch eine brusterhaltende Operation nicht R0-resiziert werden können. Dieser Kombination von invasiven und duktalen Karzinomen wird eine hohe Lokorezidiv-Rate zugesprochen, daher wird weiterhin die primäre Mastektomie empfohlen, sollte nur so eine R0-Resektion erreicht werden (Yiu et al, 2009).

Bei einer weiteren Patientin war aufgrund eines Morbus Paget der Mamille die Mastektomie im Jahr 2007 leitliniengerecht (21). Die Patientin litt zudem an einem fortgeschrittenen Morbus Alzheimer.

Bei einem Morbus Paget der Brust ist die primäre Mastektomie nicht mehr die Therapie der ersten Wahl. Studien konnten zeigen, dass eine Konisation des gesamten Mamillen-Areola-Komplexes mit anschließender Radiatio der Brust im Vergleich zur einer primären Mastektomie keine negativen Einfluss auf des DFS hat (Caliskan et al, 2008).

Eine Patientin war eben die erwähnte Patientin mit einer BRCA-II-Mutation (4). Sie wünschte die therapeutische Mastektomie der betroffenen Seite. Bezuglich einer prophylaktischen Mastektomie bei positiver Familienanamnese für Mamma- oder Ovarialkarzinom kam es bis jetzt zu keiner eindeutigen ausgesprochenen Empfehlung, auch wenn anhand der Studienlage gezeigt werden konnte, dass sich für diese Frauen das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken signifikant verringert (Hartmann et al. 2001, Rebbeck et al., 2004).

In einem Fall lag, neben einem ungünstigen Brust-Tumor-Verhältnis, der Tumor ungünstig nahe an der Thoraxwand, so dass eine R0-Resektion lediglich durch eine Mastektomie erreicht werden konnte (22).

Eine weitere 80jährige Patientin wünschte die Mastektomie, da sie die adjuvante Strahlentherapie aufgrund des zeitlichen und logistischen Aufwands als zu belastend empfand (23).

Zwei Patientinnen mit T2-Tumor, waren an einer COPD Grad III bis IV erkrankt (24, 25). Eine weitere Patientin war Zustand nach einem Bronchialkarzinom (26). Um ihnen bei pulmonaler Vorerkrankung eine postoperative Bestrahlung zu ersparen, wurde ihnen die primäre Mastektomie empfohlen.

Nach einer BET sollte eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen werden. Aufgrund der weiteren Schädigung der pulmonalen Blut-Luft-Schranke und die damit verbundene Verschlechterung einer vorbestehenden COPD, beziehungsweise der Gefahr eines durch die Bestrahlung verursachten Rezidiv eines Bronchialkarzinoms wurde den Patientinnen die primäre Mastektomie empfohlen (Krengli et al., 2008).

Bei dem erkrankten männlichen Patienten stellte sich die Indikation zur Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes mit anschließender Bestrahlung der Thoraxwand, Axilla und des HSI-Feldes aufgrund des Tumorstadiums pT2 pN3(13/25) G3 (27). Dieses Vorgehen war leitliniengetreu. Eine Segmentresektion wäre bei dem vorliegenden Tumorstadium T2 bei einer männlichen Brust nicht möglich gewesen. In einer retrospektiven Übersichtsarbeit konnte allgemein gezeigt werden, dass das operative Vorgehen, nämlich die Segmentresektion im Vergleich zu der modifizierten radikalen Mastektomie bei männlichen Patienten, keinen negativen Einfluss auf das OAS hatten. Lediglich die postoperative Bestrahlung der Lymph-

abflussgebiete beeinflussten das OAS, wenn auch nicht signifikant (Madden et al., 2014).

Lediglich bei zwei Patientinnen finden sich keine Gründe für die primäre Mastektomie bei einem Tumorstadium <T2 (28 und 29).

Bei den vier Patientinnen, also 2,2%, die keine operative Sanierung erhielten, wurde diese Entscheidung in zwei Fällen aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes getroffen. So war eine 67jährige Patientin wie erwähnt seit dem Jahr 1993 an einem sehr fortgeschrittenen Morbus Parkinson erkrankt (2). Bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms im Jahr 2007 lagen zudem Metastasen im Bereich der Pleura vor, so dass mit der Patientin eine palliative Chemotherapie mit sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel empfohlen wurde. Als unter diesem Chemotherapie Lebermetastasen nachweisbar waren, wurde die Chemotherapie abgebrochen und auf Tamoxifen umgestellt. Die betroffene Brust wurde in palliativer Absicht und zur Schmerzlinderung bestrahlt. Eine weitere 51 jährige Patientin, war die Patientin mit dem Tumorstadium T4b, die ebenfalls primär im Bereich der Pleura, Cutis, lymphogen und össär metastasiert war (3). Diese Patientin wurde palliativ mit Bisphosphonaten, sowie Tamoxifen und dem GnRH-Analogon Leuprorelin therapiert.

Eine Patientin, welche die primäre Chemotherapie in Großhadern durchführen ließ, lehnte eine operative Therapie ab (30).

Bei einer weiteren Patientin lag ein okkultes Mammakarzinom vor, hier wurde lediglich eine ALND durchgeführt (31).

Hinsichtlich der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms liegen keine Veränderungen der Leitlinien des Jahres 2007 im Vergleich zu 2013 vor. Grundsätzlich ist eine brusterhaltende Therapie anzustreben. Bewegt man sich in den von der AGO vorgegebenen Rahmenbedingungen bei der Indikationsstellung einer brusterhaltenden operativen Versorgung, so unterliegt diese Methode bei R0-Resektion gegenüber der Mastektomie keinem Nachteil hinsichtlich eines Lokalrezidivs oder der Langzeitüberlebensrate gemäß der Veronesi-Publikation (Roughton et al., 2011). Die brusterhaltende Therapie bei einem multifokalen Mammakarzinom wird in Studien untersucht. Erste Ergebnisse zeigen gute Erfolge, es bleiben jedoch weitere Ergebnisse aus Langzeitstudien abzuwarten

(Gentilini et al., 2009, Eryilmaz et al., 2011). Dennoch wird in bestimmten Fällen die Mastektomie die adäquate operative Therapie bleiben.

Bei den Ergebnissen der endokrinen Therapie liegt in 15 Fällen (8,47%) eine Abweichung von den Leitlinien aus dem Jahr 2007 und der darin empfohlenen Therapie vor. In einem Fall wird festgehalten, dass die Patientin eine endokrine Therapie ablehnte und sich alternativen Heilmethoden zuwandte (32). Bei der mehrmals erwähnten Patientin, bei welcher erst nach Vorliegen der endgültigen Pathologie ein invasives Wachstum gesicherter wurde und die sich daraufhin extern weiter behandeln ließ, konnte keine Empfehlung bezüglich der antihormonalen Therapie mehr ausgesprochen werden (7).

Eine weitere Patientin wollte nach adjuvanter Chemotherapie und anschließender R1-Resektion des Tumors eine zweite Meinung zur weiteren Therapie einholen (33). Eine weitere Patientin wurde bereits im Rahmen der operativen Therapie erwähnt (35). Diese 84jährige Patientin wurde aufgrund des hohen biologischen Alters und der Vielzahl an Grunderkrankungen von einer endokrinen Therapie abgesehen. Die Patientin litt unter anderem an einer schweren Osteoporose sowie an Makuladegeneration beidseits. Da bei Osteoporose von einer Behandlung mit Aromatasehemmern wegen zusätzlicher Erhöhung des Fraktur-Risikos abgesehen werden sollte und bei Makuladegeneration eine Therapie mit Tamoxifen kontraindiziert ist, sah man bei Zustand nach brusterhaltender Operation und R0-Resektion eines G1-Tumors von einer weiterführenden antihormonalen Therapie ab (Nayfield et al, 1996, Neuner et al, 2011).

In einem anderen Fall handelt es sich um die bereits mehrmals erwähnte Lymphom-Patientin (9), bei der keine endokrine Therapie durchgeführt wurde. Bei zwei Patientinnen lag ein Zustand nach kontralateralem Mammakarzinom mit Mastektomie und Zustand nach endokriner Therapie mit Aromatasehemmern vor (4, 34). In den Patientendokumenten wurden keine Gründe für eine im Jahr 2007 unterbliebene Empfehlung einer endokrinen Therapie bei diesen Patientinnen angegeben. Eine dieser Patientinnen war erneut diejenige, mit bekannter BRCA-II-Mutation (4). Einer Patientin wurde bei palliativer Situation die Chemotherapie empfohlen. Als es darunter zum Progress der Erkrankung kam, wurde ihr schließlich doch die palliative Therapie mit Tamoxifen und die Bestrahlung empfohlen (2).

In weiteren acht Fällen finden sich keine Begründungen für die nicht empfohlene Therapie (35 - 42). Es ist möglich, dass diesen Patientinnen die Empfehlung einer antihormonalen Therapie zwar gegeben wurde, die Dokumentation darüber aber fehlt. Insgesamt entspricht die Abweichung von den Leitlinien bei 15 Patientinnen einem prozentualen Anteil von 8,47%.

Im Vergleich der Leitlinie der AGO aus dem Jahr 2007 zu der des Jahres 2013, hat sich die mögliche maximale Dauer der Tamoxifen-Therapie sowohl im Patienten-Kollektiv der prämenopausalen als auch der postmenopausalen Patientin geändert. Bei prä- und postmenopausalen Frauen mit positivem oder fraglich positivem Hormonrezeptor-Status ist der Nutzen einer antihormonalen Therapie unbestritten, sofern die Therapie über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren erfolgt. Dies entsprach auch der Leitlinie von 2007 (Jordan et al., 2011, de Cremoux, 2011). Gemäß den publizierten Daten der Atlas-Studie verbessert die Einnahme von Tamoxifen über einen Zeitraum von zehn Jahren hinweg das DFS und das OAS signifikant im Vergleich zu der Einnahme von Tamoxifen über einen Zeitraum von fünf Jahren hinweg. Dieses Vorgehen hat dementsprechend Eingang in die Leitlinie des Jahres 2013 gefunden (Davies et al., 2012, Aigner et al., 2013).

Die Trastuzumab-Therapie wurde regelrecht bei 19 von insgesamt 21 Her2/neu-Rezeptor-positiven Tumoren empfohlen. Dies entspricht einer Abweichung von 1,1%. In den zwei Fällen, in denen keine Empfehlung ausgesprochen wurde, handelt es sich einmal um die Patientin mit fortgeschrittenem Lymphom (9). In einem weiteren Fall lag eine Kontraindikation durch eine dilative Kardiomyopathie vor (43). Diese Patientin war an einem nodal-negativen, Hormonrezeptor-positiven, micro-invasiven Karzinom erkrankt und wurde mit Letrozol für fünf Jahre weiter behandelt.

Die Empfehlungen für die Therapie eines frühen Mammakarzinoms mit Trastuzumab sind seit 2007 unverändert. Weiterhin besteht keine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab bei Her2/neu-negativen Patientinnen. Ebenso bleibt auch die Einschränkung aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab zehn Jahre nach der Zulassung bestehen (Hysing et al, 2011). Die Kombination von Trastuzumab und Anthrazyklinen gilt als die wirksamste Kombination, besonders in der metastasier-

ten Situation. Jedoch kommt es in dieser Kombination häufig zu schweren kardialen Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen, Luftnot bei leichter Belastung oder sogar in Ruhe (Slamon et al., 2001). Die kardiotoxische Wirkung von Anthrazyklinen kann das Risiko, kardio-pulmonal zu erkranken, bis zu 30 Jahre nach Abschluss der Anthrazyklinen-Behandlung erhöhen. Die kardiale Wirkung von Trastuzumab scheint hingegen reversibel zu sein (Romond et al., 2012). Um die Kardiotoxizität der Kombination von Trastuzumab mit anderen onkologisch-wirksamen Substanzen zu überprüfen und anhand von aufeinander folgender Echokardiographien zu quantifizieren, wurde in Deutschland im Jahr 2011 die HERCULES-Studie initiiert. Diese konnte aufzeigen, dass durch die Kombination von Trastuzumab mit dem Epimer Epirubicin statt Doxorubicin zusammen mit Cyclophosphamid die Kardiotoxizität deutlich gesenkt werden konnte (Untch et al., 2010).

