



Evang. Kliniken
Essen-Mitte



Therapiestandards

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Klinik für Frauenheilkunde / Brustzentrum

2026

Therapiestandards
der
Kliniken für
Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. Philipp Harter
und
Senologie / Interdisziplinäres Brustzentrum
Direktor: Prof. Dr. Sherko Kümmel
an den
Kliniken Essen-Mitte (KEM), Essen

Die KEM beheimatet u.a. das

- von der DKG/DGS und der Ärztekammer Westfalen-Lippe zertifizierte Brustzentrum
- von der DKG und ESGO zertifizierte Gynäkologische Krebszentrum
- das „Centre of Excellence for Ovarian Cancer Surgery“ der ESGO
- und ist aktives Mitglied und / oder regionales Leitzentrum der:
 - AGO Studiengruppe für gynäkologische Tumoren
(hierbei auch operatives Referenz- und Weiterbildungszentrum)
 - AGO Studiengruppe Mammakarzinom
 - NOGGO Studiengruppe
 - GBG – German Breast Group
 - WSG – West Deutsche Studiengruppe
 - EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ist international vernetzt im Rahmen von
 - GCIG – Gynecologic Cancer Intergroup
 - ENGOT – European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups

Vorwort	7
Diagnostik und Therapie des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms	9
1. Vorstufen	10
2. Diagnostik, Abklärungs- und Therapiealgorithmus	10
2.1 KEM Algorithmus zur Abklärung und Festlegung der Therapiestrategie bei Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom	12
3. Stadieneinteilung Ovarial-, Tuben-, Peritoneal-Ca FIGO 2014	13
4. Tumorklassifikationen nach WHO 2020 (inkl. ICD-O)	14
5. Operative Therapie	15
5.1 Allgemeines	15
5.2 Operative Therapie	17
5.2.1 (Vermeintlich) frühes Ovarialkarzinom/STIC	17
5.2.2 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	18
5.3 Operative Therapie – Sonderfälle	19
5.4 Operative Therapie – Dokumentation	21
6. Systemtherapie	21
6.1 Allgemeines	21
6.2 Systemtherapie – Erstdiagnose	23
7. Nachsorge bzw. Therapiemonitoring	25
8. Rezidivtherapie	26
8.1 Allgemeines	26
8.2 Rezidivtherapie – Operation	27
8.3 Rezidivtherapie – Systemtherapie	28
8.4 Das Molekulare Tumorboard	30
Diagnostik und Therapie der Borderline Tumoren des Ovars (= BOT)	33
1. Diagnostik	34
2. Stadieneinteilung Borderlinetumoren nach FIGO 2014	35
3. Operative Therapie	36
3.1 Allgemeines	36
3.2 Operative Therapie – Primär-OP	37
3.3 Operative Therapie – Dokumentation	38
4. Systemtherapie	38
5. Nachsorge	38
6. Rezidivtherapie	38
7. Fertilitätserhalt	38
Diagnostik und Therapie von malignen Keimzelltumoren des Ovars	41
1. Diagnostik	42
2. Klassifikation & Histogenese der malignen Keimzelltumoren	43
3. Stadieneinteilung der malignen Keimzelltumoren (analog zum Ovarialkarzinom)	44
4. Operative Therapie	45
4.1 Allgemeines	45
4.2 Operative Therapie – Primär-OP	45
4.3 Operative Therapie – Sonderfälle	45
5. Primäre Therapie	46
5.1 Systemtherapie	46
5.2 Bestrahlung	46
6. Nachsorge	46
7. Rezidivtherapie	47
8. Fertilitätserhalt	47
9. Kleinzelliges Ovarialkarzinom	47
9.1 Histologische Subtypen	47
9.2 Stadieneinteilung	48
9.3 Therapie	48
9.4 Nachsorge	48
9.5 Rezidivtherapie	48
Diagnostik und Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars	49
1. Diagnostik	50
2. Klassifikation der Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars	51
3. Stadieneinteilung der malignen Keimstrang-Stroma-Tumoren (analog zum Ovarialkarzinom):	52

4.	Operative Therapie.....	52
4.1	Allgemeines.....	52
4.2	Operative Therapie – Primär-OP.....	52
5.	Primäre Therapie.....	54
6.	Nachsorge.....	54
7.	Rezidivtherapie.....	54

Diagnostik und Therapie der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms 55

1.	Endometriumhyperplasie.....	56
2.	Diagnostik.....	57
3.	Stadieneinteilung beim Endometriumkarzinom nach FIGO 2009 und 2023.....	59
4.	Operative Therapie.....	60
4.1	Allgemeines.....	60
4.2	Operative Therapie – Primär-OP.....	61
4.3	Operative Therapie – Sonderfälle.....	64
4.4	Operative Therapie – Dokumentation.....	65
5.	Radio- und Systemtherapie bei Primärdiagnose.....	65
5.1	Allgemeines.....	65
5.2	Stadienabhängige Therapie.....	66
5.2.1	Tabelle – Therapie.....	66
5.3	Primäre Therapie – Radiatio.....	66
6.	Nachsorge.....	68
7.	Rezidivtherapie.....	68

Diagnostik und Therapie der mesenchymalen Tumoren des Uterus 71

1.	Diagnostik.....	72
2.	FIGO Stadieneinteilungen.....	73
3.	Leiomyosarkom.....	74
4.	Endometriale Sarkome.....	75
4.1	Primärtherapie Low grade ESS.....	76
4.2	Primärtherapie High grade ESS und undifferenziertes uterines Sarkom.....	76
5.	Adenosarkom.....	76
5.1	Operative Therapie Adenosarkom.....	76
5.2	Primärtherapie bei Adenosarkom.....	77
6.	Besondere Fälle: zielgerichtete Therapieoptionen.....	77
7.	Rezidivtherapie: LMS/Adenosarkom/endometriale Stromasarkome/PECom.....	77
8.	Rhabdomyosarkome der Genitalorgane der adulten Frau.....	78
8.1	Spezielle Diagnostik.....	78
8.2	Stadieneinteilung.....	78
8.3	Prognosefaktoren.....	79
8.4	Operative Therapie.....	79
8.5	Multimodale radikale Therapie des high-risk RMS.....	80
8.6	Primärtherapie.....	80
8.7	Strahlentherapie.....	81
8.8	Rezidivtherapie.....	81
8.9	Fertilitätserhaltende Maßnahme bei low Risk Tumoren.....	81
9.	Nachsorge.....	81

Dysplasie 83

1.	Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN).....	84
1.1	HPV und Impfung.....	84
1.1.1	HPV-Allgemein.....	84
1.1.2	Organisierte Krebsfrüherkennungsuntersuchung.....	84
1.1.3	HPV-Impfung.....	85
1.2	Therapiealgorithmus CIN bzw. unklare zytologische Befunde.....	86
1.2.1	Unklare zytologische Befunde der Gruppe III-p, III-x*, III-e* oder III-g.....	86
1.2.2	Abklärungs-/Therapiealgorithmus CIN.....	86
1.2.3	CIN in der Schwangerschaft.....	87
2.	Diagnostik und Therapie der vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VaIN).....	88
2.1	Vorstufen.....	88
2.2	Therapie-Algorithmus der vaginalen intraepithelialen Neoplasie.....	88
3.	Diagnostik und Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN).....	89
3.1	Vorstufen.....	89

3.2	Einteilung der vulvären Dysplasien	89
3.3	Management der HSIL/d-VIN	89
3.4	Lokaltherapie der HSIL/d-VIN	90
Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms		91
1.	Diagnostik des Zervixkarzinoms	92
1.1	Spezielle Anamnese	92
1.2	Untersuchungen	92
2.	Stadieneinteilung Zervixkarzinom	93
3.	Primärtherapie	94
3.1	Therapiestrategien für das Zervixkarzinom allgemein	94
3.1.1	Entscheid: Besteht eine OP-Indikation?	94
3.1.2	Entscheid: Was ist die optimale Therapiesequenz?	94
3.1.3	Entscheid: Welche Operation, welche Technik?	94
3.2	Therapiestrategien	95
3.3	Operative Therapie	98
3.3.1	Klassifikationen Operative Therapie	98
3.3.2	OP-Vorbereitung	98
3.3.3	Operation	98
3.4	Nicht operative Therapie	100
3.4.1	Primäre Radio-Chemotherapie	100
3.4.2	Neoadjuvante Chemotherapie	101
3.4.3	Adjuvante Radiochemotherapie	101
3.5	Sonderfälle	102
3.5.1	Therapie bei Stadium FIGO IV B)	102
3.5.2	Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	102
3.5.3	Fertilitätserhalt	103
4.	Nachsorge	104
5.	Rezidivtherapie	104
5.1	Lokalrezidiv	104
5.2	Rezidiv außerhalb des Beckens / Fernmetastasen	104
Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms		107
1.	Diagnostik	108
2.	Stadieneinteilung Vaginalkarzinom nach TNM 2017/ FIGO 2020	109
3.	Allgemeine Therapiestrategien)	110
4.	Operative Therapie	110
4.1	Allgemeines	110
4.2	Primär-OP	111
5.	Systemtherapie/ Radiatio	111
6.	Nachsorge	113
7.	Therapie beim Vaginalkarzinom-Rezidiv	113
Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms		115
1.	Diagnostik	116
2.	Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms nach FIGO (2021) / TNM (2017)	117
3.	Operative Therapie	118
3.1	Allgemeines	118
3.2	OP-Techniken	119
3.3	Operative Therapie - Primärtumor	119
3.4	Operative Therapie – Lymphknotenmanagement	120
3.5	Operative Therapie – Dokumentation	121
3.6	Operative Therapie - Postoperative Pflege	122
4.	Strahlentherapie	122
5.	Sonderformen	123
5.1	Melanom der Vulva	123
5.2	Extramammärer Morbus Paget der Vulva	123
6.	Nachsorge	124
7.	Rezidivtherapie	124
Diagnostik und Therapie von gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen		125
1.	Diagnostik	126
2.	Klassifikation	127

3.	Operative Therapie.....	128
3.1	OP-Vorbereitung (Kürettage = Diagnostik und Therapie).....	128
3.2	Operatives und postop. Vorgehen bei Blasenmole	129
4.	Nachsorge bei Blasenmole / Partialmole	129
5.	Kriterien für die Diagnose einer gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie (GTN).....	130
6.	Stadieneinteilung	131
7.	Diagnostik und GTN Prognosescore.....	131
8.	Therapie GTN.....	132
8.1	Therapie low risk Situation	132
8.2	Therapie high risk Situation und ultra high risk (Score ≥ 7).....	132
8.3	Sonderfälle	133
9.	Nachsorge bei GTN: β -HCG Kontrollen	135
10.	Schwangerschaft nach GTN	135
11.	Survivorship issues	135
12.	Medikamentöse Behandlung der EUG.....	135

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms 137

1.	Diagnostik.....	138
2.	Untersuchungen	139
2.1	Technik und Methodenwahl.....	142
2.2	Staging-Untersuchungen bei gesichertem high risk Karzinom.....	143
3.	Therapie	145
3.1	Lokale Therapiewahl nach histologisch gesicherter Diagnose.....	145
3.1.1	Läsionen mit unklarem biologischem Potential (B3)	145
3.2	Invasives Mammakarzinom.....	149
4.	Operation.....	151
4.1	Sentinel Lymphknotenbiopsie.....	154
4.2	Operatives Vorgehen beim Mammakarzinom	159
5.	Systemische Therapie	161
5.1	Adjuvante/Neoadjuvante Systemtherapie / Flowcharts Therapieentscheidungen HR pos. Mammakarzinom.....	161
5.2	Antihormonelle und zielgerichtete adjuvante Therapie der prä- und postmenopausalen Frau	165
5.3	Adjuvante endokrine Therapie des männlichen Mammakarzinoms	170
5.4	Nebenwirkungsmanagement der endokrinen Therapie	170
5.5	Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie	172
5.6	Osteo-Onkologische oder Osteoprotektive Therapie in der adjuvanten Situation bei Mammakarzinom	182
6.	Strahlentherapie	183
6.1	Grundsätze	183
6.2	Therapiekonzepte / Fraktionierung.....	184
6.3	Indikationsstellung	186
6.4	Radiatio beim metastasierten Mammakarzinom	187
7.	Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	188
7.1	Allgemeine Grundsätze der Behandlung.....	188
7.2	Therapiemodalitäten.....	189
8.	Integrative Onkologie	198
8.1	Adjuvante integrative onkologische Behandlung.....	199
8.2	Allgemeine Empfehlungen	204
9.	Plastisch-rekonstruktive Operationen.....	205
9.1	Sofortrekonstruktion	206
9.2	Plastische Rekonstruktion nach Mastektomie.....	207
9.2.1	Implantatbasierte Rekonstruktion der Brust	207
9.2.2	Autologe Eigengewebs-Rekonstruktion der Brust.....	209
9.2.3	Lymphödem des Armes.....	210
9.2.4	Mamillen- und Areolarekonstruktion	210
10.	Besondere Situationen	211
10.1	Granulomatöse Mastitis.....	211
10.2	Operationstechniken bei transidenten Patienten zur Geschlechtsangleichung	211
10.3	Das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom = PABC pregnancy associated Breast Cancer.....	212
11.	Risikoadaptierte Nachsorge beim Mammakarzinom.....	213
11.1	Nachsorge	216

