



## AGO-Empfehlungen Mammakarzinom

# Diagnostik und Therapie – Update 2008

CHRISTOPH THOMSEN FÜR DIE KOMMISSION MAMMA  
DER ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE (AGO)

Mit evidenzbasierten Leitlinien verfolgt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) das Ziel einer verbesserten Patientenversorgung. Gemäß dem AGO-Motto „Forschen – Lehren – Heilen“ werden offene Fragen klar umrissen und Hinweise für die klinische Forschung gegeben. Auch wird die Wissensvermittlung verbessert und schließlich können Leitlinien auch zur Kostenersparnis beitragen.

Im Januar 2008 hat die Kommission Mamma der AGO zum siebten Mal die „AGO-Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms“ aktualisiert. In knapper Form werden diese weit verbreiteten Handlungsempfehlungen mit der jeweiligen Evidenzbewertung dargestellt [8]. Im Vordergrund stand in diesem Jahr die

Überarbeitung der Referenzen. Dazu sollten die Publikationen der letzten fünf Jahre sowie bestehende Leitlinien – wie St. Gallen Konsensus [4], American Society of Clinical Oncology [5] und National Comprehensive Cancer Network [6] – systematisch evaluiert werden.

Für die Evidenzbewertung wurden die Oxford Levels of Evidence (LoE) ver-

wendet (Tabelle 1). Zusätzlich wurden die Leitliniensaussagen mit klinisch orientierten Empfehlungen der AGO-Kommission versehen (Tabelle 2).

Die AGO Kommission Mamma versucht, die Empfehlungen unabhängig und transparent zu erstellen. Alle Themen werden im Plenum abgestimmt, Konsens wird angestrebt. Potenzielle Interessenskonflikte werden offengelegt. Im Sinne der Interdisziplinarität sind auch Radiodiagnostiker, Pathologen, Strahlentherapeuten und Onkologen eingebunden. Die Aufnahme in die AGO-Kommission Mamma erfolgt nach Regeln, denen sich auch alle gegenwärtigen Mitglieder unterziehen.

Die AGO-Empfehlungen sind unverzichtbare Grundlage für die S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. Aufgrund ihrer Aktualität und Prägnanz haben sie längst eine eigenständige Bedeutung erlangt. Einige Änderungen der Überarbeitung 2008 seien hier dargestellt.

### Operative Therapie

Die Implantatversorgung ist eine der möglichen Rekonstruktionsmethoden (LoE 2a-B; AGO +). Gut machbar ist die Implantatrekonstruktion ohne Strahlentherapie (AGO ++). Eine große prospektive Analyse zur Implantatrekonstruktion relativiert die bisherige Ablehnung der Implantatversorgung nach Radiotherapie der Brustwand [3]. Bezüglich der Implantatversorgung vor oder nach Radiotherapie wird keine klare Präferenz mehr festgelegt (LoE 2a-B, AGO +/-). Bei prophylaktischer bilateraler oder kontralateraler Mastektomie ist eine Sentinel-Exzision nicht indiziert (LoE 3b-B, AGO --).

### Prognostische und prädiktive Faktoren

Die Ergebnisse zur prognostischen und prädiktiven Bedeutung von Genexpressionsprofilen (LoE 2b-B, AGO -) sowie

#### Vereinfachte Klassifikation der Aussagekraft klinischer Studien

Tabelle 1

- LoE 1:** Randomisierte Studien mit niedrigem falsch-positiven (a) und niedrigem falsch-negativen (b) Ergebnis (hohe Studienpower)
- LoE 2:** Randomisierte Studien mit hohem falsch-positiven (a) und/oder hohem falsch-negativem (b) Ergebnis (niedrige Studienpower)
- LoE 3:** Nicht randomisierte konkurrente Kohortenstudien
- LoE 4:** Nicht randomisierte Kohortenstudien mit historischen Kontrollen
- LoE 5:** Fallbeschreibungen, Spezialistenmeinungen

Eine ausführliche Erläuterung der Level of Evidence finden Sie unter [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp);  
LoE = Level of Evidence; (+) = heterogene Datenlage; (o) = nur Abstracts verfügbar

#### AGO-Empfehlungsgrade

Tabelle 2

- ++** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden.
- +** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden.
- +/-** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.
- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden.
- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden.

zur prädiktiven Bedeutung des CYP2D6-Metabolismus für die Tamoxifen-Wirkung (LoE 2b-B, AGO +/-) sind nicht ausreichend validiert und nicht zum Routineeinsatz geeignet. Der Einsatz internetgestützter Programme zur Abschätzung von Prognose und Therapieeffekten (z. B. Adjuvantonline [7]) kann hilfreich sein (LoE 2b(-)-D, AGO +).