Bezüglich der Empfehlungen einer Chemotherapie kam es ebenfalls zu Abweichungen von der 2007 geltenden Leitlinie. Bei Patientinnen der Gruppe mit einem hohen Rezidivrisiko wurde in neun Fällen von 44 Fällen keine Chemotherapie empfohlen trotz Indikation (5,08%). Einmal handelt es sich erneut um die Lymphom-Patientin, der jedes weitere systemische Vorgehen bei palliativer Situation nicht angeraten wurde (9). In acht Fällen, in denen eine antihormonelle Therapie und eine Chemotherapie hätte empfohlen werden sollen, wurde lediglich zu einer antihormonalen Therapie geraten. Darunter war die Patientin mit dem Tumorstadium cT4b, die bereits lymphogen, pulmonal, cutan und hepatisch metastasiert war (3), eine weitere war die Patientin mit Tumorstadium pT4b, ossären Metastasen und schlechten Allgemeinzustand (44). Bei dieser 80jährigen Patientin mit Tumorstadium pT4b und hoher Pflegebedürftigkeit bei Zustand nach Apoplex wurde ebenfalls keine Chemotherapie empfohlen, sondern lediglich die operative Therapie durch Mastektomie. Zwei weitere Patientinnen mit dem Tumorstadium pT2 und ossären Metastasen wurde aus folgenden Gründen keine Chemotherapie empfohlen: Eine 60jährige Patientin wünschte trotz ossärer Metastasierung keine weitere Chemotherapie (45). Einer 62jährigen Patientin die bereits Zustand nach Mammakarzinom, Mastektomie und adjuvanter Bestrahlung kontralateral im Jahr 1996 war, und zudem an einer COPD, Lungenemphysem und Osteoporose litt, wurde von einer adjuvanten Chemotherapie abgeraten (15). Ebenso wurde der 78jährigen Patientinnen mit fortgeschrittenen Morbus Alzheimer nach vorange-

gangener Operation des Morbus Paget und der 84jährigen Patientin mit bekannter Osteoporose, COPD, schwerer koronarer Herzerkrankung und einer Niereninsuffizienz Grad III zu keiner weiteren Chemotherapie geraten (21, 25).

Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes bei primär ossär metastasierten Mammakarzinom musste bei einer Patientin (11), wie bereits erwähnt, sowohl von einer Nachresektion bei R1-Resektion nach BET, als auch von einer adjuvanten Chemotherapie abgesehen werden.

Aufgrund der zunehmend alternden Gesellschaft und des damit erhöhten Risikos, an einem Karzinom zu erkranken, wird es immer wichtiger, die optimale onkologische Therapie mit geriatrischen Gesichtspunkten in Einklang zu bringen (Albrand et Terret, 2008). Dabei zählt nicht so sehr das chronologische Alter, sondern vielmehr die Anzahl und Schwere von Komorbiditäten, die Aktivität im Alter, sowie das soziale Umfeld im Hinblick auf die Durchführbarkeit und den Benefit leitliniengetreuen Therapie (Klepin et al., 2009). In Anbetracht dieser Tatsachen und in Hinblick auf die oben beschriebenen Vorerkrankungen der Patientinnen war der positive Einfluss auf das OAS einer Chemotherapie eher nicht gegeben.

Um sich für oder gegen eine Chemotherapie in der intermediären Risikogruppe auszusprechen, orientierten sich die Leitlinien des Jahres 2007 an der TNM-Klassifikation, dem Hormonrezeptor- und dem Her2/neu-Status. Allerdings war bei der erwähnten Inhomogenität dieser Gruppe, meist keine eindeutige Empfehlung der Leitlinien gegeben. Dies erschwert die Beurteilung der Leitlinienkonformität.

Wie oben beschrieben, wird die Chemotherapie bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren empfohlen. Allen Patientinnen, die 2007 der intermediären Risikogruppe zugeteilt waren und an einem Hormonrezeptor-negativen Tumor litten, wurde leitliniengerecht zu einer Chemotherapie geraten.

Abweichungen finden sich in elf Fällen (6,1%), in denen die Frauen an einem Hormonrezeptor-positiven Tumor litten. In sieben Fällen wurde eine Chemotherapie empfohlen, aber keine anschließende antihormonelle Therapie (32, 35, 36, 39 bis 41, 46). Bei vier dieser Patientinnen fällt auf, dass entweder einen niedrigen Score nach Remmele und Stegner, nämlich zwischen 2/12 und 4/12, oder dass dokumentiert wurde, dass nur unter 5% der Zellen anzufärben war. Nichts desto trotz war auch ein fraglich Hormonrezeptor-positiver Tumor eine Indikation für eine antihormonelle Therapie. Es ist wahrscheinlich, dass hier ein Mangel in der Do-

kumentation vorlag und diesen Patientinnen im Verlauf zu einer antihormonalen Therapie geraten wurde.

Die Empfehlungen in der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko waren leitliniengerecht, keiner Patientin wurde eine Chemotherapie empfohlen.

Wie beschrieben, kann eine systemische Therapie primär oder adjuvant erfolgen. Es gibt unterschiedliche Kriterien, wann das jeweilige Verfahren vorzuziehen ist. Eine primär systemische Therapie sollte erfolgen, um große Karzinome in eine operable Größe zu überführen.

Die Entscheidung, ob eine Frau eine primär systemische oder adjuvante Chemotherapie erhalten soll, wurde und wird auf Basis der TNM-Klassifikation, der Operabilität sowie der Differenzierung des Tumorgewebes interdisziplinär getroffen. Eine neoadjuvante systemische Chemotherapie kann zu einer verbesserten Operabilität mit einem günstigen kosmetischen Ergebnis beitragen. Es gibt keinen Unterschied zwischen einem neoadjuvanten und einem adjuvanten Vorgehen im Bezug auf das Outcome der Patientin (Untch et von Minckwitz, 2011). In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass gerade Her2/neu-positive, Hormonrezeptor-negative Tumore mit einem höheren Regressionsgrad auf eine neoadjuvante Chemotherapie reagieren, als auf eine adjuvante Chemotherapie (Precht et al., 2010).

Bei allen Patientinnen, denen eine primäre Chemotherapie empfohlen wurde, lag mindestens eine Tumorgröße \geq T2 vor.

In zwei Fällen wurde die Tumorerkrankung sowohl neoadjuvant als auch adjuvant behandelt. In einem Fall lag eine ausgeprägte Tumorerkrankung im Stadium cT4d N2 vor (47). In einem Fall handelte es sich um eine Patientin, die sich bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms im zweiten Trimenon der Schwangerschaft befand (48). Daher entschloss man sich im Rahmen des leitliniengerechten Vorgehens zu einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit fünf Zyklen und der anschließenden Entbindung durch Kaiserschnitt. Aufgrund der vorliegenden Erfahrungen in der Behandlung schwangerer Patientinnen werden diese Medikamente aufgrund der relativ geringen Fetotoxizität bevorzugt (Peccatori et al., 2004). An die Entbindung wurden zwei weitere Zyklen Doxorubi-

cin und Cyclophosphamid angeschlossen, gefolgt von 6 Zyklen Docetaxel. Bei Her2/neu-positiven Tumor erhielt die Patientin zudem Trastuzumab postpartal für ein Jahr.

Das CMF-Schema war das erste Chemotherapieschema, das zur Therapie des Mammakarzinoms zugelassen wurde. Es wurde jedoch durch Anthracyclin-haltige Schemata wie EC (Epirubicin und Cyclophosphamid), AC (Doxorubicin und Cyclophosphamid), FEC (Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid) oder FAC (Fluoruracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid) ersetzt. Zusätzlich wurde im Jahr 2007 der Einsatz von Taxanen bei nodal-positiven Patientinnen empfohlen.

Bei sechs nodal-negativen Patientinnen wurde ein Taxan-haltiges Schema empfohlen (20, 41, 46, 50, 51, 54). Bei zwei der sieben Patientinnen war der Tumor nur schwach Hormonrezeptor-positiv, sie erhielten keine antihormonelle Therapie (41,46). Zudem war bei diesen beiden Patientinnen der HER2/neu-Rezeptor nicht exprimiert, was einem triple-negativen Tumor entsprechen würde. Nach aktueller Studienlage empfiehlt man in diesen Fällen inzwischen ebenfalls ein Taxan-haltiges Schema (Vaklavas et Forero-Torres, 2011). In zwei der sieben Fällen wurde zusätzlich mit Trastuzumab behandelt (50, 51). Bei allen anderen Patientinnen, bei denen ein Taxan-haltiges Therapieschema zum Einsatz kam, lag klinisch vor Beginn einer PST oder postoperativ ein positiver Lymphknotenstatus vor.

2007 wurde der Einsatz eines Taxans bei nodal-negativen Patientinnen kontrovers gesehen. Dies hat sich bis zum Jahr 2013 geändert. Nach heutiger Datenlage wird die taxanhaltige Therapie auch bei nodal-negativen, frühen Stadien der Brustkrebskrankung empfohlen. Eine Verbesserung des Ansprechens und des DFS ist sowohl bei der Durchführung der neoadjuvanten als auch der adjuvanten Therapie belegt (Cortes-Flores et al., 2008, Ferguson et al., 2007). Dies wurde daher auch in den aktuellen Leitlinien aufgegriffen.

Es wurde in insgesamt sechs Fällen von Anthracyclin-haltigen Schemata abgewichen. In einem Fall kam Vinorelbine, ein Alkaloid, zum Einsatz. Die Patientin befand sich bei Erstdiagnose in einem schon sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (cT4b, G3), so dass ein neoadjuvanter Therapieversuch mit Vinorelbine in Kombination mit Trastuzumab begonnen wurde (16). Die Datenlage des Jahres

2007 verweist auf einen Vorteil dieser Vorgehensweise in fortgeschrittenen Stadien (Catania et al., 2007). Auch wenn sich in den Leitlinien der AGO 2013 noch keine eindeutige Empfehlung von Vinoreblin finden lässt, so konnte doch in den letzten Jahren ein wichtiger Fortschritt in der Therapie des ausgedehnten Mam- makarzinom durch dieses Medikament belegt werden (Redana et al., 2010).

Bei fünf Patientinnen kamen Platin-haltige Schemata in Kombination mit Taxanen zum Einsatz. In einem Fall lag histologisch ein primäres Plattenepithelkarzinom vor (54). Diese Art von Tumor spricht gut auf Platin-haltige Zytostatika an (Badge et al., 2014). In drei weiteren Fällen lagen Kardiomyopathien vor (51, 53, 54). Die- se Patientinnen waren zudem Her2/neu-positiv und sollten mit Trastuzumab be- handelt werden. Um den kardiotoxischen Effekt von Trastuzumab nicht durch eine Anthracyclin-haltige Therapie zu verstärken, wurde als Alternative Carboplatin zu- sammen mit Paclitaxel empfohlen. Eine weitere Patientin war bereits ausgiebig metastasiert (2). Es lagen ossäre Metastasen und ein ausgeprägter Aszites vor. Da sich nach Therapie-Beginn eine Progredienz im Bereich der Leber zeigte, wur- de die Chemotherapie abgebrochen und mit Tamoxifen in palliativer Absicht wei- terbehandelt.