Anhang 217

1.	Risikoassessment, Beratung und genetische Testung von Ratsuchenden und Betroffenen bei familiär bedingtem Karzinom bzw. Karzinomrisiko.....	218
----	---	-----

2.	Beratung bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom-Risiko	221
3.	Richtlinien zur Beratung bei HNPCC	227
4.	Therapie von Darmpassagestörungen	230
4.1	Obstipation	230
4.2	Maligne intestinale Obstruktion (MIO)	231
4.3	Komplette maligne intestinale Obstruktion (MIO)	233
5.	Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Luftnot	235
6.	Thromboseprophylaxe und -therapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren	237
6.1	Thromboseprophylaxe	237
6.2	Diagnostik bei V.a. TVT oder Lungenarterienembolie (LAE)	238
6.3	Therapie der (Tiefen Beinvenen-) Thrombose (TVT) oder inzidentellen peripheren Lungenarterienembolie bei Tumorpatientinnen	238
6.4	Perioperativer Umgang mit DOAKs	240
6.5	Therapie der katheter-assoziierten Thrombose	240
7.	Thromboseprophylaxe in der Senologie (KEM)	240
7.1	Perioperativer Umgang mit DOAKs	240
7.2	Perioperativer Umgang mit Vitamin- K Antagonisten	241
8.	Clostridium difficile Therapie	242
9.	Impfungen nach Splenektomie	243
10.	Nachsorgebogen Mammakarzinom	244
11.	Nachsorgebogen Gynäkologische Malignome	245
12.	Essener Nachsorgekonzept	246
	Ansprechpartner	249ff.

Hotline Senologie/Brustzentrum:

Tel.: 0201 174 33 003

Hotline Gynäkologie & Gyn. Onkologie:

Tel.: 0201 174 34 444

Vorwort

Die Therapiestandards in der Gynäkologischen Onkologie und Senologie der Kliniken Essen-Mitte (KEM) liegen hier in der 16. Auflage vor – weitergeführt aus den Freiburger und Wiesbadener Vorgängern – im Printformat im 35. Jahr und seit 2014 auch als KEM App verfügbar. Die KEM Standards wurden von Andreas du Bois über viele Jahre herausgegeben und von ihm sowohl national als auch international als Standardlektüre für Frauenärzte etabliert. Die Therapiestandards enthalten die diagnostischen Schritte und Therapie-Strategien, wie sie in der KEM zum Einsatz kommen. Somit geben sie den ein- und überweisenden Ärzten die Möglichkeit, sich ein Bild über unsere Vorgehensweise zu machen und so ihre Patientinnen besser über das zu Erwartende informieren zu können. Die KEM-Standards können und wollen nicht nationale oder internationale Empfehlungen ersetzen, sondern sind in Auseinandersetzung mit diesen als Adaptation für die KEM entstanden.

Medizin ist dynamisch und neue Erkenntnisse können neue Therapiestrategien begründen – manchmal auch abweichend vom Zulassungstext einer Substanz, manchmal schon im Vorgriff einer noch andauernden Aktualisierung von Leitlinien. Deshalb wird der behandelnde Arzt immer selbst verantwortlich sein, die jeweils aktuell bestmögliche Behandlung für die sich ihm anvertrauende Patientin zu wählen. Dies gilt auch innerhalb der KEM und die Standards sind zwar als Evidenz-basierte Orientierung zu verstehen, aber ungeachtet dessen muss für jede Patientin geprüft werden, inwieweit Abweichungen aufgrund aktueller Gegebenheiten notwendig sind.

Essen, den 06.01.2026

Philipp Harter & Sherko Kümmel

Dieser Standard wurde intensiv mit den KollegenInnen der Radiotherapie, Radiologie, Pathologie, Naturheilkunde und Palliativmedizin diskutiert und modifiziert (PD Dr. Heikau und Kollegen, Dres. Reumkens, Voswinkel, Hepp de los Rios, Kozirowski, Stöver, Berkowitsch, Werner, Voiss, Paul, Pelz, Theuerkauf sowie jeweilige Mitarbeiter) und von unserem Team aktualisiert – diesjährig besonders zu erwähnen sind: F. Heitz, M. Bommert, S. Ehmann, S. Kaiser, E. Karabeg, M. Moubarak, S. Rosenbaum, J. Speth, F. Temizel-Kanbur, J. Welz, L. Bennefeld, K. Bertalan, V. Erdlenbruch, I. Kaiser, E. Al Mamood, M. Pruss, E. Schnura, A. Strojna, M. Schemionek, D. Shchybria, T. Westermann und K. Zdanyte.

Federführend zu erwähnen bei der Erarbeitung der neuen Standards in der Brustkrebstherapie ist S. Gipe. Weiterhin wurden die neuen Empfehlungen aktualisiert und modifiziert durch die Mitarbeit von M. Piekarz, T. Schnitzbauer, J. Frindte, H. Harrach, S. Mokresheva, P. Künzel, P. Panidis, H. Rotthaus, A. Rohland, K. Dyck, R. Skoblinow, J. Spönlein, A. Vesper, A. Bertsch, F. Trapp, C. Kohl, C. Bellingrath, L. Lenhard, S. Schubert, S. Rustamov.

Für externe Mitarbeit, Review und Anregungen danken wir Prof Dr. N. Concin (Wien), PD Dr. Reinisch (Mannheim), Prof. Dr. C. Grimm (Wien), Prof. Dr. H.-J. Lück (Hannover), Prof. Dr. O. Gluz (Mönchengladbach), Frau Dr. M. Pazos (München), Prof. Dr. L. Wölber (Hamburg), Dr. K. Ferentinos MD (Zypern).

Für konstruktive Kritik sind wir als eine willkommene Hilfe in unserem Bemühen um kontinuierliche Verbesserung dankbar. Alle erwähnten Präparate dienen nur als Beispiele. Wir übernehmen keine Verantwortung, wenn die erwähnten Therapien außerhalb unserer Klinik eingesetzt werden.

Diagnostik und Therapie des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms

1. Vorstufen

Nach aktuellem Verständnis der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms kommen beim **klarzelligen** und **endometrioiden Ovarialkarzinom** der Verschleppung von Endometriumzellen bzw. der Endometriose eine gewisse Bedeutung zu – aber ohne, dass die Endometriose als (obligate) Präkanzerose im eigentlichen Sinn angesehen werden kann.

Beim **low-grade serösen Ovarialkarzinom** geht man von einer schrittweisen Entwicklung über einen Borderlinetumor hin zum BOT mit Implants aus. Sind die Implants invasiv, wird seit der 4. WHO Klassifikation der Tumoren des weiblichen Reproduktionstrakts von 2014 dies bereits als low-grade seröses Karzinom bewertet. Ebenso kann ein primärer BOT als Karzinom rezidivieren (sog. maligne Transformation; zumeist low-grade Karzinom). Da dies jedoch selten (~ 1%) auftritt, kann auch nicht von einer obligaten Präkanzerose gesprochen werden. Die Therapie des vormals BOT mit invasiven Implants, jetzt low-grade Karzinom, erfordert eine operative Komplettresektion und ein intraperitoneales Staging mit Omentektomie, Zytologie, Inspektion und Biopsie der peritonealen Oberflächen in Becken, Mittel- und Oberbauch. Eine Neu-Klassifizierung der WHO ändert nicht in jedem Fall die Therapiestrategie und erfordert – nach heutigem Wissensstand – keine systematische Lymphonodektomie und keine Systemtherapie bei Tumoren die vorher als BOT klassifiziert wurden.

Bei dem häufigsten Histo-Typ, dem **high-grade serösen Karzinom** geht man davon aus, dass diese zumeist aus Tubenepithel entstehen, den sogenannten **STIC** (serous tubal intraepithelial carcinoma). Die 5. WHO Klassifikation der Tumoren des weiblichen Reproduktionstrakts von 2019 unterscheidet zwischen serösem tubarem intraepitheliale Karzinom (STIC) und serösen tubaren intraepithelialen Läsionen (STILs). STIL weisen eine geringere Rate an Atypien als ein STIC auf. Ein STIC ist durch abnorme morphologische Merkmale, eine abnorme p53-Expression und ein erhöhtes Ki-67 gekennzeichnet. STIL ist eine verwandte Läsion mit variabler Morphologie, p53-Expression und Ki-67-Immunfärbung, erfüllt jedoch (noch) nicht die Kriterien für STIC, sondern stellt eine Vorstufe von STIC dar. Ein STIC ist allerdings keine Vorstufe mehr, da es selbst bereits metastasieren kann und zu einem fortgeschrittenen, serösen high-grade Karzinom im Peritoneum, auch ohne Befall der Ovarien, führen kann. Das STIC ist als high-grade Läsion zu betrachten, bei der auch eine entsprechende Behandlung zu diskutieren ist.

2. Diagnostik, Abklärungs- und Therapiealgorithmus

Spezielle Anamnese:

Familienanamnese:	Ovarial-, Tuben-, Peritoneal-, Mamma-, Endometrium-, Prostata-, Colon-Ca? Alter bei Diagnose / Verwandtschaftsgrad Hinweis für zusätzliches genetisches Risiko (z.B. BRCA u.a. Gene aus dem DNA Reparatur Formenkreis, HNPCC/Lynch-Syndrom)?
Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf • ggf. Bescheinigung, Dauer AU besprechen • ggf. Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren • Verwandte / Beziehungspersonen • ggf. Auskunftsrecht an- und besprechen
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten Kinderwunsch?

Vorerkrankungen: Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie?
• ggf. Bestrahlungspläne besorgen
Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP)
• ggf. OP Berichte und Histologiebefund besorgen
Endometriose
Medikation
Allergien

Symptome: Was und seit wann?
z.B. Stuhlgang, Blähungen, Schmerzen,
Leibesumfang, Blutungen, Miktio...

Voruntersuchungen: Regelmäßige Vorsorge?
Wann zuletzt und Ergebnis?
Genetische Testung bereits eingeleitet?

Auswärtige Befunde?
• Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen

Untersuchungen:

Allgemeine körperliche Untersuchung:
Einschätzung des Allgemein- und Ernährungszustands, Erfassen der für die Therapieplanung relevanten Co-Morbidität, Vor-Operationen und Medikamentenanamnese.
AZ-Klassifikationen nach ECOG → siehe KEM Standards Systemtherapie
Co-Morbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie
Einschätzung Ernährungszustand → Nutritional Risk Screening Score n. Kondrup et al 2003

Gyn. Untersuchung: Bi-manuell, rekto-vaginal re. u. li.
Nabel, Bauchdecken, Narben,
LK axillär, supraclaviculär, inguinal
Palpation + Inspektion der Mammae

Ultraschall: Vaginal und abdominal (inkl. Pleurawinkel)

Röntgen: CT Thorax und Abdomen / Becken

Labor: CA-125 und prae-OP Labor inkl. Albumin, Blutgruppe, Faktor XIII und
ggf. Serumbank; CEA/CA19-9, sofern bisher keine histologische
Sicherung vorliegt, bei erhöhtem Wert oder anamnestischem Risiko →
Koloskopie/ÖGD indiziert; s.u.)