### Adjuvante Chemotherapie, Trastuzumab

Standard sind anthrazyklinhaltige Dreierkombinationen und – bei nodalpositiven Tumoren – taxanhaltige Schemata. FEC-D und DAC sind empfohlene Schemata (LoE 1b-B, AGO ++; Tabelle 3). Die Therapie mit Docetaxel/Cyclophosphamid (DC) ist der nicht adäquaten AC-Therapie überlegen und kann im Einzelfall nützlich sein (LoE 1bB, AGO +).

Bei nodalpositivem Mammakarzinom sind dosisdichte (dd) Therapien zu erwägen. Neben dem AGO-Schema dd(E-P-C) q2w kommen auch die Modifikationen der Henderson-Sequenz dd(AC-P) q2w oder AC-ddP q1w (LoE 1b-B, AGO +) in Frage.

Adjuvantes Trastuzumab soll simultan zur Strahlentherapie gegeben werden (LoE 2b-B, AGO +). Die Applikation von Trastuzumab parallel zu Epirubicin muss in der adjuvanten wie metastasierten Situation Studien vorbehalten bleiben (LoE 2b-B, AGO +/-).

### Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Die chemoendokrine Standardtherapie in der Prämenopause besteht aus einer Sequenz einer Chemotherapie gefolgt von fünf Jahren Tamoxifen (LoE 1a A, AGO ++). Bei jungen Patientinnen (unter 40 Jahre) kann die zusätzliche ovarielle Suppression nützlich sein (LoE 2a-C, AGO +). In der Low-risk-Situation ist die alleinige Tamoxifen-Therapie als Standard anzusehen (LoE 1a-A, AGO ++). Die Kombination von Tamoxifen mit GnRH-Analoga kann diskutiert werden (LoE 1b-B, AGO +), die zusätzliche Morbidität sollte bedacht werden.

### Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

Tamoxifen für fünf Jahre bleibt unverändert Goldstandard in der Postmeno-

## Taxan-haltige Schemata in der adjuvanten Chemotherapie

Tabelle 3

Nodalpositiv	Oxford		AGO
	LoE	GR	
<b>Kombinationstherapie</b>			
DAC (statt FAC)	1b	B	++
DC (statt AC)	1b	B	+
AD (statt AC)	2b	B	+/-
<b>Sequenziell (gleiche Therapiedauer)</b>			
FEC→D (statt FEC)	1b	B	++
FE <sub>60</sub> C→D (statt FE <sub>60</sub> C)			
	2b	B	-
AP→CMF (statt A→CMF)	2b	B	+
<b>Sequenziell (ungleiche Therapiedauer)</b>			
AC→P (statt AC)	1b	B	+
FEC→P (statt FEC)	2b <sup>(a)</sup>	B	+
A→D→CMF > AD→CMF (statt A±C→CMF)	2b	B	+
E→D→CMF (statt E→CMF)	2b	B	+/-
<b>Nodalnegativ*</b>			
AP→CMF (statt A→CMF)	2b	B	+/-
AD (statt AC)	2b	B	+/-
DC (statt AC)	2b	B	+/-

Nur eine Studie (PACS 01) war einem adäquat dosierten Anthrazyklin-basierten Schema hinsichtlich Gesamtüberleben überlegen (FEC-D vs FEC; LoE 1b-B). Bei der sequenziellen AC-Taxan-Therapie ist für keines der beiden Taxane eine Überlegenheit zu zeigen. Neben den substanzspezifischen Nebenwirkungen, erscheint die wöchentliche Applikation generell weniger toxisch (LoE 2b<sup>(a)</sup>, B). A = Doxorubicin; C = Cyclophosphamid; D = Docetaxel; E = Epirubicin; F = 5-Fluorouracil; P = Paclitaxel; M = Methotrexat; \*Studienteilnahme empfohlen; <sup>(a)</sup>nur Abstracts verfügbar