Im Jahr 2007 konnte in Studien gezeigt werden, dass der Einsatz von Platin- haltigen Zytostatika in Kombination mit Taxanen eine gleichwertige Alternative zu einer Anthracyclin-haltigen Therapie darstellte. Besonders gilt dies für das fortge- schrittene Mammakarzinom (Penthaloudakis et al., 2006). Da die Kardiotoxizität der Anthracycline durch das ebenfalls kardiotoxische Trastuzumab noch verstärkt wird, wurde besonders bei komorbidem, HER2/neu-positiven Patientinnen diese Alternative gewählt.

Wie bereits erwähnt, basierte im Jahr 2007 die Indikationsstellung zur Durchfüh- rung einer Chemotherapie in erster Linie auf der TNM-Klassifikation, auf dem Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status. Aktuell spielt neben diesen Kriterien auch die genaue Beschreibung der Tumorbiologie eine große Rolle. Ein wichtiges Bei- spiel hierfür ist das Protein Ki-67. Dieses Protein wird während der Zellteilung ex- primiert und zeigt so die Mitoserate des Tumors an (Scholzen et al., 2000). Das Protein ist ein Proliferationsmarker. Es konnte festgestellt werden, dass Ki-67 so- wohl mit dem Grading des Tumors als auch mit der fünf-Jahres-Überlebensrate

korreliert (Inwald et al., 2012). Dieser Marker fand Eingang in die aktuelle Leitlinie der AGO zur Evaluation der Empfehlung einer Chemotherapie (AGO, 2013a, AGO, 2013c).

Weitere biologische Marker zur Differenzierung eines Tumors sind der Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA), sowie der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI1). Diese Proteine, die vor allem in der Gerinnungskaskade eine Rolle spielen, werden vermehrt von bestimmten Tumorzellen exprimiert und können ebenfalls als Differenzierungsmarker für den Tumor herangezogen werden (Mekkawy et al., 2014). Die Marker uPa und PAI1 werden besonders für die Entscheidung über eine Therapie-Empfehlung der Patientengruppe mit intermediärem Rezidivrisiko herangezogen. Bei Patientinnen mit Her2/neu- und nodal-negativer, sowie Hormonrezeptor-positiver Erkrankung wird dieser Marker aktuell in Studien für eine genauere Klassifikation des Tumors untersucht.

Ein weiteres Beispiel für eine genauere Differenzierung des Tumorgewebes sind Genexpressionsanalysen. Diese Genexpressionstests untersuchen das Tumorgewebe auf deren genetisches Expressionsmuster und lassen so Rückschlüsse auf das individuelle Rezidivrisiko der Patientin zu. Somit kann der Nutzen einer Chemotherapie eingeschätzt werden, da nicht alle Frauen mit oben genannten Kriterien obligat von einer Chemotherapie profitieren (Paik et al., 2006, Ward et al., 2013). Noch nicht endgültig geklärt ist der tatsächliche prädiktive Wert dieser Tests für das Ansprechen auf eine Chemotherapie.

In den Leitlinien der AGO des Jahres 2013 ist die Bestimmung des Proteins Ki-67 bereits empfohlen. AGO-Empfehlungen für die Bestimmung von uPA und PAI1, sowie die Durchführung eines Genexpressionstests stehen aktuell noch in der Diskussion und haben noch keinen Eingang in die geltenden Leitlinien gefunden.

Bei 121 durchgeführten brusterhaltenden Operationen wurde in neun Fällen keine Empfehlung für eine postoperative Bestrahlung der Restbrust ausgesprochen. Eine Patientin litt an einer Hemiparese bei Zustand nach Apoplex, kombiniert mit chronischer Bronchitis und koronarer Herzerkrankung (55). Aufgrund der koronaren Grunderkrankungen sah man bei zusätzlich fortgeschrittenen Alters von einer Bestrahlung der Brust ab, da diese zu einer Verschlimmerung der Grunderkrankung hätte führen können (Chen et al., 1991). Ebenso entschied man sich gegen die Empfehlung einer postoperativen Radiatio bei der Lymphom-Patientin (9) und

bei einer Patientin, die zusätzlich an einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Uterus litt (8). Ebenso konnte es zu keiner Empfehlung bei der Patientin kommen, da sie sich eine zweite Meinung einholen wollte und die Therapie extern weiterführte (7). Bei weiteren fünf Patientinnen ließ sich keine nachvollziehbare Ursache für eine nicht empfohlene Bestrahlung finden (46, 48, 56 - 58).

Nach Mastektomie und der Indikation für eine postoperative Radiatio erfolgte trotz Indikation in zwei Fällen keine Empfehlung zur Bestrahlung der Thoraxwand. Eine Patientin wollte sich, wie schon erwähnt, naturheilkundlich weiter behandeln lassen (32), eine weitere wollte nach der Operation eine zweite Meinung zum weiteren Vorgehen einholen (33).

Warum in einem Fällen eine nicht indizierte Bestrahlung der Axilla empfohlen wurde, ließ sich ebenfalls nicht nachvollziehen (22). In einem anderen Fall lehnte die Patientin die Bestrahlung der Thoraxwand ab, stimmte jedoch einer Bestrahlung der Axilla zu (59).

Insgesamt wurde im Bereich der adjuvanten Bestrahlung in 7,22% der Fälle von den Leitlinien abgewichen.

Der Vorteil einer postoperativen Bestrahlung in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung sowie nach brusterhaltender Operation bleibt weiterhin unbestritten (Black DM, 2013). Daher entsprechen auch die Empfehlungen der AGO für eine Strahlentherapie des Jahres 2007 im Wesentlichen denen des Jahres 2013.

V. Zusammenfassung

Diese retrospektive Analyse beschreibt die Behandlung des Mammakarzinoms am Brustzentrum der Universität München, Standort Klinikum Großhadern und überprüft damit die Behandlungsrealität im Bezug auf die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie im Jahr 2007.

Die SNB war nach 2007 geltender Leitlinie im Falle des unifokalen Mammakarzinoms, der klinisch negativen Axilla und einem T1-, beziehungsweise T2-Karzinom zu empfehlen. Sie kann bei einem Tumor >T2 durch den Operateur erwogen werden und gilt ebenfalls als leitliniengetreu. Die ALND wurde 2007 bei klinisch auffäll-

ligen Lymphknoten, inflammatorischen Mammakarzinom oder tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten empfohlen. Die Abweichung hinsichtlich der operativen Therapieempfehlung der Axilla beträgt insgesamt 5,5%.

Von den Leitlinien der AGO 2007 wurde eine BET bei möglicher R0-Resektion empfohlen und einem Tumorstadium <T3. Kontraindikationen der BET waren Multizentrität, ein inflammatorisches Mammakarzinom, eine R1-Resektion bei BET, sowie ein Morbus Paget der Brust. In diesen Fällen lautete die Empfehlung Mastektomie. Es wurde in den vorliegenden Daten im Bereich der operativen Therapie der Brust in 9,44% der Fälle abgewichen.

Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Tumor sollte eine endokrine Therapie empfohlen werden. Ebenso sollte dies bei fraglich Hormonrezeptor-positiven Tumor oder unbekannten Hormonrezeptor-Status erfolgen. Bei der Empfehlung zur endokrinen Therapie findet sich eine Abweichung von 8,47%.

Eine Therapie mit Trastuzumab sollte nach den 2007 geltenden Leitlinien bei einer Überexpression des Her2/neu-Rezeptors empfohlen werden. Hinsichtlich dieser Empfehlung finden sich Abweichungen in 1,1% der Fälle.

Eine Chemotherapie sollte bei Hochrisiko-Patientinnen erfolgen, ebenso bei Her2/neu-Rezeptor-Überexpression, triple-negativen Tumor, Patientinnen unterhalb des 35. Lebensjahres, nodal-positiver Axilla oder schlecht differenzierten Tumoren. Die Empfehlungen der vorliegenden Daten weist eine Abweichung von der Leitlinie von 14,7% auf.

Nach einer BET wird eine Bestrahlung der Brust empfohlen. Bei 121 durchgeführten brusterhaltenden Operationen, wurde in neun Fällen keine postoperative Radiatio empfohlen. Hier zeigt sich eine Abweichung in 5% der Fälle.

Nach Mastektomie sollte eine postoperative Radiatio folgen, wenn mehr als drei Lymphknoten befallen sind, bei Patientinnen, die jünger als 35 Jahren sind, mit positiven Lymphknoten-Status, bei vorliegender R1-Resektion nach Mastektomie oder bei einer Tumogröße über fünf Zentimeter. Hier zeigt sich eine Abweichung von der Leitlinie in 1,1% der ausgesprochenen Empfehlungen.

Diese Daten beziehen sich auf unser Patientenkollektiv von 177 Patientinnen bei der systemischen Therapie, beziehungsweise auf 180 Fälle bei der operativen und Bestrahlungstherapie, da drei Patientinnen beidseits an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

Die gynäkologische Klinik der Universitätsklinik Großhadern wurde am 15.06.2007 erstmals als Brustzentrum durch das Institut Onkozert zertifiziert. Dieses Institut überprüft Organkrebszentren und onkologische Zentren im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft nach fachlichen Kriterien und strukturellen Anforderungen. Diese Anforderungen für eine Zertifizierung sind komplex und beinhalten, neben bestimmten vorzuweisenden Strukturen und Kooperationen, auch den Nachweis über leitliniengetreue Therapieempfehlung, welche zum Beispiel in Form von Tumorkonferenzprotokollen zu erbringen sind. Abweichungen von der vorgeschlagenen Therapie werden bei der Zertifizierung erfasst.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sollen abschließend nochmals anhand der von Onkozert gestellten Vorgaben überprüft werden. Die geforderten Zahlen beziehen sich auf die Anzahl von Primärfällen, denen die jeweilige Therapie nutzbringend zu empfehlen ist:

Laut den Vorgaben von Onkozert bezüglich der operativen Therapie, sollte bei einem Tumorstadium pT1 in 70-90% der Fälle ein brusterhaltendes Vorgehen geplant werden. In diesen Datenkollektiv waren im Jahr 2007 70 Frauen an einem Tumor T1 erkrankt wovon 60 Frauen (85,7%) primär brusterhaltend therapiert wurden. Weitere Vorgaben hinsichtlich des operativen Vorgehens liegen von Onkozert 2007 nicht vor.

Die Bestimmung des Nodalstatus sollte in über 95% der Fälle erfolgen, im Jahr 2007 war in 96,6% der Fälle der Nodalstatus bekannt.

Als endokrine Therapie sollte eine antihormonelle Therapie in mehr als 80% der Fälle leitliniengetreu empfohlen werden. 163 Frauen waren an einem Hormonrezeptor-positiven Tumor erkrankt, wovon 144 Frauen (88,3%) antihormonell behandelt wurden.

Die Empfehlung für eine Therapie mit Trastuzumab sollte in 95% der Fälle leitliniengetreu ausgesprochen werden, diese erfolgte im Jahr 2007 bei 19 von 21 betroffenen Frauen (90,4%).