Nur bei Indikation: MRT (bevorzugt Diffusions-MRT) u/o PET-CT
Zystoskopie
Rekto- / Koloskopie (Anamnese / Risiko?)
weitere Untersuchungen, z.B. weitere Tumormarkerprofile

Jetzt: Integration der Ergebnisse (s. 2.1) und Formulierung der (Verdachts-) Diagnose inkl. des vorläufigen FIGO Stadiums und Festlegen der Behandlungsstrategie in der inter-disziplinären Konferenz (zweizeitiges oder einzeitiges Vorgehen, primäre Operation oder primäre Chemotherapie).
Frühzeitige Planung der genetischen Beratung und ggf. Testung

2.1 KEM Algorithmus zur Abklärung und Festlegung der Therapiestrategie bei Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom

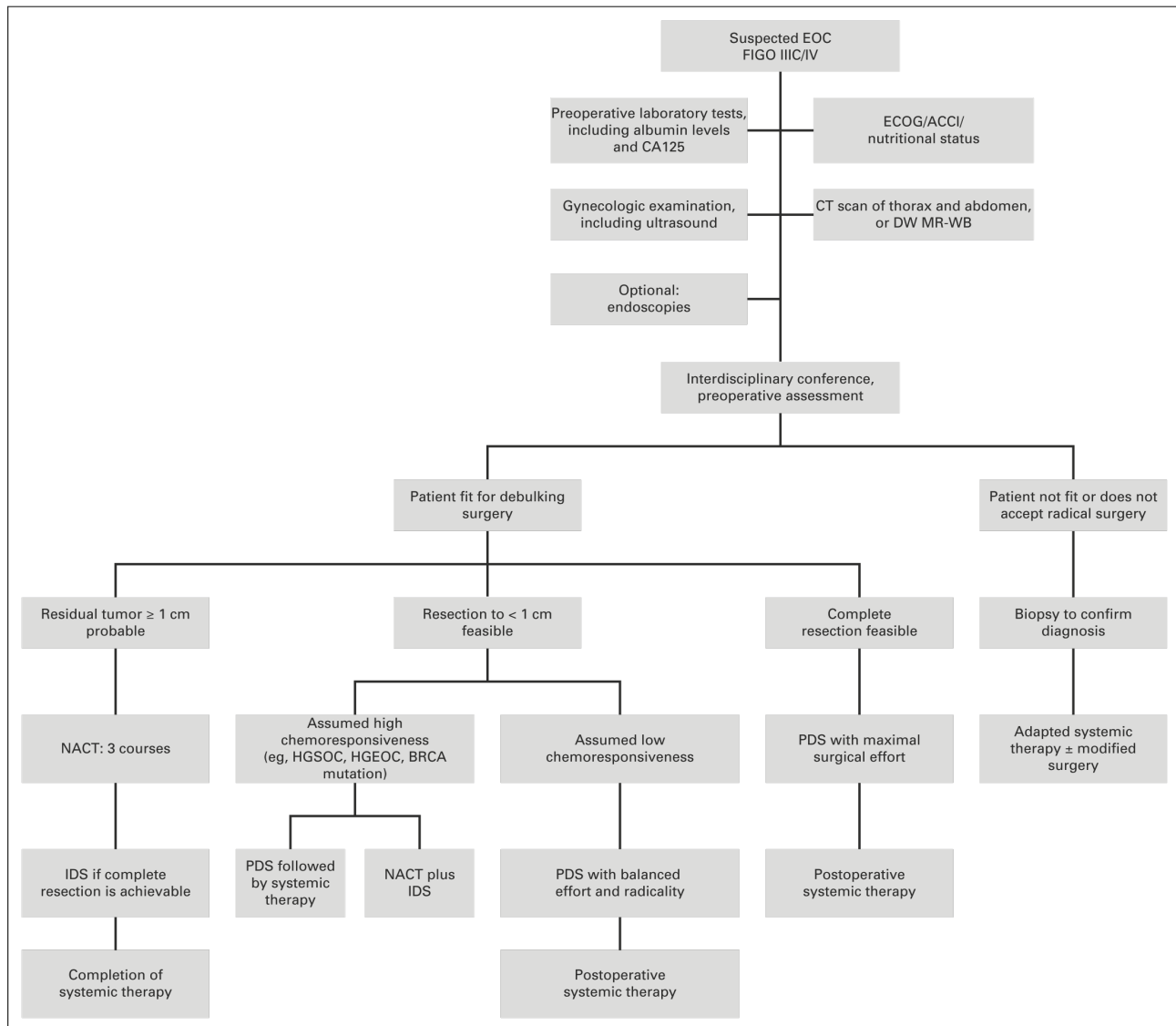


FIG 1. Example of a strategy to treat patients with advanced epithelial ovarian cancer. ACCI, age-adjusted Charlson Index; CT, computed tomography; DW MR-WB, diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOC, epithelial ovarian cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HGEOC, high-grade endometroid ovarian cancer; HGSOC, high-grade serous ovarian cancer; IDS, interval debulking surgery; NACT, neoadjuvant chemotherapy; PDS, primary debulking surgery.

Aus: A du Bois, T Baert, I Vergote, J Clin Oncol 2019

3. Stadieneinteilung Ovarial-, Tuben-, Peritoneal-Ca FIGO 2014

FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO IA	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO IC1-3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und: C1: intraoperative Ruptur C2: prä-OP Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positive Ascites/Spülzytologie	T1c N0 M0
FIGO II	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca befällt das kleine Becken	T2 N0 M0
FIGO IIA	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIB	Befall im kleinen Becken jenseits des inneren Genitals (z.B. Sigma/Rektum, Peritoneum; nicht LK oder Dünndarm)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder LK Metastasen	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIA1	Tu begrenzt auf das Becken, aber pos. LK IIIA1 (i) LK Metastasen ≤ 10 mm IIIA1 (ii) LK Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIA2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIB	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens ≤ 2 cm Größe mit/ohne LK Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIC	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2 cm +/- pos. LK	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen jenseits des Peritoneums oder der abdominalen LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss	
FIGO IVB	Parenchymmetastasen (inkl. Mucosabefall des Darms) / extraabdominale Metastasen (inkl. Leisten / präkordiale LK), extraperitoneale Bauchdecken- / Nabelmetastasen	

4. Tumorklassifikationen nach WHO 2020 (inkl. ICD-O)

Seröse / sero-muzinöse Tumoren

Borderline (BOT)

Seröser BOT (s-BOT) / atypisch proliferierender seröser Tu	8442/1
s-BOT – micropapilläre Variante / non-invasives low-grade seröses Ca*	8460/2
Serös-muzinöser BOT	8474/1

Maligne

Low-grade seröses Ca (auch s-BOT mit invasiven Implants)	8460/3
High-grade seröses Karzinom	8461/3

Muzinöse Tumoren

Borderline

Muzinöser BOT (m-BOT) / atypisch proliferierender muzinöser Tu	8472/1
--	--------

Maligne

Muzinöses Ca (abzugrenzen von Metastasen des GI Trakts)	8480/3
---	--------

Endometrioide Tumoren

Borderline

Endometrioider BOT / atypisch proliferierender endometrioider Tu	8380/1
--	--------

Maligne

Endometrioides Karzinom (low grade / high grade)	8380/3
--	--------

Klarzellige Tumoren

Borderline

klarzelliger BOT / atypisch proliferierender klarzelliger Tumor	8313/1
---	--------

Maligne

Klarzelliges Karzinom	8310/3
-----------------------	--------

Brenner Tumoren

Borderline

Borderline Brenner Tumor / atypisch proliferierender Brenner Tu	9000/1
---	--------

Maligne

Maligner Brenner Tumor	9000/3
------------------------	--------

Ovarialkarzinom vom mesonephrischen Typ

9111/3

Undifferenziertes/dedifferenziertes Karzinom

8020/3

gemischtes Karzinom des Ovars

8323/3

Karzinoid des Ovars

8980/3

Die transitionalzelligen und sero-muzinösen Ovarialkarzinome tauchen in der neuen WHO Klassifikation nicht mehr auf.

* der Begriff „non-invasives Karzinom“ wurde von der ESGO/ESMO Consensuskonferenz abgelehnt

5. Operative Therapie

5.1 Allgemeines

Entscheidung:

- Aszitespunktion, Pleurapunktion
- LSK (bei unklarer Dignität und zweizeitigem Vorgehen oder im Einzelfall zur Einschätzung der Resektabilität)
- Histolog. Sicherung vor Chemotherapie oder Radikal-OP (bei LSK zu histolog. Sicherung: Trokar in Medianlinie anstreben)
Bei LSK ausreichend Tumormaterial für HRD-Testung resezieren
- Eingeschränkte Radikalität seitens AZ / Co-Morbidität?
- Länge des Längsschnitts (nie Querschnitt bei V. a. Ca)
- Bei FIGO IV: histol. Sicherung anstreben. Entscheidung zur OP oder neoadjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit der erwarteten Resektabilität (siehe Algorithmus)
- operative Entscheidung basiert auf der Berücksichtigung folgender Parameter: Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (aCCI) 0–3, Albumin > 3,5 g/dl und ECOG-Status 0–1. Wird eines dieser Parameter nicht erfüllt, Re-Evaluation bezüglich Behandlungsstrategie.

OP-Planung:

Immer durch „Ovarialkarzinom OP-Team“ und interdisziplinär, d.h. alle Pat. werden in der interdisziplinären prä-operativen Konferenz vorgestellt, der Algorithmus und die Bildgebung besprochen und dann eine Empfehlung ausgesprochen.

Aufklärung:

- Aufklärung / Vorbereitung gemäß ERAS Programm (s. Kasten)
- Post-OP Mobilisation
- Darm-OP (Wahrscheinlichkeit > 50 %) – Anus praeter (< 10 %)
- Anastomoseninsuffizienz – Revisionen – Peritonitis
- Blasenkatheter und Drainagen (so kurz wie möglich)
- Lymphozele, Lymphödeme
- Thrombose – Embolie (Pneumokompression für 72 h)
- Blutungen, Transfusionen / Reaktion
- Infektionen, Fertilität + Endokrinium (HRT)
- Sekundärheilung, Narbenhernien
- Perioperative Mortalität
- Post-OP Chemotherapie
- genetische Beratung und Testung (nach histologischer Sicherung)

Perioperatives Management bei multivisceraler Tumorchirurgie (Adhärenzmonitoring empfohlen!)

(KEM Konzept in Anlehnung an die Leitlinien der ERAS- Society zur Implementierung eines evidenzbasierten „enhanced recovery after surgery“ Konzepts in der Gynäko-Onkologie und die ESGO Leitlinien zur perioperativen Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom)

Prästationäre Evaluation und ggf. Intervention (Prähabilitation):

Die Empfehlung zur Prähabilitation wurde in beide o.g. Guidelines aufgenommen. Hier erscheint ein trimodaler Ansatz am vielversprechendsten: Ernährungsberatung, Bewegungs- und Physiotherapie sowie psycho-onkologische Intervention

1. **Ernährungsstatus:** Screening eines metabolischen Risikos z.B. mittels ESPEN Nutritional Risk Screening (NRS 2002®), Serumalbumin und wenn möglich zusätzlich Erhebung einer BIA Messung → Ernährungsberatung mit dem Ziel der Optimierung des Ernährungszustandes vor der OP, ggf. Einsatz von Trinknahrung.
2. **Evaluation der körperlichen Belastbarkeit:** individuelles aerobes Ausdauertraining sowie moderates Krafttraining, Atemtraining und präoperative Patientinnenedukation bezüglich postoperativer Mobilisationstechniken.
3. **Anämiediagnostik:** einschließlich Bestimmung von Ferritin und Transferrin → ggf. Ausgleich einer Eisenmangelanämie
4. **Psychoonkologische Unterstützung:** Stärkung der mentalen Gesundheit, ggf. sozial-pädagogische Unterstützung, falls Kinder involviert sind.
5. **Patientinnenedukation:** präoperative Aufklärung mit Erläuterung des zu erwartenden stationären und poststationären Verlaufs/Entlassungsmanagements unter Betonung der aktiven Rolle der Patientin. Optimalerweise Vorstellung einer unterstützenden Ansprechperson (Pelvic Care Nurse).