pause (LoE 1a-A, AGO ++). Die meisten Patientinnen dürften aber von einer Aromatasehemmertherapie – sei es „upfront“, oder „in Sequenz“ – profitieren (LoE 1b-A, AGO ++). Aufgrund der Langzeit-Daten der ATAC- [1] und der BIG-Studie [2] werden die primäre Aromatasehemmer-Therapie und die primäre Tamoxifen-Therapie jetzt gleich bewertet (AGO ++). Unverändert reicht die Datenlage nicht aus, die Effekte der „upfront“-Therapie mit denen der „Sequenz“-Therapie zu vergleichen.

### Adjuvante Radiotherapie

Die Strahlentherapie der Lymphabflusswege erhält besondere Berücksichtigung. Eine Bestrahlung der Supraklavikulär-Region ist bei mehr als neun befallenen Lymphknoten zu empfehlen (LoE 3a-B, AGO ++), bei Level-3-Befall (LoE 3b-B, AGO +) und bei unzureichender axillärer Dissektion (AGO +). Die Bestrahlung der Mammaria-interna-Region ist nicht zu empfehlen (LoE 4-D, AGO -).

Die Postmastektomie-Bestrahlung bei Befall von weniger als vier axillären Lymphknoten erscheint wirksam, der absolute Benefit dürfte allerdings bei

älteren Patientinnen gering sein (LoE 1a-A, AGO +).

### Supportive Therapie

Durch Anämie-Prophylaxe mittels Erythropoetin-Präparaten müssen mögliche Nachteile hinsichtlich der Prognose bedacht werden. Eine primäre Prophylaxe bei Standardchemotherapie ist daher nicht indiziert (LoE 2b-B, AGO -). Bei Patientinnen mit kardialen Risiken kann Dexrazoxan zur Kardioprotektion bei Anthrazyklin-Therapie eingesetzt werden (LoE 2b-B, AGO +), Alternativen (anthrazyklinfreie Regime oder liposomale Anthrazykline) sollten erwogen werden (LoE 5-D, AGO ++).

Postmenopausale Symptome können durch regelmäßigen Sport günstig beeinflusst werden (LoE 2b-D, AGO +). Medikamentös werden selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) eingesetzt. Bei Paroxetin und Fluoxetin ist unter Umständen mit Effektivitätsverlust von Tamoxifen zu rechnen. Bei Komedikation mit Tamoxifen sollte daher Venlafloxin (SNRI) als die am wenigsten mit Tamoxifen interagierende

rende Substanz eingesetzt werden (LoE 1b-B, AGO+).

### **Mammakarzinom in spezifischen Situationen**

Bei einem Mammakarzinom in der Schwangerschaft verbessert die vorzeitige Entbindung die Erkrankungsprognose nicht (LoE 4-C, AGO++). Auch der Entbindungsmodus muss nicht modifiziert werden, allerdings ist zu empfehlen, die Geburt im Abstand von weniger als drei Wochen nach der letzten Chemotherapie zu vermeiden (LoE 4-C, AGO++). Bei einer postpartalen adjuvanten Chemotherapie ist in Abhängigkeit von den verwendeten Substanzen das Stillen einzuschränken. Schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome (einschließlich Diagnose im ersten Jahr nach Schwangerschaft) sollten in die Registerstudie der German Breast Group aufgenommen werden.

Bei der älteren Mammakarzinom-Patientin sollte immer die geriatrische Situation beachtet werden (LoE 2b-B, AGO++): Bei Patientinnen mit guter Lebenserwartung (> 5 Jahre) und wenig Komorbidität erfolgt die Therapie nach den üblichen Standards (LoE 2a-C, AGO++). Bei gebrechlichen Patientinnen muss die Therapie der Situation entsprechend angepasst werden (LoE 2b-C, AGO++), d. h. ggf. reduzierte operative Therapie, reduzierte Strahlentherapie, keine adjuvante Chemotherapie.

Neu sind Empfehlungen zur Behandlung von Sarkomen, inflammatorischem Mammakarzinom und Morbus Paget.