Bei der Behandlungsrealität im Bereich der leitliniengetreuen Empfehlung einer Chemotherapie geht man zusammengefasst von Abweichungen zwischen 60-80% aus. In unserem Patientenkollektiv wurden 44 Patienten der Hoch-Risiko-Gruppe zugeordnet, wovon 35 Patienten (79,5%) eine Chemotherapie empfohlen wurde. In der intermediären Risikogruppe wurde 53 (85,5%) von 62 Patientinnen eine Chemotherapie regelrecht empfohlen.

Im Jahr 2007 wurden im Klinikum Großhadern 121 Frauen brusterhaltend operiert, 112 Frauen (92,6%) wurde postoperativ eine Radiatio empfohlen.

Bei der zu empfehlenden Bestrahlung nach Mastektomie mit entsprechenden Zusatzkriterien liegt ebenfalls die Sollvorgabe von ~ 95% vor, in unserem Patientenkollektiv findet sich eine regelrechte Empfehlung bei 33 von 35 Patientinnen, denen postoperativ die Bestrahlung hätte empfohlen werden sollen (94,2%).

Die Abweichungen von den Leitlinien im Bereich der einzelnen Therapien erscheinen hoch, jedoch konnten die Gründe dafür in den entsprechenden Kapiteln meist dargelegt werden. In Einzelfällen muss zudem von Dokumentationsfehlern ausgegangen werden. Mit Hilfe der Überprüfung durch übergeordnete Zertifizierungszentren konnte diese Fehlerquelle in den letzten Jahren zunehmend reduziert werden. Abweichungen von den geltenden Leitlinien sind in erster Linie durch Komorbiditäten zu erklären, welche eine leitlinienkonforme Therapie verhindern. Zudem ist die Entscheidung der Patientin für oder gegen eine leitliniengetreue Therapie nicht außer Acht zu lassen. Bei insgesamt 59 Patientinnen kam es zur Abweichung von der leitlinienkonformen Therapie. In 43 Fällen konnten diese anhand der Krankengeschichte dargelegt werden. Insbesondere weisen vorliegende Daten der Patientinnen mit entsprechenden Komorbiditäten auf das besondere Patientengut dieser interdisziplinär aufgestellten großen Universitätsklinik hin. 128 Patientinnen wurden leitliniengetreu behandelt. Lediglich in 16 Fällen (9,04%) ließ sich aus der Dokumentation keine Begründung für die Leitlinien-Abweichung eruieren. Unter Berücksichtigung dieser Umstände weist die Behandlungsrealität im Klinikum Großhadern eine hohe Korrelation mit den 2007 geltenden Leitlinien der AGO auf.

VI. Anhang

1	59	dukta l links	pT2 pN0 Mx G3	TNM		G	R	Hormonrezeptor		HER-2	FISH	Rezidivrisiko
				ER	PR							
2	67	dukta l rechts	cT2 cN1 M1 (pleu)	2	-	30%	4/12	0%	0/12	0	-	hoch
3	51	lobula r links	cT4b cN2 M1 (ple, lym, cut, oss)	3	-	50%	6/12	80%	12/12	1+	-	hoch
4	50	dukta l rechts	pT1c Nx Mx	2	0	80%	12/12	80%	8/12	2+	neg	mittel
5	69	tubula r links	pN1a Nx Mx	1	0	100%	12/12	100%	12/12	0	-	mittel
6	82	dukta l links	pN1b Nx Mx	1	0	80%	12/12	80%	12/12	0	-	mittel
7	46	dukta l links	pN2 Nx Mx	1	1	80%	12/12	90%	12/12	2+	neg	mittel
8	88	dukta l rechts	pN2 Nx Mx	2	0	85%	8/12	90%	12/12	0	-	mittel
9	56	dukta l links	pT1c Nx Mx	2	0	80%	12/12	0%	0/12	3+	pos	hoch
10	70	lobula r rechts	pT1a snN0 Mx	2	0	100%	12/12	100%	8/12	0	-	mittel
		dukta l links	pT1a Nx Mx	1	0	80%	12/12	80%	12/12	1+	-	
11	61	dukta l links	pT2 pN3a sn1 M1	3	1	95%	12/12	70%	9/12	1+	-	hoch
12	46	dukta l links	pT3 snN0 M1 (oss)	2	1	85%	8/12	90%	8/12	0	-	mittel
13	49	dukta l rechts	pT3 pN 3a sn1 Mx	2	1	85%	12/12	80%	9/12	1+	-	hoch
14	67	dukta l rechts	ypT2 yp2a sn1 Mx	3	1	0%	0/12	90%	8/12	2+	neg	hoch
15	62	dukta l rechts	pT2 pN1a sn1 M0	3	0	95%	12/12	85%	9/12	2+	neg	hoch
16	40	muzinös rechts	ypT4b ypN1a M1 (oss,pul)	3	2	80%	12/12	50%	4/12	2+	+	hoch
17	74	dukta l links	pT2 sn0 Mx	2	0	80%	12/12	80%	12/12	1+	-	mittel
18	45	dukta l rechts	pT1b snN0 M0	2	0	90%	12/12	90%	12/12	0	-	mittel
19	56	dukta l rechts	pT2 pN1 sn1 Mx	3	0	75%	9/12	20%	4/12	0	-	mittel
20	45	dukta l rechts	pT2 snN0 Mx	2	0	90%	8/12	90%	12/12	0	-	mittel
21	78	Morbus Paget links	pT2 pN2 Mx	3	0	90%	12/12	90%	9/12	2+	neg	hoch
22	68	dukta l links	pT2 pN0 Mx	2	0	90%	12/12	90%	12/12	0	-	mittel
23	80	dukta l rechts	pT2 pN1 sn1 Mx	2	0	90%	12/12	100%	12/12	1+	-	mittel
24	68	lobula r rechts	pT2 pN1 sn1 Mx	2	0	100%	12/12	40%	6/12	0	-	mittel
25	84	dukta l rechts	pT2 pN1a Mx	3	1	80%	12/12	80%	12/12	2+	neg	hoch
26	77	dukta l rechts	pT2 pN0 Mx	3	0	90%	12/12	20%	6/12	1+	-	mittel

	Operation	SNB	ALND	Antihormonelle Therapie	Antikörpertherapie	Chemotherapie	Radiatio
					Trastuzumab	neoadjuvant	adjuvant
1	Mastektomie	-	+	AI	-	-	-
2	-	-	-	-	-	6x Carboplatin Paclitaxel	-
3	-	-	-	GnRH + Tamoxifen	-	-	-
4	Mastektomie	-	-	-	-	-	-
5	BET	-	-	Tamoxifen	-	-	Brust
6	Mastektomie	-	-	Tamoxifen	-	-	-
7	BET	-	-	-	-	-	-
8	BET	-	-	AI	-	-	-
9	BET	-	-	-	-	-	-
10	BET	+	-	AI	-	-	Brust
	BET	-	-		-	-	Brust
11	BET	+	+	AI	-	-	Brust/Axilla/HSI
12	BET	+	-	Tamoxifen	-	-	Brust
13	BET	+	+	AI	-	4x EC - 6x Pac	Brust/Axilla
14	BET	+	+	AI	-	6x TAC	Brust/Axilla
15	Mastektomie	+	+	Tamoxifen	-	-	Thoraxwand/Axilla
16	Mastektomie	-	+	AI	+	8x HV	-
17	Mastektomie	+	-	Tamoxifen Switch auf AI	-	-	-
18	BET	+	-	GnRH + Tamoxifen	-	-	Brust
19	Mastektomie	+	+	Tamoxifen Switch auf AI	-	3x FEC - 3x Doc	-
20	Mastektomie	+	-	GnRH + Tamoxifen	-	3x FEC - 3x Doc	Thoraxwand
21	Mastektomie	-	+	Tamoxifen	-	-	-
22	Mastektomie	-	+	AI	-	-	Thoraxwand/ Axilla/HSI
23	Mastektomie	+	+	Tamoxifen	-	-	Thoraxwand
24	Mastektomie	+	+	AI	-	-	-
25	Mastektomie	+	+	Tamoxifen	-	-	-
26	Mastektomie	-	+	AI	-	-	-

Vorerkrankungen der
kontralateralen Brust

Nebendiagnosen

Anmerkungen

1	Zustand nach Mammakarzinom rechts 1997, Mastektomie rechts	paranoide Schizophrenie	
2		Morbus Parkinson ED 1993	Progredienz unter Chemotherapie Therapie: hepatische Metastasen nachweisbar. Umstellung der Therapie auf Tamoxifen, lokale Bestrahlung und Schmerztherapie
3			- Partielle Omentektomie bei Metastasen des Omentum majus - Pleuraempyem bei pulmonaler Metastasierung - Palliative Therapie mit Bisphosphonat bei ossärer Metastasierung
4	Zustand nach inflammatorischen Mamma-Ca links (1995), Mastektomie links, Zustand nach Lymphknotenrezidiv links cervical 1997 mit erweiterter Lymphonodektomie cervical links	bekannte BRCA-II-Mutation	
5	-		Patientin lehnte SNB ab
6	Zustand nach Mammakarzinom rechts 1979, Mastektomie rechts		Patientin lehnte SNB ab
7	-		Nach BET Karzinom gesichert, sekundäre Mastektomie und SNB empfohlen. Patientin wünschte Weiterbehandlung außer Haus
8		- Adenokarzinom des Uterus T2b - Aortenklappenstenose - Mitralsuffizienz - Harnstau III. Grades	
9		Diffus-großzelliges Lymphom, Stadium IV ossäre Metastasierung Metastasen in Nieren und Milz	
10			wegen der geringen Befundgröße links und des guten Differenzierungsgrades wurde auf eine SNB verzichtet
11	-		stark reduzierter Allgemeinzustand
12	-		Wunsch nach brusterhaltender Therapie
13	-		Wunsch nach brusterhaltender Therapie
14		Zustand nach Nierenzellkarzinom 1990	
15	Zustand nach Mammakarzinom links 1996, Mastektomie links, adjuvanter Radiotherapy	- Zustand nach Humeruskopfresektion bei infizierter Pseudoarthrose und Humeruskopfnekrose links 1996 - COPD - Lungenemphyse - Osteoporose	
16			Palliative Radiotherapy bei ausgeprägter Schmersituation
17	Zustand nach Mammakarzinom rechts 1981, Mastektomie rechts		
18	-		Neben invasiven Tumor, ausgeprägte DCIS-Komponente
19	-		Neben invasiven Tumor, ausgeprägte DCIS-Komponente
20			Neben invasiven Tumor, ausgeprägte LIN-Komponente
21		- Morbus Alzheimer	
22			
23			
24		- absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern - COPD Grad IV	
25		- Makuladegeneration beidseits - Osteoporose - COPD Grad III - aortokoronarer Bypass bei KHK - Niereninsuffizienz Grad III	
26	Zustand nach Mammakarzinom links 2000, Mastektomie und adjuvanter Chemotherapie mit 4x EC	Zustand nach Bronchialkarzinom 1996	