Stationäre Aufnahme am Vortag der Operation / OP-Vorbereitung:

- Aufklärung sowie Bereitsstellung von Blutkonserven (3 Erythrozytenkonzentrate)
- Interdisziplinäre Aufklärung (mit Chirurgie, Anästhesie, ggf. Stomatherapeut:in, ggf. Urologie)
- Kürzen der Haare im OP-Gebiet (keine Rasur)
- Thromboseprophylaxe 12 h präoperativ mit z.B. Innohep® 4.500 I.E. s.c.
- Am Abend vor OP Wunschkost, Essen bis 6 h vor OP, klare Getränke (Wasser, Tee) bis 2 h vor OP → prolongierte Nüchternheit unbedingt vermeiden!
- Carboloading: z.B. mit Nutricia pre OP® am Abend vor OP sowie 2 h präoperativ (Anmerkung: bei Diabetikern bisher keine Evidenz bezüglich Carboloading vorhanden).
- Darmvorbereitung: Klysma am Abend vor der OP sowie am Morgen des OP-Tages. Keine Indikation zur rein mechanischen, oralen Darmvorbereitung, falls i.E. Darmvorbereitung notwendig erscheint: MBP + single shot orale Antibiose am Vortag der OP erwägen
- Vermeidung sedierender Prämedikation (gemäß Empfehlung der DGAI)

Intraoperative Versorgung:

- Anlage pneumatischer Kompressionsschienen (bis 72 h post OP)
- Hypothermieprophylaxe: Konsequentes prä- und intraoperatives Wärmen der Patientin
- Single-shot-Antibiose (Cefuroxim/Metronidazol) 60 min vor Schnitt, Wiederholung nach Ablauf der doppelten Halbwertszeit. Keine routinemäßige Verlängerung der Antibiose postoperativ.
- PDK-basierte Schmerztherapie
- TIVA als Routineverfahren der ITN (geringeres Risiko einer PONV)
- intraoperativ 2-fach antiemetische Therapie plus 8 mg Dexamethason zur Ödemprophylaxe
- „Goal directed fluid therapy“ (intraoperatives Monitoring empfohlen: Euvoämie anstreben)
- Entfernen der Magensonde bei Extubation, sowie wenn immer möglich Extubation bei Operationsende
- < 5 cm ab ano Indikation zur AP-Anlage großzügig stellen
- Restriktive Drainageneinlage (möglichst nicht prophylaktisch):
 - o Therapeutische Drainageneinlage z.B. zur Entlastung von Pleuraergüssen oder Aszites
 - o Drainageneinlage in die Milzloge bei Splenektomie
 - o keine routinemäßige Drainageneinlage nach Lymphonodektomie
 - o bei Rektumanastomose

Postoperative Versorgung:

- Mobilisation: Mobilisation aus dem Bett innerhalb von 24 h postoperativ anstreben. Regelmäßige Mobilisation forcieren, täglich Physiotherapie (mindestens „all meals in chair“), Atemtraining.
- Ernährung: Am Abend der OP leichte Kost (z.B. Joghurt) bzw. Proteindrink anbieten. Unterstützen von eigenständiger Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme (Wunschkost, Ausnahme: Magen-/Dünndarmteilresektion). Keine routinemäßige Infusionstherapie.
- **Ileusprophylaxe:** Keine routinemäßige, medikamentöse Darmstimulation. Magnesium oral sowie Kaffee und Kaugummi anbieten. Konsequente Antiemese (CAVE: teils sedierende Nebenwirkung).
- Katheter: Strenge Indikation bei ZVK, Blasendauerkatheter und intravenösen Zugängen → Indikation täglich prüfen und Entfernung sobald möglich (ein liegender PDK alleine ist keine Indikation für einen intravenösen Zugang).
- Drainagen: bei Anastomose Entfernung der Drainage nach Defäkation; in Milzloge Entfernung, wenn Amylase/Lipase im Sekret < 100 U/ml
- Multimodales Schmerzkonzept: Überlappendes orales, möglichst opiatfreies Schmerzkonzept unter rascher Downregulation des PDK.
- konsequente Ulkusprophylaxe, täglich Anamnese bezüglich Übelkeit und Obstipation, (CAVE Nieren-/Leberinsuffizienz beachten)
- Thromboseprophylaxe: z.B. Innohep® 4.500 I.E. s.c. bis zum 30. postoperativen Tag, falls abgesehen von der Laparotomie keine Indikation zur Fortführung besteht.

5.2 Operative Therapie

5.2.1 (Vermeintlich) frühes Ovarialkarzinom/STIC

- Längsschnittlaparotomie ist Standard (bei alleinigem STIC erscheint auch ein laparoskopisches Staging vertretbar, bei intra-OP Auffälligkeiten Konversion auf LS-Lap)
- Hysterektomie mit Adnexektomie bds bei abgeschlossener Familienplanung
- Peritoneales Staging mit multiplen PEs aus Ober-, Mittel- und Unterbauch, Omentektomie und (Spül-) Zytologie
- Systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (nicht bei FIGO I low grade [expansilen] muzinösem oder low grade endometrioidem Karzinom oder alleinigem STIC)

Re-staging nach Zufallsbefund Ovarialkarzinom

- Terminierung sofort, bei Z.n. alleiniger Adnexextirpation; bei größeren Voreingriffen ggf. 6 Wochen abwarten.
- Eine Lymphonodektomie als Re-Staging ist nur dann indiziert, wenn deren Ergebnis Einfluss auf die Wahl der adjuvanten Therapie hat.
- Laparoskopie kann akzeptabel sein, wenn ein offenes Staging mittels LS-Laparotomie bereits erfolgte, z.B. bei post-OP Upgrading BOT → Ca (unabhängig vom Zugangsweg muss eine Tumorrupur vermieden werden)

Bedingungen für eine fertilitätserhaltende OP:

- Potenzieller Kinderwunsch (idealerweise < 40. Lj) und gesicherte Nachsorge
- Ggfs Vorstellung Reproduktionsmedizin vor geplanter OP
- Wichtig ist die Unterscheidung in die klassische fertilitätserhaltende Operation und partiell fertilitätserhaltende Behandlungen, bei denen eine Schwangerschaft mit reproduktionsmedizinischer Assistenz möglich ist.
- Eine Übersicht zu Optionen in Abhängigkeit von Tumortyp und Stadium zeigt die nachfolgende Tabelle: „+“ = Fertilitätserhaltende OP erscheint vertretbar; „?“ = Fertilitätserhaltende OP in Einzelfällen vertretbar, wobei diese Beurteilung durch eine teilweise sehr dünne/gar keine Datenlage generiert ist und somit keine klare Aussage getroffen werden kann. „-“ = Fertilitätserhaltendes Vorgehen wird nicht empfohlen

Stadium	BOT	LGE	MUC _{exp}	LGS	CC	HGS	HGE	MUC _{inf}	A-GCT	SLCT	Keim	SC
IA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
IB	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
IC1*	+	+	+	+	+	?	?	?	+	?	+	-
IC2*	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	-
IC3*	+	?	?	-	-	-	-	-	?	?	+	-
II-IV	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

* CAVE bei bilateralem Befund (sofern kein BOT oder Keimzelltumor); BOT: Borderline-Tumor, LGE: Low grade endometrioid, MUCexp: Mucinous expansile, LGS: Low grade serös; CC: Klarzeller; HGS: High grade serös; HGE: High grade endometrioid; MUCinf: Mucinous infiltrativ; A-GCT: Adulter Granulosazelltumor; SLCT: Sertoly-Leydig-Zelltumor – hier sehr eingeschränkte Datenlage, insbesondere zu G3; Keim: Keimzelltumoren; SC: Kleinzeller

5.2.2 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Die komplette Zytoreduktion (Tumorrest 0) ist der wichtigste prognostische Faktor beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Patientinnen sollten daher primär operiert werden, sofern eine vollständige Resektion bei akzeptabler zu erwartender Morbidität möglich erscheint. Eine Intervall-OP sollte bei negativer Einschätzung der Resektabilität oder bei fragiler erwogen werden.

Nach Eröffnung des Peritoneums zunächst:

- Exploration des Situs – inkl. Tumor- Metrik
- Entscheidung über Länge LS / Schnittführung
- Aszites (Volumen – Zytologie) oder Spülzytologie
- Histologie (Sicherung der Diagnose, ggf. Biobank)
- Abschätzung, ob Tumorrest 0 (bzw. ≤ 1 cm) erreichbar; wenn Einschätzung negativ, Zweit-Einschätzung intra-OP durch zweiten erfahrene(n) Operateur/In und ggf. Visceralchirurg/In und Festlegung der weiteren Therapieziele (s. Algorithmus, Kap. 2.1.)
- Wenn zytoreduktiver Eingriff: 1 g Tranexansäure i.v. bei OP-Beginn unter Beachtung möglicher Kontraindikationen

Operation, wenn Tumorresektion auf ≤ 1 cm nicht erreichbar ist:

Ziel ist es, diese Pat. prä-OP zu identifizieren und die operative Morbidität zu vermeiden; z.B. bei diffuser Karzinose > 1 cm Dicke auf der Dünndarmserosa, oder multiplen parenchymatösen Leber- /Lungenmetastasen, oder wenn AZ / Alter der Patientin eine radikale OP verbieten.

→ immer intra-OP Zweitmeinung durch erfahrenen Operateur/In, wenn die Konstellation nicht schon in der prä-OP Konferenz „geklärt“ werden konnte

- wenn mit vertretbarem Aufwand möglich: Resektion Ovarialtumor (Histo/HRD)
- Resektion Netz / Darm-einengende Tumore
- **OP limitieren - Belastung minimieren**
- genaue Dokumentation für evtl. Intervall-OP
- Re-Evaluation nach 3 Zyklen Chemotherapie bezüglich Operabilität

Operation, wenn Tumorresektion auf ≤ 1 cm erreichbar scheint

(gilt nicht bei muzinösen Tumoren, da Abbruch, wenn keine Komplettresektion erreichbar ist):

- Resektion Ovarialtumor (Histologie, ggf. Schnellschnitt, Biobank)
- Resektion des Peritoneums der paracolicen Rinnen und Mobilisierung der Kolonflexuren sowie infracoliche Omentektomie, ab FIGO IIIB unter Mitnahme des Lig. gastrocolicum (= infragastral); dabei Eröffnung der Bursa omentalis und Inspektion Omentum minus, Lig. hepatoduodenale und des Retroperitoneums im Oberbauch (2. Entscheidung über Operabilität)
- Resektion Lig. falciforme und Zugang zum Zwerchfell
- TE oder Resektion Peritoneum Zwerchfell (“stripping” oder “full thickness”)
- Bei ausgedehntem Pleuraerguß, V.a. Pleurakarzinose oder mediastinale LK Eröffnung Pleurahöhle zur Evaluation und ggfs Resektion
- Retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken und en bloc- Resektionen (Peritoneum + HE + Adnexen –ggf. mit Rektosigmoidresektion kombinieren)
- Appendektomie (wenn auffällig bzw. bei non seröser Histologie zur DD)
- Darstellen des Retroperitoneums (Spalten des Peritoneums über der Radix mesenterii) und Evaluation der pelvinen und para-aortalen LK bis zur V. renalis sinistra und Resektion palpatorisch / inspektorisch auffälliger LK, die Metastasen mit einer Größe von 1 cm oder mehr erwarten lassen.

- Die Primär-OP auf einen Tumorrest 1-10 mm ist prognostisch relevant. Alternativ kann hier auch ein neoadjuvantes Konzept angedacht werden, wobei bei einer Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie nie vorhergesagt werden kann, ob diese dann erfolgreich im Sinne einer Komplettresektion sein wird. Zu beachten ist, dass insbesondere bei residualem Tumorrest ein zeitnaher Beginn einer Chemotherapie essentieller Bestandteil des Behandlungskonzeptes ist. Daher muss dann individuell zwischen operativer Radikalität und Komplikationsrisiko (und damit verbundener verzögerter Beginn einer Chemotherapie abgewogen werden). Vermieden sollten hier Prozeduren mit einem erhöhten zusätzlichen Komplikationsrisiko, wie Eingriffe mit > 1 Anastomose, Hemihepatektomie, Pankreasteilresektion oder vergleichbares.

OP Erweiterungen, die i.d.R. nur dann zum Einsatz kommen, wenn eine komplette Tumorresektion erreichbar ist (makroskopisch Tumorrest = 0), oder eine gesonderte Indikation besteht (z.B. drohender Ileus, Ureterstau etc.):

- > 1 Darmresektion / Bauchdecken- / Harntrakt-OP / Pankreasteilresektion / Leberresektion
- Resektion extraperitonealer Tumoren (z.B. Mediastinum/Kardiophrene LK, Pleura o.a.)
- Pelvine und/oder para-aortale LNE, wenn ein invasives Karzinom vorliegt und auffällige Lymphknoten (Bildgebung u/o intraoperative retroperitoneale Evaluation) vorhanden sind – keine systematische LNE bei unauffälligen LK und Stadium FIGO III/IV; je nach Histo-Typ besteht weiterhin die Indikation zur systematischen pelvinen + para-aortalen LNE beim vermeintlich frühen Ovarialkarzinom als Staging-OP (high-grade Tumoren und low grade seröses Ovarialkarzinom).