### **Zytostatische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**

Solange der „therapeutische Index“ positiv bleibt, kann bei metastasiertem Mammakarzinom zytostatisch behandelt werden. Die Therapie kann bei Erreichen einer Remission oder auch erst bei Progression beendet werden (LoE 2b-B, AGO+). Auf keinen Fall sollte ohne Progression auf eine alternative Substanz umgestellt werden (LoE 2ba-B, AGO-).

In der First-line-Situation und nach Anthrazyklin-Vorbehandlung steht Nanopartikel gebundenes Paclitaxel als neue Substanz zur Verfügung (LoE 2b-B, AGO+). Nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen

und Taxanen sind auch die Kombinationen Ixabepilon/Capecitabin und Gemcitabin/Vinorelbin möglich, allerdings auf Kosten einer recht hohen Neutropenierate (LoE 2b-B, AGO+/-).

Bei Verdrängungsmyelopathie (Knochenmarksinfiltration) wird versucht, die Panzytopenie durch eine gut steuerbare Chemotherapie zu durchbrechen. Neben wöchentlichem Epirubicin ist auch wöchentliches Paclitaxel wirksam (LoE 5-D, AGO++).

### **Knochen**

Bei Therapien mit Risiken für Knochenmasseverlust ist die wiederholte Messung der Knochendichte empfehlenswert (LoE 2b-B, AGO+). Bei Zeichen eines Knochenmasseverlustes ist die Behandlung mit Bisphosphonaten indiziert (LoE 1b-B, AGO+). Regelmäßige sportliche Betätigung, Kalzium- und Vitamin-D-Substitution sowie ausreichende Ernährung (BMI > 18 kg/m<sup>2</sup>) dürften zum Schutz vor Knochenmineralverlust beitragen (AGO++). Eine Therapie mit Östrogenen ist auch bei hormonrezeptornegativen Karzinomen nicht zu empfehlen (LoE 5-D, AGO-).

### **Zielgerichtete „targeted“ Therapie**

Den sogenannten „targeted drugs“ wird ein hoher Stellenwert in der zukünftigen Therapie des Mammakarzinoms eingeräumt. Lapatinib ist ein Molekül, das spezifisch die Tyrosinkinasen von EGF-R und HER-2 hemmt. Patientinnen, die mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sind, profitieren von einer Kombination aus Lapatinib und Capecitabin (LoE 1b-B, AGO+). Für die First-line-Therapie mit Lapatinib und Paclitaxel bei Trastuzumab-naiven Patientinnen sind die Daten nicht ausreichend (LoE 2b-B, AGO+/-). Bei Resistenz gegen Strahlentherapie kann Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von Hirnmetastasen hilfreich sein (LoE 2b-B, AGO+).

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Angiogenesefaktor VEGF. In der First-line-Therapie kann die Kombination von Paclitaxel und Bevacizumab die Remissionrate erhöhen und das progressionsfreie Intervall verlängern (LoE 1b-B, AGO+). In der Second-line-Therapie (LoE 1b-B, AGO-) und in der

Kombination mit Capecitabin (LoE 2ba-B, AGO-) konnte die zusätzliche Gabe von Bevacizumab nicht überzeugen.

### **Zusammenfassung**

Die AGO-Empfehlungen 2008 sind die aktuellsten Leitlinien für das Mammakarzinom in Deutschland. Literaturdaten bis Anfang 2008 sind in diese Überarbeitung eingeflossen. Neben der Referenzüberarbeitung finden sich Neuerungen vor allem in der Einarbeitung und Bewertung moderner medikamentöser Therapieschemata einschließlich der zielgerichteten Substanzen, der Indikationserweiterung der Radiotherapie, neuer Möglichkeiten der plastischen Chirurgie und der zunehmenden Bedeutung der supportiven Therapie.

### **Literatur**

1. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53
2. Coates AS et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92
3. Cordeiro PG et al. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:825-39
4. Goldhirsch A et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44
5. Harris L et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312
6. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer*. V.1.2008. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)
8. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

### **Prof. Dr. med. Christoph Thomssen**

Sprecher der Kommission Mamma Klinik und Poliklinik für Gynäkologie Universitätsklinikum Halle Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Ernst-Grube-Str. 40 06097 Halle (Saale)