		Alter	Histologie	TNM	G	R	Hormonrezeptor	ER	PR	HER-2	FISH	Rezidivrisiko
27	60	duktal rechts	pT2 pN3 Mx	3 0 80%	12/12	80%	8/12	2+	neg	hoch		
28	82	lobulär links	pT2 sn0 M0	2 0 90%	12/12	90%	12/12	0	-	mittel		
29	68	duktal links	pT2 pN2a sn1 Mx	3 0 5%	1/12	15%	2/12	1+	-	hoch		
30	57	duktal rechts	cT2 yp snN0 Mx	3 - 0%	0/12	0%	0/12	1+	-	hoch		
31	69	x	cTx N1 M0	x - 70%	6/12	75%	9/12	1+	-	mittel		
32	49	lobulär links	ypT2 ypT0 Mx	2 0 50%	2/12	90%	12/12	2+	neg	mittel		
33	64	duktal links	pT2 pN2a Mx	3 1 90%	12/12	60%	6/12	0	-	hoch		
34	65	duktal links	ypT3 ypN3 Mx	2 0 0%	0/12	40%	4/12	2+	neg	hoch		
35	49	duktal links	ypT1c ypN1a Mx	1 0 90%	12/12	70%	6/12	0	-	mittel		
36	53	lobulär links	pT1c snN0 Mx	2 0 80%	8/12	30%	2/12	1+	-	mittel		
37	59	duktal links	ypT0 ypT1a M0	3 0 5%	1/12	0%	0/12	2+	neg	hoch		
38	42	duktal links	pT1b pN1 sn1 Mx	2 0 85%	12/12	85%	8/12	2+	neg	hoch		
39	62	duktal links	ypT2 yp snN0 Mx	3 0 0%	1/12	10%	0/12	2+	neg	mittel		
40	46	lobulär links	ypT0 ypN0 Mx	1 0 10%	2/12	0%	0/12	0	-	mittel		
41	49	medullär links	pT1c snN0 M0	3 0 20%	2/12	0%	0/12	0	-	mittel		
42	40	duktal rechts	ypT2 snN0 Mx	3 0 0%	0/12	10%	2/12	0	-	mittel		
43	59	duktal rechts	pT1mic sN0 Mx	3 0 90%	3/12	70%	12/12	3+	-	mittel		
44	80	duktal rechts	pT4b N2 M0	3 0 100%	12/12	100%	12/12	1+	-	hoch		
45	60	duktal rechts	pT2 pN3 M1 (oss)	3 1 80%	12/12	> 80%	12/12	0	-	hoch		
46	59	duktal rechts	pT1c snN0 Mx	3 0 10%	2/12	30%	4/12	2+	neg	mittel		
47	49	duktal links	ypT4b ypN2 Mx	3 0 0%	0/12	0%	0/12	0	-	hoch		
48	31	duktal links	ypT2 ypN0 Mx	3 0 80%	8/12	60%	9/12	3+	pos	mittel		
49	61	duktal links	ypT1c snN0 Mx	2 0 70%	6/12	0%	0/12	1+	-	mittel		
50	45	duktal links	pT2 snN0 Mx	3 1 55%	6/12	70%	6/12	3+	pos	mittel		
51	63	duktal rechts	pT1c snN0 Mx	2 1 80%	8/12	60%	9/12	3+	pos	mittel		
52	68	duktal rechts	pT2 pN2 Mx	3 0 95%	12/12	60%	9/12	1+	-	hoch		
53	76	duktal rechts	ypTis yp snN0 M0	1 0 20%	4/12	10%	2/12	3+	pos	mittel		
54	51	Plattenepithel-karzinom links	pT2 snN0 Mx	2 0 85%	12/12	5%	3/12	2+	pos	mittel		
55	73	duktal rechts	pT1c snN0 Mx	2 0 100%	12/12	30%	4/12	1+	-	mittel		
56	77	duktal links	pT2 N3 Mx	2 0 80%	12/12	80%	12/12	1+	-	hoch		
57	71	duktal links	pTc snN0 M0	2 0 95%	12/12	95%	12/12	0	-	mittel		
58	37	duktal rechts	pT1b sn N0 Mx	3 0 85%	8/12	85%	12/12	0	-	mittel		
59	68	duktal rechts	pT3 snN0 Mx	2 0 10%	1/12	0	0/12	2+	neg	mittel		

		Operation	SNB	ALND	Antihormonelle Therapie	Antikörpertherapie	Chemotherapie	Radiatio
						Trastuzumab	neoadjuvant	adjuvant
27	Mastektomie	-	+		Tamoxifen	-	-	3x E - 3x T - 3x C Thoraxwand/ Axilla/HSI
28	Mastektomie	+	-		Tamoxifen	-	-	-
29	Mastektomie	+	+		-	-	-	6x TAC
30	-	+	-		-	-	4x EC - 6x Pac	-
31	-	-	+		Tamoxifen Switch auf AI	-	-	3x FEC - 3x Doc Axilla
32	Mastektomie	-	+		-	-	4x EC - 4x Doc	- Thoraxwand
33	Mastektomie	-	+		-	-	-	3x E > 3x T > 3x C
34	Mastektomie	-	+		-	-	4x EC - 6x Pac	- Thoraxwand/ Axilla/HSI
35	Mastektomie	-	+		-	-	4x EC - 4x Doc	- Thoraxwand
36	BET	+	-		-	-	-	- Brust
37	BET	-	+		-	-	6x TAC	- Brust
38	Mastektomie	+	+		-	-	-	3x E > 3x T > 3x C Thoraxwand/Axilla
39	BET	+	-		-	-	4x EC - 4x Doc	- Brust
40	BET	-	+		-	-	6x TAC	- Brust
41	BET	+	-		-	-	-	4x EC - 4x Doc Brust
42	BET	+	-		-	-	4x EC - 4x Doc	- Brust
43	BET	+	-		AI	-	-	- Brust
44	Mastektomie	-	+		AI	-	-	- Thoraxwand/Axilla
45	BET	-	+		AI	-	-	- Brust/Axilla
46	BET	+	-			-	-	4x EC - 4x Doc
47	Mastektomie	-	+			-	6x TAC	4x Doc Thoraxwand/ Axilla/HSI
48	BET	+	-			+	5x AC vor Sectio, 2x AC post	4x Doc
49	BET	+	-		Tamoxifen Switch auf AI	-	-	3x FEC - 3x Doc Brust
50	BET	+	-		GnRH + Tamoxifen	+(adj.)	-	4x EC - 4x Doc Brust
51	BET	+	-		Tamoxifen Switch auf AI	+(adj.)	-	6x TCH Brust
52	BET	-	+		Tamoxifen Switch auf AI	-	-	6x Cisplatin Doc Brust/Axilla
53	BET	+	-		AI	+	6x Carboplatin Doc	- Brust
54	BET	+	-		AI	+	-	6x Carboplatin Doc Brust
55	BET	+	-		AI	-	-	-
56	BET	-	+		AI	-	-	4x EC - 4x Doc
57	BET	+	-		Tamoxifen	-	-	-
58	BET	+	-		GnRH + Tamoxifen	-	-	6x FEC
59	Mastektomie	+	-		AI	-	-	6x FEC Axilla

Vorerkrankungen der
kontralateralen Brust

Nebendiagnosen

Anmerkungen

27	-		
28	-	-	
29	-	-	
30	-		Patientin lehnte operative Sanierung nach PST ab. Weiterbehandlung extern
31	-		Okkultes Mammakarzinom
32	-		Patientin zieht naturheilkundliche Heilmethoden vor. Eine antihormonelle Therapie wird durch Patientin abgelehnt
33	-		Der Befund wurde R1 resiziert. Die Patientin wollte sich aber weiteres Procedere in einer anderen Klinik vorstellen.
34	Zustand nach Mammakarzinom rechts 2000, BET, adjuvante Chemotherapie mit CMF, Radiatio, Therapie mit Tamoxifen, Zustand nach Lokalrezidiv rechts 2000, Mastektomie und adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern		
35	-		
36	-		
37	-	-	
38	-	-	
39	-	-	
40	-	-	
41	-	-	
42	-		
43	Dilatative Kardiomyopathie		
44		- Vorhofflimmern - Zustand nach apoplektischen Insult - Steatosis hepatis	
45	-		
46	Zustand nach Mammakarzinom links 1994, erweiterter Mastektomie links, 6x CMF	-	
47		Endometriose Grad IV	
48	-		Erstdiagnose in 25. Schwangerschaftswoche, Sectio caesarea in 34. Schwangerschaftswoche
49	-	-	
50	-		
51		- arterieller Hypertonus - beginnende dilatative Kardiomyopathie	
52		- dilatative Kardiomyopathie - arterieller Hypertonus - erosive Gastritis - Zustand nach Reanimation bei Rhythmusstörungen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung	
53	-	- arterieller Hypertonus - dilatative Kardiomyopathie	
54	-	Kardiomyopathie	
55		- Zustand nach Apoplex 1997 - Hemiparese und Harninkontinenz - Vorhofflimmern - Herzinsuffizienz	
56	-		
57	-		
58	-		
59	Zustand nach Mammakarzinom links 2003		Die Patinetin stimmte lediglich einer Bestrahlung des axillären Lymphabflusgsgebietes zu

VII. Literaturverzeichnis

- AGO 2006a. Adjuvante endokrine Therapie postmenopausal:
Tamoxifen/Aromatasehemmer. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 09.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006b. Adjuvante endokrine Therapie: (Chemo-) Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen bei "endocrine responsiven Tumoren". [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 10.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006c. Operation unter onkologischen Aspekten: Brusterhaltung - Kontraindikationen. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 09.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006d. Operation unter onkologischen Aspekten: Sentinel Lymph Node - Indikationen. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 09.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006e. Operation unter onkologischen Aspekten: Sentinel Lymph Node - Kontraindikationen. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 15.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006f. Primär systemische Therapie. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 15.04.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006g. Primär systemische Therapie: Primär endokrine Therapie. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 16.05.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006h. Primär systemische Therapie: Primär systemische Chemotherapie - Indikationen. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 16.05.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2006i. Primär systemische Therapie: Primär systemische Therapie mit dem Ziel der BET - Kontraindikationen. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 16.05.2014 <http://www.ago-online.de>].
- AGO 2013a. Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie: Prädiktion des Ansprechens. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Kommission Mamma*. [Accessed 03.06.2014 <http://www.ago-online.de>].

AGO 2013b. Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten: Axilläre Lymphknotendissektion. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. [Accessed 03.06.2014 <http://www.ago-online.de>].

AGO 2013c. Pathologie: Befundung beim invasiven Karzinom. [Online] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. [Accessed 03.06.2014 <http://www.ago-online.de>].

AGO 2010a. *Adjuvante endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen* [Online]. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. [Accessed 6.7.2010 <http://www.ago-online.de>].

AGO, K. M. 2010b. *Adjuvante endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen* [Online]. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. [Accessed 6.7.2010 <http://www.ago-online.de>]

AIGNER, J., SMETANAY, K., HOF, H., SINN, H. P., SOHN, C., SCHNEEWEISS, A. & MARME, F. 2013. Omission of axillary dissection according to ACOSOG Z0011: impact on adjuvant treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*, 20, 1538-44.

ALBERT, U. S., SCHREER, I. & KREIPE, H. H. 2010. Früherkennung von Mammakarzinomen. *Mammakarzinom Interdisziplinär*, 70-82.

ALBRAND, G., TERRET, C., 2008. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging*, 25, 35-45.

ANTONIOU, A., PHAROAH, P. D., NAROD, S., RISCH, H. A., EYFJORD, J. E., HOPPER, J. L., LOMAN, N., OLSSON, H., JOHANNSSON, O., BORG, A., PASINI, B., RADICE, P., MANOUKIAN, S., ECCLES, D. M., TANG, N., OLAH, E., ANTON-CULVER, H., WARNER, E., LUBINSKI, J., GRONWALD, J., GORSKI, B., TULINIUS, H., THORLACIUS, S., EEROLA, H., NEVANLINNA, H., SYRJAKOSKI, K., KALLIONIEMI, O. P., THOMPSON, D., EVANS, C., PETO, J., LALOO, F., EVANS, D. G. & EASTON, D. F. 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72, 1117-30.

ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF), Ä. Z. Q. Ä. 2011. *Das Leitlinienmanual von AMWF und ÄZQ. Z Arztl Fortbild Qualitatssicherung 2001; 95 Suppl 1:1-84* [Online]. [Accessed 02.04.2011]

BADGE, S.A., GANGANE, N., SHIVKUMAR, V.B., SHARMA, S.M. 2014. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *Int J Appl Basic Med Res*, 4, 53-55.

BAUERFEIND, I., ABENHARDT W., BEINERT T., HARBECK N., HÖS C., MICHL G., MOSNER M., RAAB G., SALAT C., STÖCKL D. 2009. *Primär systemische Therapie*, München, Zuckerschwerdt.

- BILIMORIA, K. Y., BENTREM, D. J., HANSEN, N. M., BETHKE, K. P., RADEMAKER, A. W., KO, C. Y., WINCHESTER, D. P. & WINCHESTER, D. J. 2009. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 27, 2946-53.
- BLACK, D. M., HUNT K. K., MITTENDORF E. A. 2013. Long term outcomes reporting the safety of breast conserving therapy compared to mastectomy: 20-year results of EORTC 10801. *Gland Surg*, 2, 120-123.
- BLEICHER, R. J. 2013. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am*, 93, 393-410.
- BOCKER, W. 2002. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 86, 116-9.
- BÖCKER W., DENK H., HEITZ Ph. U., MOCH H. 2008: Pathologie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, Auflage 4, 74-78.
- BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., MOLITERNI, A., ZAMBETTI, M. & BRAMBILLA, C. 1995. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*, 332, 901-6.
- BUNDESÄRZTEKAMMER, K. B. 1999. Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. *Dt Arztbl* 96, A-2105-6.
- CALISKAN, M., GATTI, G., SOSNOVSKIKH, I., ROTMENSZ, N., BOTTERI, E., MUSMECI, S., ROSALI DOS SANTOS, G., VIALE, G., LUINI, A. 2008. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treatment*, 112, 513-521.
- CARPENTER, R. 2008. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Eur J Surg Oncol*, 34, 746-55.
- CATANIA, C., MEDICI, M., MAGNI, E., MUNZONE, E., CARDINALE, D., ADAMOLI, L., SANNA, G., MINCHELLA, I., RADICE, D., GOLDHIRSCH, A. & NOLE, F. 2007. Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann Oncol*, 18, 1969-75.
- CHEN, M. F., Yang, C., WU, C. C., CHEN, W. J., LIAU, C. S., HOU, S. W., LEE, Y. T. 1991. Heart diseases following radiotherapy. *J Formos Med Assoc*, 90, 398-402.
- CORTES-FLORES, A. O., MORGAN-VILLELA, G., CASTRO-CERVANTES, J. M., VAZQUEZ-CAMACHO, G., FUENTES-OROZCO, C. & GONZALEZ-OJEDA, A. 2008. Neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer. Comparison of two schemes based on docetaxel-epirubicin vs. 5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide. *Cir Cir*, 76, 23-8.

DAVIES, C., PAN, H., GODWIN, J., GRAY, R., ARRIAGADA, R., RAINA, V., ABRAHAM, M., ALENCAR, V. H., BADRAN, A., BONFILL, X., BRADBURY, J., CLARKE, M., COLLINS, R., DAVIS, S. R., DELMESTRI, A., FORBES, J. F., HADDAD, P., HOU, M. F., INBAR, M., KHALED, H., KIELANOWSKA, J., KWAN, W. H., MATHEW, B. S., MULLER, B., NICOLUCCI, A., PERALTA, O., PERNAS, F., PETRUZELKA, L., PIENKOWSKI, T., RAJAN, B., RUBACH, M. T., TORT, S., URRUTIA, G., VALENTINI, M., WANG, Y. & PETO, R. 2012. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*.

DE CREMOUX, P. 2011. Hormone therapy and breast cancer. *Bull Cancer*, 98, 1311-1319.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, 2008 Berlin

DIAN, D., ANTHUBER, C., BAUERFEIND, I., BEYREUTHER, H. J., BRAUN, M., BUBB, C. F., DE WAAL, J. C., DRINOVAC, V., EDLER VON KOCH, F., ENGEL, J., FUNKE I., GABKA C., HAMANN U., HIMSL, I., KAISER, C., KOLBEN, M., LÖHRS, B., MOSNER, M., PAEPKE, S., SCHWOERER, M., TASKOV, C., WEIß, E., WIDSCHWENDTER, P. 2013. Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. *Manual Mammakarzinom, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Zuckerschwerdt-Verlag, München, Auflage 13, 121-127.

EBCTCG 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365, 1687-717.

HANUSCH C.A., BAUERFEIND, I., EIERMANN, W., HASMÜLLER S., KEIM S., LANG, N., MOSNER M., PAEPKE S., RACK, B. RÜHL, I., SALAT, C., WOLF, C. 2011 Primär systemische Therapie. *Manual Mammakarzinom, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Zuckerschwerdt-Verlag, München, Auflage 13, 144-147.

ERYILMAZ, M. A., MUSLUMANOGLU, M., OZMEN, V., IGCI, A. & KOC, M. 2011. Breast conserving surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *J BUON*, 16, 450-3.

EWER, M. S. & O'SHAUGHNESSY, J. A. 2007. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 7, 600-7.

FERGUSON, T., WILCKEN, N., VAGG, R., GHERSI, D. & NOWAK, A. K. 2007. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004421.

FISHER, B., BROWN, A. M., DIMITROV, N. V., POISSON, R., REDMOND, C., MARGOLESE, R. G., BOWMAN, D., WOLMARK, N., WICKERHAM, D. L., KARDINAL, C. G. & ET AL. 1990. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of

cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*, 8, 1483-96.

FISHER, B., BRYANT, J., WOLMARK, N., MAMOUNAS, E., BROWN, A., FISHER, E. R., WICKERHAM, D. L., BEGOVIC, M., DECILLIS, A., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R. G., CRUZ, A. B., JR., HOEHN, J. L., LEES, A. W., DIMITROV, N. V. & BEAR, H. D. 1998. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 16, 2672-85.

GAINER, SM, Hunt, K., BEITSCH, P., CAUDLE, A., MITTENDORF, E., LUCCI A. 2012. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*, 19, 3152-3158.

GARREAU, J. R., DELAMELENA, T., WALTS, D., KARAMLOU, K. & JOHNSON, N. 2006. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg*, 192, 496-8.

GENTILINI, O., BOTTERI, E., ROTMENSZ, N., DA LIMA, L., CALISKAN, M., GARCIA-ETIENNE, C. A., SOSNOVSKIKH, I., INTRA, M., MAZZAROL, G., MUSMECI, S., VERONESI, P., GALIMBERTI, V., LUINI, A., VIALE, G., GOLDHIRSCH, A. & VERONESI, U. 2009. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 113, 577-83.

GERBER, B., VON MINCKWITZ, G., RAAB, G., SCHUTTE, M., HILFRICH, J., BLOHMER, J. U., COSTA, S., EIDTMANN, H., JACKISCH, C. & BOIS, A. 2003. Stellenwert der primären Chemotherapie beim Mammakarzinom. *DEUTSCHES ÄRZTEBLATT-KÖLN-*, 100, 1872-1874.

GOLDHIRSCH, A., WOOD, W., GELBER, R. D. ET AL (2007) 2007. Progress and promise: highlight of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18: 1133-1144.

GORIN, M. B., DAY, R., COSTANTINO, J. P., FISHER, B., REDMOND, C. K., WICKERHAM, L., GOMOLIN, J. E., MARGOLESE, R. G., MATHEN, M. K., BOWMAN, D. M., KAUFMAN, D. I., DIMITROV, N. V., SINGERMAN, L. J., BORNSTEIN, R., WOLMARK, N. 1998. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *AM J Ophthalmol*, 125, 493-501.

GOSS, P. E., SMITH, I. E., O'SHAUGHNESSY, J., EJLERTSEN, B., KAUFMANN, M., BOYLE, F., BUZDAR, A. U., FUMOLEAU, P., GRADISHAR, W., MARTIN, M., MOY, B., PICCART-GEBHART, M., PRITCHARD, K. I., LINDQUIST, D., CHAVARRI-GUERRA, Y., AKTAN, G., RAPPOLD, E., WILLIAMS, L. S. & FINKELSTEIN, D. M. 2013. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, 88-96.

GRIMSHAW, J., ECCLES, M. & RUSSELL, I. 1995. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract*, 1, 37-48.

- HAGGARD, M. 2007. The relationship between evidence and guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 137, S72-7.
- HARTMANN, L. C., SELLERS, T., SCHAIID, D. J., FRANK, T. S., SODERBERG, C. L., SITTA, D. L., FROST, M. H., GRANT, C. S., DONOHUE, J. H., WOODS, J. E., McDONNELL, S. K., VOCKLEY, C. W., DEFFENBAUGH, A., COUCH, F. J., JENKINS, R. B. 2001. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*, 93, 1633-1637.
- HARVEY, J. M., CLARK, G. M., OSBORNE, C. K. & ALLRED, D. C. 1999. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 17, 1474-81.
- HEMEL, D. & DOMCHEK, S. M. 2010. Breast cancer predisposition syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*, 24, 799-814.
- HERCEG, D. & VRBANEC, D. 2009. [The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after?]. *Lijec Vjesn*, 131, 133-41.
- HOFFMANN, J., FISCHER, I., HÖHNE, W., ZEITZ, M. & SELBMANN, H. 2004. Methodische Grundlagen für die Ableitung von Konsensusempfehlungen. *Z Gastroenterol*, 42, 22-23.
- HÖLZEL, D., ENGEL, J., SCHMIDT, M. & SAUER, H. 2001. Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. *Strahlentherapie und Onkologie*, 177, 10-24.
- HOWELL, A., CUZICK, J., BAUM, M., BUZDAR, A., DOWSETT, M., FORBES, J. F., HOCTIN-BOES, G., HOUGHTON, J., LOCKER, G. Y. & TOBIAS, J. S. 2005. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 365, 60-2.
- HYSING, J. & WIST, E. 2011. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 131, 2239-2241.
- INWALD, E. C., KLINKHAMMER-SCHALKE, M., HOFSTÄDTER, F., GERSTENHAUER, M. & ORTMANN, O. 2012. Ki-67 als Prognoseparameter in der Routineversorgung von Frauen mit primärem Mammakarzinom? *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 9, A73.
- IQWIG. 2006. *Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP Brustkrebs* [Online]. [Accessed 02.04.2011 <https://www.iqwig.de/v06-05-leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das.986.html?tid=1227>].
- IQWIG. 2010. *Aufgaben und Ziele des IQWiG* [Online]. [Accessed 02.04.2011 <https://www.iqwig.de/ueber-uns.21.html>].

JANNI W., G. B., SOMMER H., UNTCH M., & KRAUSE A., D. D., RUNNEBAUM I., RACK B., FRIESE K. 2005. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*, 41, 3.

JOERGER, M., THURLIMANN, B. & HUOBER, J. 2010. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol*.

JOHNSTON, S., PIPPEN, J., JR., PIVOT, X., LICHINITSER, M., SADEGHI, S., DIERAS, V., GOMEZ, H. L., ROMIEU, G., MANIKHAS, A., KENNEDY, M. J., PRESS, M. F., MALTZMAN, J., FLORANCE, A., O'ROURKE, L., OLIVA, C., STEIN, S. & PEGRAM, M. 2009. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 27, 5538-46.