Wenn keine komplette Resektion erreicht wurde, ist immer eine intra-OP Zweitmeinung durch einen zweiten erfahrenen Operateur einzuholen (Gyn.Onkologe +/- Visceralchirurg) und die Gründe für einen Tumorrest > 0 cm sind zu dokumentieren!

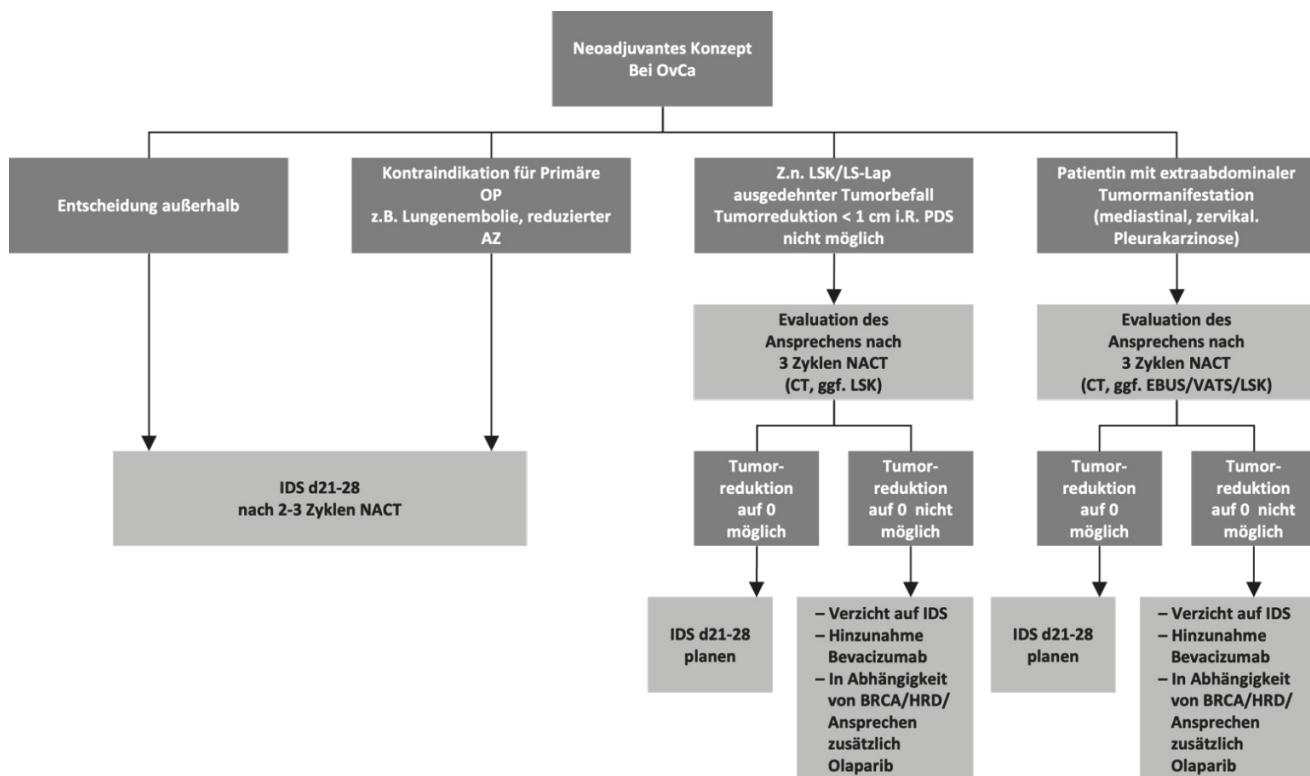
5.3 Operative Therapie – Sonderfälle

Laparoskopisch oder vom Querschnitt anoperiertes Ovarialkarzinom:

- OP zügig terminieren (keine Hast, nach Histologie und Vorbereitung)
- OP sofort oder nach 6 Wochen oder nach i.d.R. 3 Zyklen Chemotherapie – abhängig vom Ausmaß der Vor-OP, dem Histo-Typ und (vermutetem) Stadium

Intervall-OP nach neoadjuvanter Chemotherapie:

- OP i.d.R. nach 3 Zyklen Chemotherapie (letzter Zyklus prä-OP ohne Bevacizumab) und fehlender Progression, eine spätere Operation ist eine absolute Ausnahme. Regionen, in denen zuvor Tumor beschrieben wurde, werden alle evaluiert. Die Intervall-OP wird 3-4 Wochen nach der Chemotherapie durchgeführt (wenn sich die Blutwerte bis dahin erholt haben). Eine Fortsetzung der Therapie ist i.d.R. ab 3 Wochen nach OP möglich.



Außerhalb trotz Längsschnitt nicht komplett operiertes Ovarialkarzinom:

Einzelfallentscheid (OP-Bericht, Rücksprache Operateur)

- entweder: OP so schnell wie möglich (s.o.)
- oder: Intervall-OP nach z.B. 3 Therapiezyklen
- oder: keine weitere Operation

s-BOT mit invasiven Implants, jetzt als low-grade seröses Karzinom klassifiziert:

- OP wie beim BOT, d.h. Exploration der Lymphknoten und „nur“ Entfernung von klinisch auffälligen LK; keine systematische LNE als Staging Standard

Als BOT mit entsprechendem Staging operiert, dann aber in der Histo als invasives FIGO I Ovarialkarzinom klassifiziert

- Keine automatische Re-OP zur LNE. Einzelfalldiskussion bei pN1 Risiko > 5%
 - Am häufigsten ist das upstaging von BOT auf LGSOC (Risiko > 5%)
- LNE nur bei Einfluss des pN Status auf die Wahl der systemischen Therapie (z.B. Kombinationstherapie anstatt Monotherapie, Hinzunahme von Bevacizumab oder PARPi)

Prophylaktische Operation (z.B. bei BRCA Mutationsnachweis):

- Nach abgeschlossener Familienplanung oder nach Kryokonservierung (→ Fertiprotect)
- i.d.R. LSK mit Zytologie, Inspektion des gesamten Abdomens und bilateraler Salpingo-Oophorektomie; HE bei Zusatzindikation bzw. kann auch bei BRCA-1-Mutation angeboten werden
 - Info an Pathologie: vollständige Aufarbeitung nach SEE-FIM Protokoll
 - Zur alleinigen Salpingektomie gibt es bisher keine ausreichenden Daten bzgl. onkologischer Sicherheit
 - TUBA-WISP II Studie anbieten (Präferenzstudie Adnexektomie versus Salpingektomie)

5.4 Operative Therapie – Dokumentation

Krankenblatt:	Art und Prozeduren der OP, Operateure, bes. Anordnung (z.B. Darm, Gerinnung), (Be-) Zeichnung der Drainagen, OP-Bogen (Tumorregister und QS), Dokumentation
OP-Bericht:	Intra- und post-OP Situs (inkl. Metrik, Peritonealkarzinose, Aszites, Lymphknoten, Darm- / Meso-Befall), Blutverlust, Antibiose • Lokalisation und Metrik Tumorrest, ggf. Gründe für Tumorrest
Pathologie:	Histologischer Typ und Grading, sowie HRD (z.B. BRCA classifier oder Myriad® Test. bei Pat., bei denen eine Therapiekonsequenz daraus abzuleiten ist: BRCA wild type, FIGO III/IV, high-grade). STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) Läsionen der Tube sind gesondert zu erwähnen. Die Metrik von LK und Peritonealmetastasen wird angegeben. Borderline Tumoren, Keimzell- und Keimstrang-Stroma Tumoren sind gesondert auszuweisen, bei seltene Histologien i.d.R. Zweitbefundung; bei low grade endometrioiden Tumoren tumorbiologischen Prognosefaktoren inkl. MMR analog zum Korpuserkarzinom (s. dort); bei low-grade serösen Tumoren ggf. BRAF/KRAS Analyse; bei muzinösen Tumoren IHC Marker zur Differenzierung von GI/hepatobiliären Tumoren (SMAD4, CK7, CK20, E-cadherin, N-cadherin) und bei klarzelligen Tumoren ggf. zusätzliche IHC (HNF-1b, WT-1, p53)
jetzt:	post-OP FIGO-Stadium und pTNM-Stadium Diagnosedatum = OP-Datum intra-OP + Histologie = endgültiges Stadium Bei Einverständnis nach Aufklärung und Risikoberatung muss jeder Patientin eine BRCA (+Panel) Testung angeboten werden. Neben der familiären Bedeutung ist er auch prädiktiv für den Einsatz von PARP-Inhibitoren.

6. Systemtherapie

6.1 Allgemeines

- Aufklärung / Therapieplanung unter Einbeziehen der Angehörigen (wenn möglich und wenn von Patientin gewünscht)
- Therapieziele definieren (kurativ – palliativ, Symptomkontrolle, Tumorkontrolle [keine Progression], Lebensverlängerung, Heilung)
- Therapieablauf und -dauer besprechen, Monitoring bei Erhaltungstherapie
- Wirkmechanismen (-prinzip) und erwartete und relevante Nebenwirkungen erklären
- Überwachung (Sicherheit!) und Gegenmaßnahmen planen
z.B. Alopecie – Kühlhaube, Rückenrezept, Myelosuppression – Laborkontrolle / Antibiose / G-CSF, Emesis / Nausea – Antiemetika, PNP - Kühlmaßnahmen
- Alternative Therapien ansprechen
- Einfluss auf soziales / berufliches Umfeld und Familie ansprechen

- Angebot zur Unterstützung durch „Schwere Last von kleinen Schultern nehmen“, wenn noch Minderjährige mitbetroffen sind
- Immer: Genetische Beratung und ggf. Testung (siehe Anhang „Beratung bei familiärem Karzinomrisiko“)
- Nachsorgeplanung besprechen (→ i. d. R. beim FA)
- Wenn möglich, Unterlagen / Skizzen / Info-Material mitgeben
- Wenn möglich, immer in zertifizierte Studien einschließen
- Immer: Meldungen an med. Dokumentation / Tumorregister
- Immer: Aufklärung dokumentieren

Therapiewahl – Definitionen:

Keine adjuvante Therapie (aber Nachsorge):

- FIGO I A low grade serös / endometrioid G1/2 (low grade) oder FIGO IA-IC1 muzinös expansil
 - nach adäquatem operativem Staging
 - nach Aufklärung über theoretisch möglichen, aber sehr kleinen Benefit durch adjuvante Chemotherapie (statistisch kaum messbar)
- Alle Borderline Tumoren (inkl. BOT des Ovars mit invasiven Implants, die nach aktueller WHO Klassifikation als low grade seröse OC klassifiziert sind)
- STIC: bisher keine prospektiven Daten, retrospektive Analysen suggerieren einen potentiellen Benefit: Einzelfalldiskussion 6 x Carboplatin mono

Limitierte Daten → adjuvanten Therapie individuell diskutieren:

- Klarzelliges Karzinom FIGO IA-IC1
- Low grade endometrioides Karzinom (G1/2) FIGO IB-IC3
- Low grade seröses Karzinom FIGO IB-IC3
- Muzinöses Karzinom FIGO IC2-IC3 mit expansilem Wachstumsmuster

Adjuvante Therapie indiziert:

- Alle FIGO I high-grade Karzinome (Ausnahme Klarzeller s.oben)

Primärtherapie:

- FIGO II und höher
 - post-OP (Standard)
 - prä-OP (sog. „neoadjuvante Therapie“)

2nd-line Therapie (auch 3rd-line usw.)

Zweittherapie bei Pat., mit Rezidiv oder auch bei Pat., die zu keinem Zeitpunkt tumorfrei waren (wird manchmal unscharf vom Begriff „Rezidivtherapie“ getrennt)

- z.B. Platin-haltige „Re-Induktionstherapie“
= erneute Platintherapie nach primärem Ansprechen auf Platin
- z.B. non-Platintherapie

Erhaltungstherapie

Nach Erreichen einer Remission, zur Erhaltung derselben oder als Fortsetzung der Primärtherapie bei NED

Vorbereitung Systemtherapie:

- Dokumentation der Indikation / Aufklärung
- Information Einweiser / betreuender Arzt
- Dokumentation Therapieprotokoll
 - Therapiedauer / Zyklenzahl (Plan mitgeben)
 - Medikament (inkl. Supportiva) / Dosis / Applikation
 - Zwischenuntersuchungen festlegen
- Dokumentation Ausgangsbefund
 - Immer: AZ, Größe und Gewicht, Blutdruck, CA 125 (wenn erhöht, auch als Verlaufskontrolle), Diff.-BB, Nieren- und Leberwerte
 - Gynäkologische Untersuchung post-OP
 - Gynäkologischer Ultraschall (inkl. Nieren)
 - Im Verlauf: BRCA und HRD Ergebnis
 - Bei messbarem Tumor oder OP außerhalb: Bildgebung (Metrik/Untersuchungsmethode)
z.B.: CT, MRT, US, Röntgen
 - (Wdh. n. 3 Zyklen zur Responsebeurteilung)
 - Ggf. Lebensqualitätsmessung (in Studienprotokollen)
- Anmeldung in med. Dokumentation/ZAT

Durchführung:

- Nach Protokoll/Chemotherapieordner = Standard
 - i. d. R. ambulant → Zentrum für Ambulante Therapie der Gyn. Onkologie (ZAT)

6.2 Systemtherapie – Erstdiagnose

Grundsatz: wenn möglich, Patientin in Studien aufnehmen!

Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO I:

- 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 alle 3 Wochen
oder, je nach Risikoeinschätzung und Pat. Wunsch:
- (3-) 6 Zyklen Carboplatin – Paclitaxel (TC) iv; q21

Erstlinien Chemotherapie FIGO II-IV (prä- oder post-OP):

- Aktuelles AGO-OVAR Protokoll: AGO-OVAR 28, AGO-OVAR 29/DESTINY-OVARIAN-01
oder bei:
- FIGO III-IV high grade Tumor mit BRCA Mut. oder Homologer Reparatur Defizienz (HRD)
 - 6 Zyklen Carboplatin-Paclitaxel (TC) + Bevacizumab 15 mg/kg ab Zyklus 2 bzw. ab Zyklus 4 oder 5
bei neoadjuvanter Therapie und als Erhaltungstherapie weiter für insgesamt 15 Monate; PARPi
(Olaparib 2 x 300 mg / d) beginnend nach der Chemotherapie und dann für 2 Jahre
 - oder:
 - 6 Zyklen TC wie oben aber ohne Bevacizumab gefolgt von PARPi (Olaparib 2 x 300 mg/d (nur bei
BRCA Mutation); Niraparib 200 oder 300 mg/d, Dosierung s. Chemotherapiestandard; Rucaparib
2 x 600 mg)
- FIGO III-IV high grade Tumor ohne BRCA Mutation oder Homologer Reparatur Defizienz (HRD), d.h.
HRD negative bzw. HR profizient
 - 6 Zyklen Carboplatin-Paclitaxel (TC) + Bevacizumab 15 mg/kg ab Zyklus 2 bzw. ab Zyklus 4 oder 5
bei neoadjuvanter Therapie und als Erhaltungstherapie weiter für insgesamt 15 Monate (nicht
zugelassen bei FIGO IIIA nach alter Klassifikation (1998)
 - oder:

- 6 Zyklen TC ohne Bevacizumab gefolgt von PARPi (Niraparib 200 oder 300 mg/d, Dosierung s. Chemotherapiestandard) oder Rucaparib 2 x 600 mg)
- Bei Kontraindikation gegen Standardtherapie im Stadium FIGO III (B) – IV oder Stadium FIGO II-IIIa:
 - 6 Zyklen TC, AUC 5 / 175 mg/m² über 3h iv, alle 3 Wochen, oder
 - 6 Zyklen Carboplatin Monotherapie (nur **bei KI gegen Kombitherapie**) ggf. gefolgt von PARPi bei FIGO III/IV (Indikation s. oben)
- (Bei neoadjuvanten Konzept optionale Alternative dosisintensives wöchentliches Paclitaxel 80 mg/m² + Carboplatin AUC 5 q3w + Bevacizumab 7,5 mg/kg q3w (nach ICON8B) – CAVE: non-Standard Dosis Bevacizumab; keine Daten, wenn zusätzliche PARPi-Therapie angestrebt ist -> Präferierte Option bei HRp? Die Vollpublikation ist noch ausstehend.)

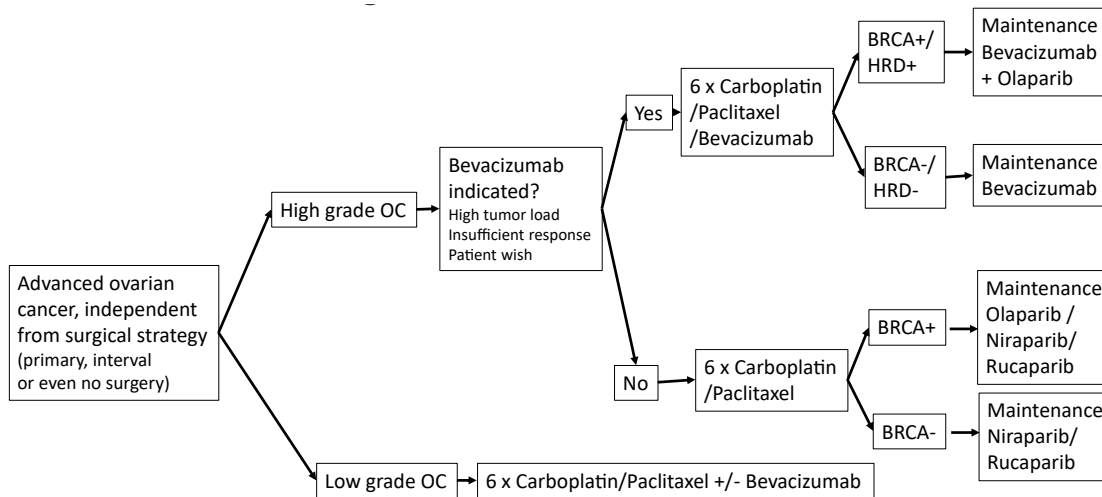
Erhaltungstherapie:

Während einer Erhaltungstherapie ist auch ein entsprechendes Therapiemonitoring durchzuführen. Dies beinhaltet die 3 monatliche gynäkologische/klinische Untersuchung, CA125 alle 3 Monate und CT/MRT alle 6-12 Monate.

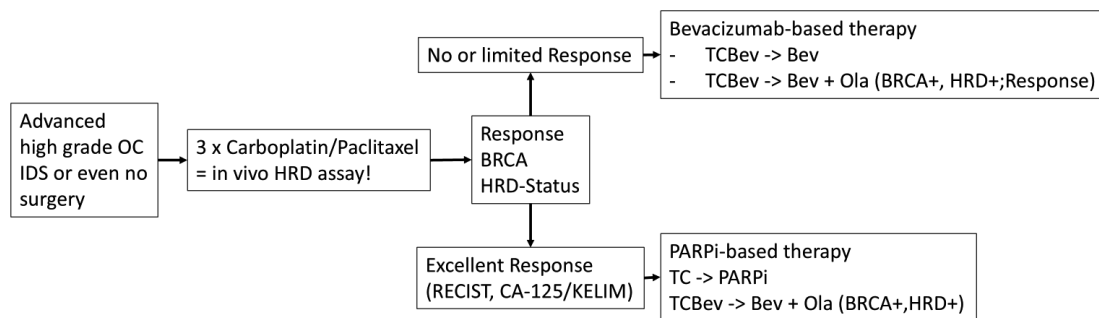
- Bevacizumab nach Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab (1st oder 2nd line)
- Bevacizumab nach Platinkombination mit Bevacizumab (2nd line)
- Olaparib Tabletten 2 x 300 mg/d nach platinhaltiger 1st line Therapie bei BRCA-Mutation nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie bei high-grade serösem/endometrioiden Karzinom.
- Olaparib Tabletten 2 x 300 mg/d in Kombination mit Bevacizumab nach platinhaltiger 1st line Therapie bei BRCA-Mutation und/oder HRD+ nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie bei high-grade serösem/endometrioiden Karzinom.
- Olaparib Tabletten 2 x 300 mg/d nach platinhaltiger Rezidivtherapie nach Ansprechen bei high-grade serösem/endometrioiden Karzinom.
- Niraparib Tabletten 1 x 200 oder 300 mg/d nach Ansprechen auf einen platinhaltiger Erst – oder Rezidivtherapie bei high-grade serösem/endometrioiden Karzinom (200 mg bei hohem Myelosuppressionsrisiko, wie z.B. Gewicht < 77 kg, Thrombozyten < 150 Tsd., anamn. höhergradige Myelosuppression oder individueller Einschätzung)
- Rucaparib Tabletten 2 x 600 mg/d nach Ansprechen auf einen platinhaltiger Erst – oder Rezidivtherapie bei high-grade serösem/endometrioiden Karzinom
- Individuell: Endokrine Therapie (z.B. Aromatasehemmer) bei low grade serösen Tumoren
- CAVE: z.B. klarzellige Karzinome sind zwar per Definition high grade Karzinome, diese waren allerdings in den relevanten Zulassungsstudien nicht inkludiert und es gibt auch keine biologische Rationale, diese Tumoren mit einem PARPi zu behandeln → Bevacizumab einsetzen

Algorithmus Therapiewahl Erstlinientherapie

KEM – algorithm advanced ovarian cancer



Strategy Advanced Ovarian Cancer – special considerations in patients with IDS



7. Nachsorge bzw. Therapiemonitoring

Alle Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, insbesondere bei high grade Histologie, sollten nach Ende der Chemotherapie eine Erhaltungstherapie bekommen. In Abhängigkeit der indizierten Medikation dauert die Erhaltungstherapie zwischen 12–36 Monate. Insbesondere PARP-Inhibitoren sollten in der Primärtherapie nicht länger gegeben werden (also Olaparib und Rucaparib für 2 Jahre und Niraparib für 3 Jahre). Da diese Medikamente z.T. erhebliche Nebenwirkungen verursachen können, ist ein Therapiemonitoring notwendig (siehe 6.2 Erhaltungstherapie). Nach Ende der Erhaltungstherapie findet die Nachsorge präferentiell beim niedergelassenen Facharzt gemäß dem Essener Nachsorge-Plan (s. Anhang) quartalsweise statt. Neben der Anamnese und gynäkologischen Untersuchung enthält die Nachsorge regelmäßige Ultraschallkontrollen, inkl orientierende Oberbauchsonographie. Weitergehende apparative Diagnostik ist bei Symptomen indiziert, oder bei der Frage, ob eine erneute operative Therapie indiziert sei (Thorax und Abdomen CT). CA 125 wird zur Therapiekontrolle, oder zur Abklärung unklarer Befunde abgenommen. Ausnahmen davon können durch Studienprotokolle definiert sein (dann immer Info an und Absprache mit FA).

8. Rezidivtherapie

8.1 Allgemeines

Das Ovarialkarzinomrezidiv ist bisher leider noch nicht heilbar. Es werden aber in den letzten Jahren zunehmend Verläufe beobachtet, bei denen über Jahre eine Kontrolle des Tumors, bei recht guter Lebensqualität, gelingt. Hierzu haben bessere und neue Therapieoptionen, eine höhere Therapiequalität und bessere Begleittherapien beigetragen. Einen signifikanten Effekt auf die Lebensqualität und Lebensdauer hat auch eine bessere palliativmedizinische Versorgung. Daher sollte ab dem Zeitpunkt eines vermutlich schwierig zu behandelndem Rezidiv eine Kontaktaufnahme mit einem palliativmedizinischen Netzwerk hergestellt werden. Eine entsprechende Mitbetreuung kann dann Symptomorientiert und an den individuellen Verlauf und die persönliche Versorgungssituation angepasst erfolgen. Die früher übliche binäre Einteilung der Rezidive allein nach dem Kalender in sogenannte „Platin-sensible“ und „Platin-resistente“ Rezidive mit einem cut-off zwischen beiden Gruppen bei 6 Monaten platinfreier Zeit ist obsolet. Für die Therapiewahl beim Rezidiv werden heutzutage mehrere Faktoren in den Entscheidungsprozess einbezogen (siehe KEM Therapiealgorithmus).