JORDAN, V. C., OBIORAH, I., FAN, P., KIM, H. R., ARIAZI, E., CUNLIFFE, H. & BRAUCH, H. 2011. The St. Gallen Prize Lecture 2011: Evolution of long-term adjuvant anti-hormone therapy: consequences and opportunities. *Breast*, 20 Suppl 3, S1-S11.

KAHLERT S., A. C., ATASEVEN A., EIERMANN W., HAMANN M., HARBECK N., KOLBEN M., MAURER S., MICHL G., PERTRIDES P. E., PIHUSCH R., RACK B., SALAT C., SATTLER D., SOMMER H., STEMMER J. 2009. *Adjuvante Systemtherapie*, München, Zuckerschwerdt.

KHAN, S. A. & ELADOUMIKDACI, F. 2010. Optimal surgical treatment of breast cancer: implications for local control and survival. *J Surg Oncol*, 101, 677-86.

KLEPIN H., M. S., HURRIA A. 2009. Geriatric assessment in older patients with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 7, 226-236.

KONECNY, G. E. 2013. Emerging strategies for the dual inhibition of HER2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25, 55-65.

KRENGLI, M, SACCO, M., LOI ,G., MASINI, L., FERRANTE, D., GAMBARO, G., RONCO, M., MAGNANI, C., CARRIERO, A. 2008. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 70, 1460-1467.

LE CALVEZ-KELM, F., OLIVER, J., DAMIOLA, F., FOREY, N., ROBINOT, N., DURAND, G., VOEGELE, C., VALLEE, M. P., BYRNES, G., REGISTRY, B. C., HOPPER, J. L., SOUTHEY, M. C., ANDRULIS, I. L., JOHN, E. M., TAVTIGIAN, S. V. & LESUEUR, F. 2012. RAD51 and Breast Cancer Susceptibility: No Evidence for Rare Variant Association in the Breast Cancer Family Registry Study. *PLoS One*, 7, e52374.

LEGLMANN, M., DONNER-BANZHOFF, N. 2007. *Wo erhält ich Antwort auf meine Fragen*, Köln, Kunz, R.; Ollenschläger, G.; Raspe, H.; Jonitz, G.; Donner-Banzhoff, N.; Deutscher Ärzteverlag Köln.

MACMAHON, B. 2006. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int J Cancer*, 118, 2373-8.

MADDEN NA, M. O., CALL JA, SCHOMAS DA, LEE CM, PATEL S. 2014. Radiotherapy and Male Breast Cancer: A Population-based Registry Analysis. *Am J Clin Oncol*.

MAMOUNAS, E. P., JEONG, J. H., WICKERHAM, D. L., SMITH, R. E., GANZ, P. A., LAND, S. R., EISEN, A., FEHRENBACHER, L., FARRAR, W. B., ATKINS, J. N., PAJON, E. R., VOGEL, V. G., KROENER, J. F., HUTCHINS, L. F., ROBIDOUX, A., HOEHN, J. L., INGLE, J. N., GEYER, C. E., JR., COSTANTINO, J. P. & WOLMARK, N. 2008. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol*, 26, 1965-71.

MARTIN, M., PIENKOWSKI, T., MACKEY, J., PAWLICKI, M., GUASTALLA, J. P., WEAVER, C., TOMIAK, E., AL-TWEIGERI, T., CHAP, L., JUHOS, E., GUEVIN, R., HOWELL, A., FORNANDER, T., HAINSWORTH, J., COLEMAN, R., VINHOLES, J., MODIANO, M., PINTER, T., TANG, S. C., COLWELL, B., PRADY, C., PROVENCHER, L., WALDE, D., RODRIGUEZ-LESCURE, A., HUGH, J., LORET, C., RUPIN, M., BLITZ, S., JACOBS, P., MURAWSKY, M., RIVA, A. & VOGEL, C. 2005. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352, 2302-13.

MAYR, D., DETTMAR, P., HÖGL, B., NÄHRIG, J., SOTLAR, K. 2013. Pathologie des Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationene der Mamma, München. *Manual Mammakarzinom, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Zuckerschwerdt-Verlag, München, Auflage 13, 56-64.

MAYER, E. L. & LIN, N. U. 2012. Long term follow-up of national surgical adjuvant breast and bowel project trial B-31: how well can we predict cardiac toxicity with trastuzumab? *J Clin Oncol*, 30, 3769-72.

MEKKAWY, A. H., POURGHOLAMI, M. H. & MORRIS, D. L. 2014. Involvement of Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Cancer: An Overview. *Med Res*

MUCHE-BOROWSKI, C., KOPP, I. 2011. Wie eine Leitlinie entsteht. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 25, 217-223.

NATIONAL-CANCER-INSTITUTE. 2007. *Breast-Cancer - Cancer Statistic Review 1975-2007, Surveillance, Epidemiology and End Results* [Online]. [Accessed 03.04.2011 http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_04_breast.pdf].

NAYFIELD SG, G. M. 1996. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol*, 14, 1018-1026.

NEUNER, J. M., YEN, T., SPARAPANI, R. A., LAUD, P. W., NATTINGER, A. B. 2011. Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. *Osteoporos Int.*, 22, 2847-2855.

NOH, J. M., CHOI, D. H., BAEK, H., NAM, S. J., LEE, J. E., KIM, J. W., KI, C. S., PARK, W. & HUH, S. J. 2012. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary. *J Breast Cancer*, 15, 283-7.

PAGANI, O. 2009. Timing of adjuvant therapy. *Cancer Treat Res*, 151, 255-79.

PAIK, S., TANG, G., SHAK, S., KIM, C., BAKER, J., KIM, W., CRONIN, M., BAEHNER, F. L., WATSON, D., BRYANT, J., COSTANTINO, J. P., GEYER, C. E., JR., WICKERHAM, D. L. & WOLMARK, N. 2006. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 24, 3726-34.

PECCATORI, F., MARTINELLI, G., GENTILINI, O., GOLDHIRSCH, A. 2004. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol*, 5, 398.

PENTHEROUDAKIS, G., RAZIS, E., ATHANASSIADIS, A., PAVLIDIS, N. & FOUNTZILAS, G. 2006. Paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy in advanced breast cancer: accumulating evidence for synergy, efficacy, and safety. *Med Oncol*, 23, 147-60.

PEREZ, E. A. 2007. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*, 18 Suppl 8, viii26-35.

PETRISOR, B. & BHANDARI, M. 2007. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. *Indian J Orthop*, 41, 11-5.

PIERGA, J. Y., PETIT, T., DELOZIER, T., FERRERO, J. M., CAMPONE, M., GLIGOROV, J., LEREBOURS, F., ROCHE, H., BACHELOT, T., CHARAFE-JAUFFRET, E., PAVLYUK, M., KRAEMER, S., BIDARD, F. C. & VIENS, P. 2012. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol*, 13, 375-84.

PRECHT, L. M., LOWE, K., ATWOOD, M., BEATTY, J. D. 2010. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival. *Breast J*, 16, 1524-4741.

REBBECK, T. R., FRIEBEL, T., LYNCH, H. T., NEUHAUSEN, S. L., VAN 'T VEER, L., GARBER, J. E., EVANS, G. R., NAROD, S. A., ISAACS, C., MATLOFF, E., DALY, M. B., OLOPADE, O. I., WEBER, B. L. 2004. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 22, 1055-1062.

REDANA, S., DONADIO, M., NOLE, F., JACOMUZZI, M. E., BEANO, A., MARTINELLO, R., SAPINO, A., VIALE, G., AGLIETTA, M. & MONTEMURRO, F. 2010. Trastuzumab with either docetaxel or vinorelbine as first-line treatment for patients

with HER2-positive advanced breast cancer: a retrospective comparison. *BMC Cancer*, 10, 28.

REIS, L. O., DIAS, F. G., CASTRO, M. A. & FERREIRA, U. 2011. Male breast cancer. *Aging Male*.

REMMELE, W. & STEGNER, H. E. 1987. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe*, 8, 138-40.

RIEMER, A. B. & ZIELINSKI, C. C. 2008. [Use of trastuzumab in the therapy of breast cancer]. *Ther Umsch*, 65, 217-22.

RINK, T., HEUSER, T., FITZ, H., SCHROTH, H. J., WELLER, E. & ZIPPEL, H. H. 2001. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med*, 26, 293-8.

ROBERT-KOCH-INSTITUT 2013. Krebs in Deutschland. 9. Auflage, 68-71.

ROCHE, H., FUMOLEAU, P., SPIELMANN, M., CANON, J. L., DELOZIER, T., SERIN, D., SYMANN, M., KERBRAT, P., SOULIE, P., EICHLER, F., VIENS, P., MONNIER, A., VINDEVOGHEL, A., CAMPONE, M., GOUDIER, M. J., BONNETERRE, J., FERRERO, J. M., MARTIN, A. L., GENEVE, J. & ASSELAIN, B. 2006. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 24, 5664-71.

ROMOND EH, J. J., RASTOGI P, SWAIN SM, GEYER CE JR, EWER MS, RATHI V, FEHRENBACHER L, BRUFSKY A, AZAR CA, FLYNN PJ, ZAPAS JL, POLIKOFF, J., GROSS, H.M., BIGGS, D.D., ATKINS, J. N., TAN-CHIU, E., ZHENG, P., YOTHERS, G., MAMOUNAS, E. P., WOLMARK, N. 2012. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 30, 3792-3799.

ROMOND, E. H., PEREZ, E. A., BRYANT, J., SUMAN, V. J., GEYER, C. E., JR., DAVIDSON, N. E., TAN-CHIU, E., MARTINO, S., PAIK, S., KAUFMAN, P. A., SWAIN, S. M., PISANSKY, T. M., FEHRENBACHER, L., KUTTEH, L. A., VOGEL, V. G., VISSCHER, D. W., YOTHERS, G., JENKINS, R. B., BROWN, A. M., DAKHIL, S. R., MAMOUNAS, E. P., LINGLE, W. L., KLEIN, P. M., INGLE, J. N. & WOLMARK, N. 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1673-84.

ROSS, J. S., FLETCHER, J. A., LINETTE, G. P., STEC, J., CLARK, E., AYERS, M., SYMMANS, W. F., PUSZTAI, L. & BLOOM, K. J. 2003. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*, 8, 307-25.