So entstehen im Wesentlichen drei Therapieansätze:

- Pat., für die eine Standardtherapie nicht gewollt oder nicht zumutbar erscheint; z.B. aufgrund von Morbidität.
- Pat., für die eine (erneute) Platintherapie keine Option ist; z.B. aufgrund schwerer Allergie / Co-Morbidität, oder fehlender bzw. sehr geringer Wahrscheinlichkeit für einen Benefit bei erneuter Platinexposition: Nach schlechtem Ansprechen und symptomatischem Progress während oder „kurz“ nach der vorherigen Platintherapie (innerhalb von wenigen Wochen).
- Pat., für die eine (erneute) Platintherapie eine gute Option darstellt.

Faktoren für die weitere Selektion der Therapie:

- Therapie-freies Intervall (TFI) bezogen auf sowohl Platin (dann suffix „p“), als auch auf alle anderen Vortherapien (non-Platin, sog. Biologicals, etc.)
 - Das TFI wird ab dem letzten Zyklus der jeweiligen Therapieapplikation und bis zur Diagnose des Rezidivs gerechnet
 - Die Art und Frequenz der follow-up bzw. Rezidivdiagnostik sollte berücksichtigt werden, da bei gleichem TFI ein „reines Tumormarker-Rezidiv“ eine andere Bedeutung hat als ein symptomatisches Rezidiv
- Symptomatik – und damit einhergehend der sog. „Remissionsdruck“
- Art der Vortherapie – und damit die Frage nach Therapieeinschränkungen bei Substanzen, die aufgrund der Zulassung nur einmal gegeben werden können
- Anzahl der Vortherapien – mit steigender Zahl der Linien wird die Evidenz geringer und die Bedeutung der vormals sog. Platinsensibilität nimmt ab
- Histo-Typ – wobei spezifische Therapien nur bedingt etabliert sind und lediglich Aussagen zur Ansprechwahrscheinlichkeit abgeleitet werden können
- Potenzielle Prädiktoren – z.B. BRCA Mutationsstatus, FRα, HRD, MMR, Her2/neu
- Tumorlast und vorherige OP-Ergebnis bzw. eventuell operative Optionen
- Nebenwirkungserfahrung und Präferenz der Patientin

8.2 Rezidivtherapie – Operation

Für die Rezidiv-OP konnte im Rahmen der DESKTOP III Studie ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden Pat. nach dem AGO-Score selektiert (guter AZ, kein/wenig Ascites und initial Komplettresektion bei Erst-OP). Darüberhinaus sind weitere Bedingungen für eine Rezidiv-OP:

- Guter AZ / Pat.-Wunsch (Komplikationen bei Rezidiv-OP!)
- Kein V. a. diffuse viscerale Peritonealkarzinose (z.B. Aszites < 500 ml!)
- **Komplette Tumorresektion erscheint möglich (in der Bildgebung keine nicht-resektablen Metastasen)**
- TFIp nach Vortherapie > 6 Monate
- Ein positiver AGO Score unterstützt die klinische Entscheidung zur OP
 - Bei negativem AGO Score eher keine OP!

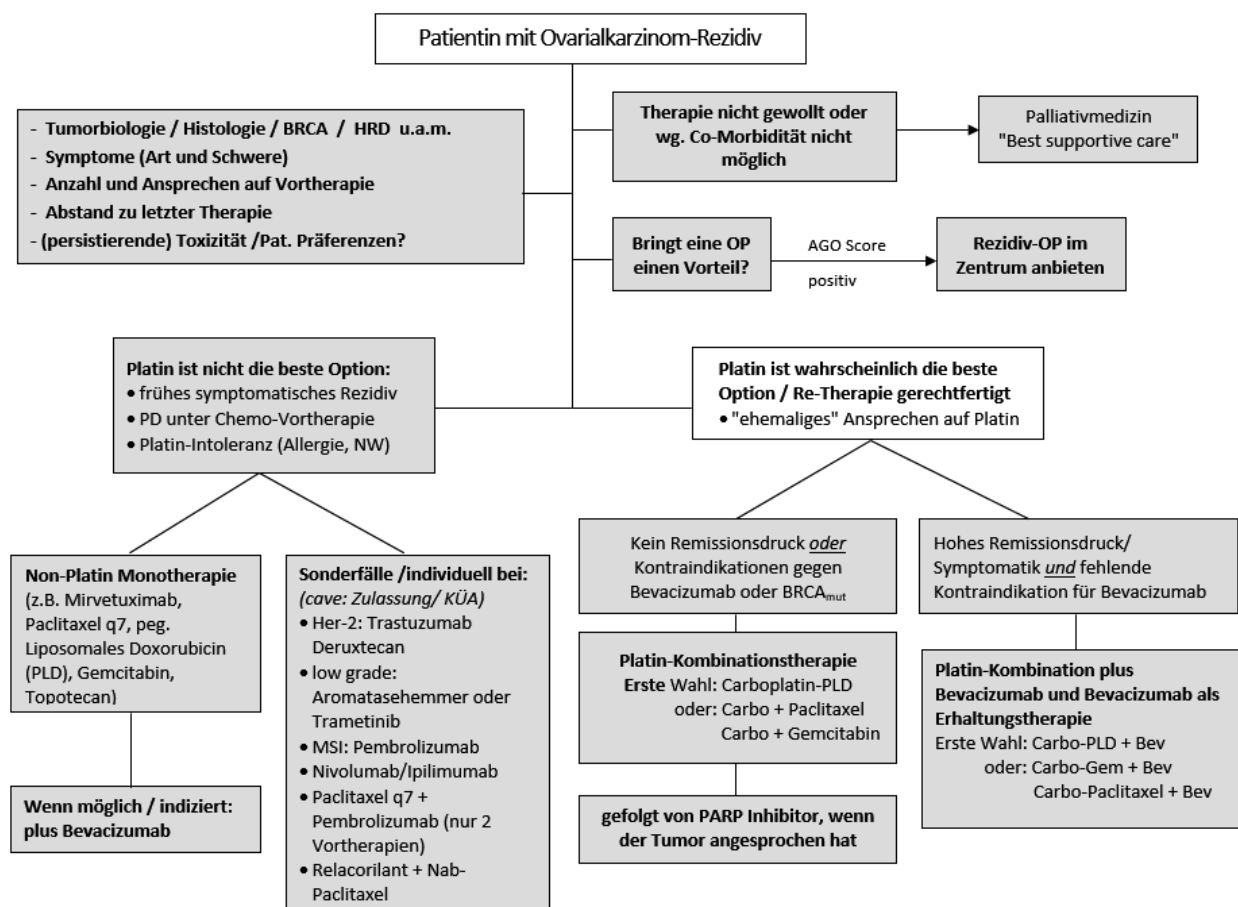
Ausnahmen:

- Palliativoperation nach Versagen konservativer Maßnahmen
- Rezidiv / Progress / Tumor-Persistenz nach vermutlich insuffizienter Primär-OP (selten, Einzelfallentscheidung)

OP-Vorbereitung s. Primär-OP, aber mit DJ Einlage in Abhängigkeit der Vor-OP, z.B. LNE, Beckendeperitonealisierung, Sigma/Rektum-Resektion (Urologie-Konsil)

Im Gegensatz zur Primär-OP immer Abbruch, wenn keine Komplettresektion erreichbar ist (kein Benefit zu erwarten bei Tumorrest > 0)

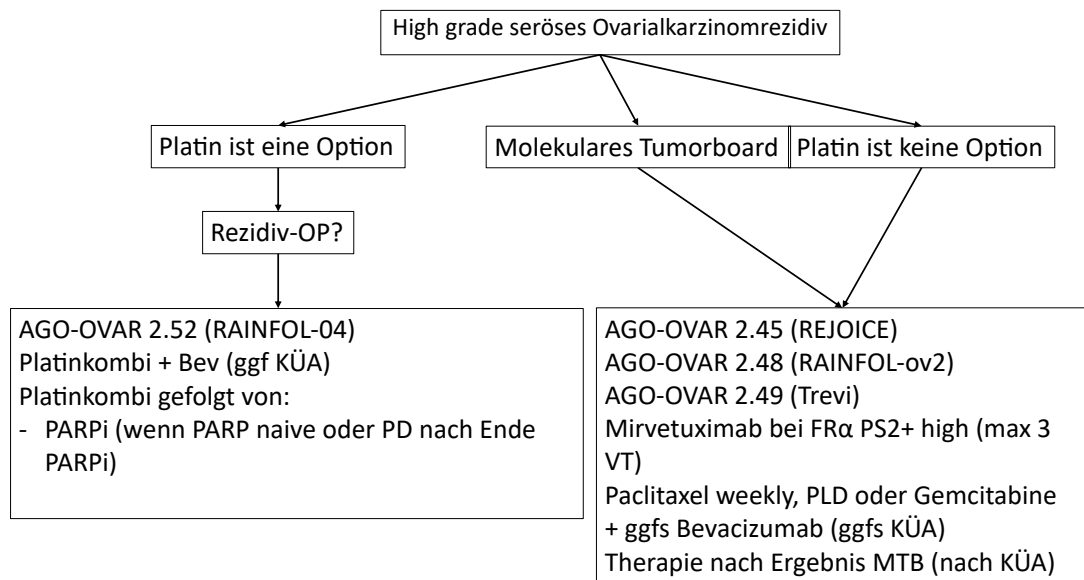
KEM Therapiealgorithmus Ovarialkarzinomrezidiv