- ROUGHTON, M. C., SHENAQ, D., JASKOWIAK, N., PARK, J. E. & SONG, D. H. 2011. Optimizing Delivery of Breast Conservation Therapy: A Multidisciplinary Approach to Oncoplastic Surgery. *Ann Plast Surg*.
- SAUER, R., SCHULZ, K.-D. & HELLRIEGEL, K.-P. 2001. Strahlentherapie nach Mastektomie-Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlentherapie und Onkologie*, 177, 1-9.
- SCHEITHAUER H., HELLEMANN H.-P., LINDNER, H., LÜCK, A., NIKOLAJEK K., PIGORSCH, M., RIEPL, M., ROSSKOPF, B. R., SCHAFFER P., SCHUCK, A., SOMMER, P., STADLER, H., WYPIOR H. J. 2011. *Radioonkologische Behandlung, München. Manual Mammakarzinom, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Zuckerschwerdt-Verlag, München, Auflage 13, 132-139.
- SCHNEIDER, K. & GARBER, J. 1993. Li-Fraumeni Syndrome.
- SCHOLZEN, T. & GERDES, J. 2000. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*, 182, 311-322.
- SCHON, D., BERTZ, J., GORSCH, B., HABERLAND, J. & KURTH, B. M. 2004. [Federal Cancer Reporting Unit. Surveillance program for cancer registration in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47, 429-36.
- SHAH, S. S., KETTERLING, R. P., GOETZ, M. P., INGLE, J. N., REYNOLDS, C. A., PEREZ, E. A. & CHEN, B. 2010. Impact of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations on HER2 interpretation in breast cancer. *Hum Pathol*, 41, 103-6.
- SHEKELLE, P. G., WOOLF, S. H., ECCLES, M. & GRIMSHAW, J. 1999. Developing clinical guidelines. *West J Med*, 170, 348-51.
- SINGLETARY, S. E. & CONNOLLY, J. L. 2006. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*, 56, 37-47; quiz 50-1.
- SIVELL, S., EDWARDS, A., ELWYN, G. & MANSTEAD, A. S. 2010. Understanding surgery choices for breast cancer: how might the Theory of Planned Behaviour and the Common Sense Model contribute to decision support interventions? *Health Expect*.
- SLAMON, D., EIERMANN, W., ROBERT, N., PIENKOWSKI, T., MARTIN, M., PRESS, M., MACKEY, J., GLASPY, J., CHAN, A., PAWLICKI, M., PINTER, T., VALERO, V., LIU, M. C., SAUTER, G., VON MINCKWITZ, G., VISCO, F., BEE, V., BUYSE, M., BENDAHMANE, B., TABAH-FISCH, I., LINDSAY, M. A., RIVA, A. & CROWN, J. 2011. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 365, 1273-83.

- SLAMON, D. J., CLARK, G. M., WONG, S. G., LEVIN, W. J., ULLRICH, A. & MCGUIRE, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177-82.
- SLAMON, D. J., SHAK, S., FUCHS, H., PATON, V., BAJAMONDE, A., FLEMING, T., EIERMANN, W., WOLTER, J., PEGRAM, M., BASELGA, J., NORTON, L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344, 783.
- SPARANO, J. A., WANG, M., MARTINO, S., JONES, V., PEREZ, E. A., SAPHNER, T., WOLFF, A. C., SLEDGE, G. W., JR., WOOD, W. C. & DAVIDSON, N. E. 2008. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 358, 1663-71.
- SPERK, E., WELZEL, G., KELLER, A., KRAUS-TIEFENBACHER, U., GERHARDT, A., SUTTERLIN, M. & WENZ, F. 2012. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat*, 135, 253-60.
- TENEA COJAN, T. S., VIDRIGHIN, C. D., CIOBANU, M., PAUN, I., TEODORESCU, M., MOGOS, G., TENOVICI, M., FLORESCU, M. & MOGOS, D. 2012. Breast-conserving surgery in breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 107, 616-25.
- THOMPSON, D., SZABO, C. I., MANGION, J., OLDENBURG, R. A., ODEFREY, F., SEAL, S., BARFOOT, R., KROEZE-JANSEMA, K., TEARE, D., RAHMAN, N., RENARD, H., MANN, G., HOPPER, J. L., BUYS, S. S., ANDRULIS, I. L., SENIE, R., DALY, M. B., WEST, D., OSTRANDER, E. A., OFFIT, K., PERETZ, T., OSORIO, A., BENITEZ, J., NATHANSON, K. L., SINILNIKOVA, O. M., OLAH, E., BIGNON, Y. J., RUIZ, P., BADZIOCH, M. D., VASEN, H. F., FUTREAL, A. P., PHELAN, C. M., NAROD, S. A., LYNCH, H. T., PONDER, B. A., EELES, R. A., MEIJERS-HEIJBOER, H., STOPPA-LYONNET, D., COUCH, F. J., ECCLES, D. M., EVANS, D. G., CHANG-CLAUDE, J., LENOIR, G., WEBER, B. L., DEVILEE, P., EASTON, D. F., GOLDGAR, D. E. & STRATTON, M. R. 2002. Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 827-31.
- UNTCH, M., VON MINCKWITZ, G., TJULANDIN, S., JONAT, W., MEERPOHL, H. G., LICHINITSER, M., MANIKHAS, A. G., COUMBOS, A., KREIENBERG, R., DU BOIS, A., HARBECK, N., JACKISCH, C., MÜLLER, V., PAUSCHINGER ,M., THOMSEN, C., LEHLE, M., CATALANI, O., LÜCK, H. J. 2010. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol*, 28, 1473-1480.
- UNTCH, M., REZAI, M., LOIBL, S., FASCHING, P. A., HUOBER, J., TESCH, H., BAUERFEIND, I., HILFRICH, J., EIDTMANN, H., GERBER, B., HANUSCH, C., KUHN, T., DU BOIS, A., BLOHMER, J. U., THOMSEN, C., DAN COSTA, S., JACKISCH, C., KAUFMANN, M., MEHTA, K. & VON MINCKWITZ, G. 2010.

Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 28, 2024-31.

UNTCH, M. & VON MINCKWITZ, G. 2011. Neoadjuvant chemotherapy: early response as a guide for further treatment: clinical, radiological, and biological. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, 138-41.

VAKLAVAS, C. & FORERO-TORRES, A. 2011. How do I treat "triple-negative" disease. *Curr Treat Options Oncol*, 12, 369-88.

VALERO, V., FORBES, J., PEGRAM, M. D., PIENKOWSKI, T., EIERMANN, W., VON MINCKWITZ, G., ROCHE, H., MARTIN, M., CROWN, J., MACKEY, J. R., FUMOLEAU, P., ROLSKI, J., MRSIC-KRMPOTIC, Z., JAGIELLO-GRUSZFELD, A., RIVA, A., BUYSE, M., TAUPIN, H., SAUTER, G., PRESS, M. F. & SLAMON, D. J. 2011. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol*, 29, 149-56.

VAN DE STEENE, J., SOETE, G. & STORME, G. 2000. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol*, 55, 263-72.

VAN DER GROEP, P., VAN DER WALL, E. & VAN DIEST, P. J. 2011. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*, 34, 71-88.

VON MINCKWITZ, G., EIDTMANN, H., LOIBL, S., BLOHMER, J. U., COSTA, S. D., FASCHING, P. A., KREIENBERG, R., HILFRICH, J., GERBER, B., HANUSCH, C., FEHM, T., STRUMBERG, D., SOLBACH, C., NEKLJUDOVA, V. & UNTCH, M. 2011. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. *Ann Oncol*, 22, 301-6.

WALLWIENER, D., JONAT, W., KREIENBERG, R, FRIESE, K., DIEDRICH, K., BECKMANN, M. W. 2008. Mammakarzinom. *Atlas der gynäkologischen Operationen*, Thieme-Verlag, Stuttgart, Auflage 7, 591-602.

WARD, S., SCOPE, A., RAFIA, R., PANDOR, A., HARNAN, S., EVANS, P. & WYLD, L. 2013. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 17, 1-302.

WOLFF, A. C., HAMMOND, M. E., SCHWARTZ, J. N., HAGERTY, K. L., ALLRED, D. C., COTE, R. J., DOWSETT, M., FITZGIBBONS, P. L., HANNA, W. M., LANGER, A., MCSHANE, L. M., PAIK, S., PEGRAM, M. D., PEREZ, E. A., PRESS, M. F., RHODES, A., STURGEON, C., TAUBE, S. E., TUBBS, R., VANCE, G. H., VAN DE VIJVER, M., WHEELER, T. M. & HAYES, D. F. 2007. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations

for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 131, 18-43.

YI, M., GIORDANO, S. H., MERIC-BERNSTAM, F., MITTENDORF, E. A., KUERER, H. M., HWANG, R. F., BEDROSIAN, I., ROURKE, L. & HUNT, K. K. 2010. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol*, 17 Suppl 3, 343-51.

YIU, C., LAM, C., CHOW, L. 2009. Presence of extensive intraductal component in patients undergoing breast conservative surgery predicts presence of residual disease in subsequent completion mastectomy. *Chinese Medical Journal*, 122, 900-905.

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikogruppen und Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007 (Goldhirsch A., 2007)	14
Abbildung 2: Stufenschema nach AWMF-Regelwerk (Muche-Borowski, 2011) ..	21
Abbildung 3: Sentinel-Lymphknoten – Indikationen (AGO, 2006d)	25
Abbildung 4: Sentinel-Lymphknoten – Kontraindikationen (AGO, 2006e)	25
Abbildung 5: Ergebnisse zur Senntinellymphknotenbiopsie und Axilladissektion .	28
Abbildung 6; Brusterhaltung – Kontraindikationen (AGO, 2006c)	29
Abbildung 7: Verteilung des Tumorstadiums bei primärer BET.....	31
Abbildung 8: Verteilung des Tumorstadiums bei primärer Mastektomie	31
Abbildung 9: Tumorstadien vor Beginn einer PST mit abschließender BET	31
Abbildung 10: Tumorstadien nach abgeschlossener PST und abschließender BET	32
Abbildung 11: Tumorstadien vor Beginn einer PST und abschließender Mastektomie	32
Abbildung 12: Tumorstadien nach Abschluss einer PST und abschließender Mastektomie	32
Abbildung 13: Empfehlungen für Tamoxifen und Aromatasehemmer bei „endocrine responsiven Tumoren“ postmenopausaler Patientinnen (AGO, 2006a)	33
Abbildung 14: Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen (AGO, 2006b)	34
Abbildung 15: Primäre endokrine Therapie (AGO, 2006g).....	34
Abbildung 16: Verteilung Hormonrezeptor-positiver und –negativer Tumore in den einzelnen Altersklassen	35
Abbildung 17: Antihormonelle Therapieempfehlung in den einzelnen Altersklassen	37
Abbildung 18: Primär systemische Chemotherapie – bei Her2-positiven Tumoren (AGO, 2006f)	38
Abbildung 19: Primär systemische Therapie – Indikationen (AGO, 2006h)	40
Abbildung 20: Primär systemische Therapie - Kontraindikation für BET nach PST (AGO, 2006i)	41

Abbildung 21: Primär systemische Chemotherapie – Therapieschemata (AGO, 2006f)	42
Abbildung 22: Neoadjuvant empfohlene Chemotherapie-Schemata	43
Abbildung 23: Adjuvant empfohlene Chemotherapie-Schemata.....	43

IX.Danksagung

Hiermit möchte ich mich von Herzen bei all jenen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit auf ihre Art und Weise beigetragen haben:

Ich danke Herrn Prof. Klaus Friese für die Möglichkeit der Promotion an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Großhadern.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Franz Edler von Koch für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit.

Besonderer Dank richtet sich an Frau Dr. Isabelle Himsl für ihre wertvolle Unterstützung, Hilfsbereitschaft und Durchsicht der Erstfassung.

Zudem danke ich Frau Ines Arnolds, Dr. Bettina Sattler, Dr. Alexandra Güttler und Dr. Maximilian Schäfer für die Hilfestellung im Bereich der Formatierung, die Erstellung der Graphiken und für den literarischen Feinschliff dieser Arbeit.

Der größte Dank gilt meiner Mutter. Ohne ihren Rückhalt und das Vertrauen in mich, wäre all das nicht möglich gewesen. Ich Danke Dir von ganzen Herzen.

Eidesstattliche Versicherung

Von Julia Christine Gabriele Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Die Behandlung des Mammakarzinoms am Brustzentrum der Universität München, Standort Klinikum Großhadern.
Überprüfung der Behandlungsrealität in Bezug auf die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie“

Selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 12.02.2015

Julia Christine Gabriele Maria Karl