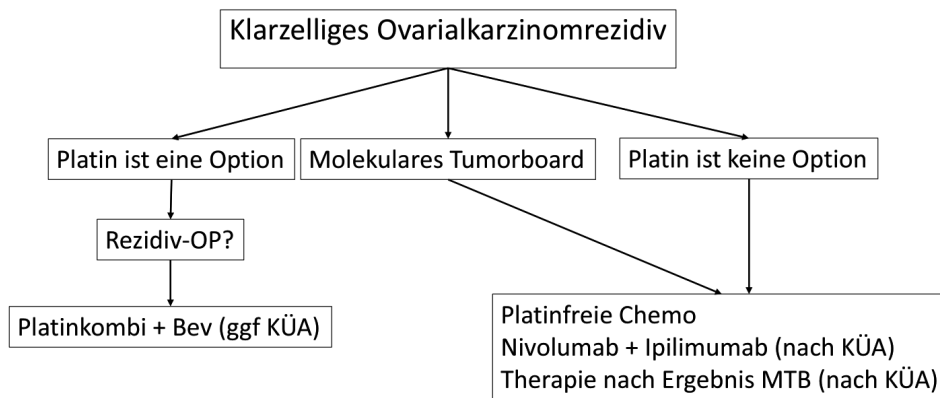
8.3 Rezidivtherapie – Systemtherapie

- Therapieziel: je nach Ausgangssituation stehen die Palliation (Symptomkontrolle), die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, oder die Lebensverlängerung im Vordergrund. Keine Therapie von Tumormarkern!
- Therapiewille: Balance zwischen Therapielast und Benefit / Erwartung eruieren und diskutieren
- Netzwerk mit Familie, Freunden, Palliativdienste etc. aufbauen (helfen) und optimale supportive Therapien organisieren
- Ernährungsberatung und weitere naturheilkundliche Angebote machen
- Therapiewahl interdisziplinär im Tumorbord diskutieren:
 - Rezidivoperation gefolgt von einer Systemtherapie oder Systemtherapie? (Bedingung für eine Rezidivoperation s.o.)
 - Wenn noch nicht erfolgt: genetische Beratung und BRCA-Testung
 - Molekulares Tumorboard anstreben inkl. IHC möglicher Targets (z.B. FR α , HER2neu,) → s. auch Kap.8.4.
 - *und immer*: best supportive care / Anbindung Palliativmedizin
- **individuelle Therapieregime bei eingeschränkter Tolerabilität (Komorbidität)**
 - Je nach Morbidität weitere Disziplinen einbeziehen (z.B. Geriatrie, etc.)
 - Ggf. Monotherapien mit Carboplatin AUC 5 oder AUC 1,5-2 weekly
 - Ggf. non-Platintherapien, endokrine Therapien (z.B. Aromatasehemmer [AI] oder Tamoxifen), oder best supportive care (max. Symptomkontrolle)
- **Therapie bei Pat., für die Platin keine gute Option ist:**
 - Systemtherapie gemäß aktuellem AGO-Protokoll, z.B. AGO-OVAR 2.45 (ENGOT-ov77; REJOICE; Prüfsubstanz DS-6000), AGO-OVAR 2.48 (ENGOT-ov86, RAINFOL-ov2: Prüfsubstanz RINA-S), AGO-OVAR 2.51 (Behold Ovarian 01), AGO-OVAR 2.49 (TREVI)
 - Option der Teilnahme an laufender Phase I-Studie prüfen
 - Folatrezeptor alpha Testung, wenn PS2+ scoring FR α high (CAVE: Testung muss mit validiertem Assay erfolgen): Therapie mit Mirvetuximab Soravtansin bei high-grade serösem Karzinom und max. 3 Vortherapien
 - Monotherapie mit z. B. peg.-liposomales Doxorubicin (PLD), oder Paclitaxel (Tax) weekly, oder Gemcitabine (Gem); bei Bevacizumab naiver Pat. PLD bzw. Tax kombiniert mit Bevacizumab (in dieser Indikation derzeit bis zur Drittlinientherapie zugelassen);
 - Erwartete baldige Optionen (Cave Verfügbarkeit bzw. KÜA):
 - Nab-Paclitaxel + Relacorilant
 - Pembrolizumab + Paclitaxel weekly (+/- Bevacizumab)
 - Trastuzumab Deruxtecan bei Her-neu 3+ (ASCO/CAP Her-2 scoring für Magenkarzinom)
 - oder (*i.d.R. erst ab 4th line*) Treosulfan oder anderer Monotherapien (z.B. Topotecan, Etoposid oder non-Chemo im individuellen Heilversuch)
 - oder Immuntherapie z.B. PD-1/PD-L1 Inhibitor (bei MSI-high, ggfs auch bei hoher PDL-1 Expression/TMB) oder Kombination mit Nivolumab/Ipilimumab
 - Tumorsequenzierung anstreben: Zielgerichtete Therapie möglich? → s. Kap. 8.4, (**molekulares Tumorboard**)
- **Therapie bei Pat., für die Platin eine gute Option darstellt:**
 - Systemtherapie gemäß aktuellem AGO Protokoll: z.B. AGO-OVAR 2.52 / RAINFOL-04
- **Bei Pat. mit Bevacizumab (Bev) Vortherapie und Pat. ohne Bev Vortherapie aber Kontraindikationen gegen Bev (z.B. Subileus):**

- Carboplatin-peg.-lip. Doxorubicin (Carbo-PLD – erste Wahl)
- oder andere Platinkombinationen (Carbo-Gem, TC)
- oder Carboplatin Monotherapie (bei KI gegen Kombinationstherapie)
- **bei high grade Histo-Typ und Ansprechen auf die Platintherapie (CR/PR/(NED)):** Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren (Niraparib, Olaparib, Rucaparib) nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie (insbesondere bei PARP-naiven Patientinnen)
- **Bei Pat. ohne Bevacizumab Vortherapie bzw. nach Bevacizumab Vortherapie Kostenübernahmeerklärung und Remissionsdruck wie z.B. bei symptomatischem Ascites, Pleuraerguss etc.**
 - Carboplatin-PLD (1. Wahl) oder Carboplatin-Gemcitabine (Carbo-Gem) oder Carboplatin-Paclitaxel (TC) jeweils in Kombination mit Bevacizumab und gefolgt von einer Bevacizumab Erhaltungstherapie (cave: keine Gabe bei Subileus/Ileus wegen Perforationsgefahr)
- **Bei Pat. ohne Bevacizumab Vortherapie und fehlendem Remissionsdruck: individuelle Entscheidung:**
 - PARPi eher bei hoher Chance für ein Ansprechen
- **Erhaltungstherapien beim Rezidiv:**
 - **Bevacizumab oder PARPi** je nach Vortherapie und Zulassung
- **Progression unter PARP-Inhibitor:**
 - Bei erneutem Ansprechen auf platinbasierte Therapie Re-Induktion mit PARP-i erwägen insbesondere bei langanhaltender Remission bei vorheriger PARP-Therapie (OREO-Kriterien)
 - BRCA+: mind. 18 Monate first-line bzw 12 Monate bei Rezidiv
 - BRCA wt: mind. 12 Monate first-line bzw 6 Monate bei Rezidiv
 - Wenn Patientin Bev-naive: Präferenz für Bevacizumab basiertes Regime
 - Falls Progression nach Ende der PARPi Erhaltungstherapie: PARPi oder Bevacizumab, je nach Vortherapie bzw. Verträglichkeit



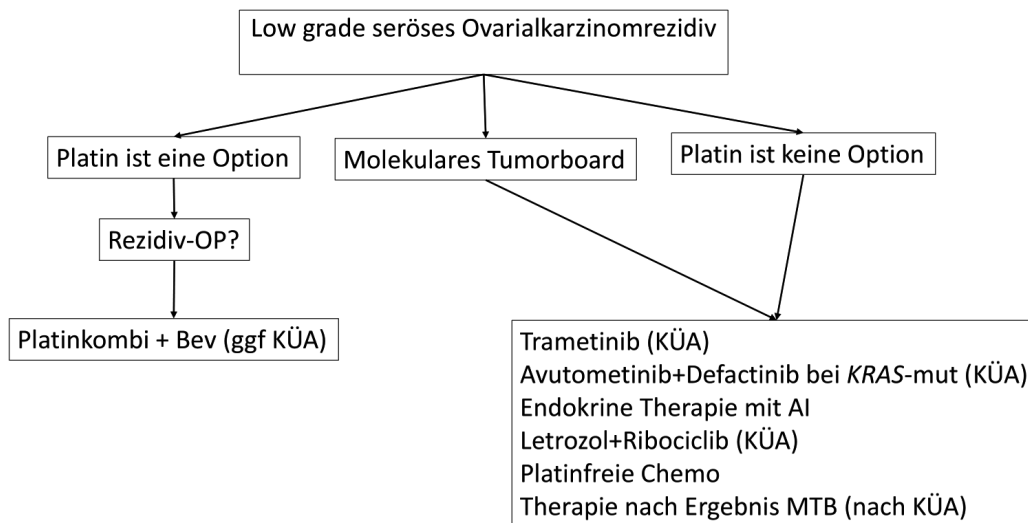
- **Rezidiv klarzelliges Ovarialkarzinoms**
 - Operative Therapie
 - Platinfrage in Analogie zu oben: Platinregime mit Bevacizumab (kein Einsatz von PARPi)
 - Platinfreie Option: Nivolumab+Ipilimumab (KÜA)



○ Rezidiv bei low grade serösen Tumoren

- Operative Therapie
- **Trametinib** 2 mg pro Tag (nach Kostenübernahmeerklärung)
- **Avutometinib+Defactinib** bei *KRAS*-mut (KÜA)
- **Endokrine Therapie** mit z.B. Aromatasehemmern
- Letrozol mit Ribociclib (nach Kostenübernahmeerklärung; GOG-3026)

Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, dann Auswahl in Analogie zum high grade serösen Ovarialkarzinom



8.4 Das Molekulare Tumorboard

Das Verständnis molekularpathologischer/ -genomischer (MPG) Ursachen vieler Tumoren verändert sich rasant. Tumoren können sich auf molekularer Ebene gravierend unterscheiden, auch wenn histomorphologischen Eigenschaften gleich sind. MPG Veränderungen können in dem einen Tumor als „tumor-driver“ (also den Tumor fördernd) wirken und bei einem anderen Tumor nur als sog. Epiphänomen, als „tumor-passenger“ nachweisbar sein. Bei Letzteren würde eine „targeted therapy“ weit weniger Erfolg versprechen als bei Ersteren. Bei Patientinnen in der rezidierten/metastasierten Erkrankungssituation, werden im Laufe der Erkrankung die etablierten Therapieoptionen geringer. Bei gleichzeitig zunehmenden Möglichkeiten „zielgerichteter“ Therapien stellt sich die relevante Frage, ob für diese Patientin nicht auch

die, in anderen Krankheitsentitäten bekannten MPG Veränderungen, in Kombination mit dem entsprechend zielgerichteten Medikament, nutzbar gemacht werden können. Da in Deutschland die Behandlung auch mit „zielgerichteten“ Medikamenten i.d.R. nicht nur durch alleinigen Nachweis des „Ziels“ zugelassen ist, können solche Behandlungen häufig nur als off-label Therapie durchgeführt werden und eine Kostenübernahme muss vor Beginn der Therapie vom Kostenträger zugesagt werden – auf der Basis einer gründlichen Erwägung u.a. im Rahmen eines **molekularen Tumorboards**.

Ablauf: Im ersten Schritt sollten molekularpathologische Untersuchungen durchgeführt werden, die einfach z.B. als Immunhistochemie durchführbar sind. Sollten dabei Veränderungen nachweisbar sein (z.B. Folatrezeptor alpha, HER2-neu Überexpression, oder Mismatch Repair Protein Ausfall) kann auf Boden dieser Ergebnisse durch die allgemeine organspezifische Tumorkonferenz der Einsatz der entsprechenden „zielgerichteten“ Therapie empfohlen und der Kostenübernahmeantrag gestellt werden. Werden in diesen Untersuchungen keine wegweisenden Befunde erzielt, wird das **Molekulare Tumorboard** involviert. Auf dem Boden von Panel-basierten DNA-/ RNA-Analysen, werden eine große Anzahl von tumorrelevanten Genen evaluiert. Die Befunde werden mit allem verfügbaren Wissen und biometrischen Analyseverfahren abgeglichen und interdisziplinär vom **molekularen Tumorboard** interpretiert. Dieses besteht aus einer/m Biologen*In, Vertretern der Gynäko-Onkologie/Senologie/ internistische Onkologie, Pathologie, und Bioinformatik. Das Ergebnis des **molekularen Tumorboards** wird dann an das Organspezifische Tumorboard zurückgespiegelt und es werden – ggf. auf dem Boden der Ergebnisse des **molekularen Tumorboards** – Therapieempfehlungen ausgesprochen, die nach Einholung eines Kostenübernahmeantrages durchgeführt werden können.

Diagnostik und Therapie der Borderline Tumoren des Ovars (= BOT)

1. Diagnostik

Spezielle Anamnese:

Familienanamnese:	BOT sind allerdings wahrscheinlich nicht gehäuft mit einer BRCA-Mutation assoziiert
Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf Verwandte / Beziehungspersonen • ggf. Auskunftsrecht an- und besprechen
Reproduktion:	Menarche – Menopause, Schwangerschaften, Sterilitätsbehandlung (wie oft, was?), Antikonception (Pille – Dauer), Kinderwunsch?
Vorerkrankungen	Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) • ggf. OP-Berichte und Histologiebefunde besorgen • Referenzpathologie? • Endometriose, Medikation, Allergien
Symptome	Was seit wann? Z.B. Stuhlgang, Blähungen, Schmerzen, Leibesumfang, Blutungen, Miktion...
Voruntersuchungen:	regelmäßige Vorsorge? auswärtige Befunde? • ggf. Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen

Untersuchungen:

Allgemeine körperliche Untersuchung inkl. Einschätzung des Allgemeinzustands
AZ-Klassifikationen nach ECOG → siehe KEM Standards Systemtherapie
Komorbidität-Klassifikation n. Charlson-Index → KEM Standards Systemtherapie
Einschätzung Ernährungszustand → Nutritional Risk Screening Score n. Kondrup et al 2003

- Gyn. Untersuchung inkl. Ultraschall vaginal/abdominal (Pleura, Nieren u.a.m.)
- CA-125 und prä-OP Labor inkl. Albumin, Blutgruppe, Faktor XIII (CA 19-9 und CEA können auch bei muzinösen/endometrioidem BOT erhöht sein)
- Vorstellung / Untersuchung Klinikdirektor / OA

Nur bei Indikation: CT Abdomen / Thorax, MRT, Koloskopie (Anamnese)
weitere Untersuchungen

jetzt: Formulierung der (Verdachts-) Diagnose inkl.
vorläufiges FIGO Stadium.

Das endgültige FIGO Stadium wird postoperativ nach Erhalt der Histologie klassifiziert. Die Stadieneinteilung entspricht der FIGO Klassifikation der Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome.

2. Stadieneinteilung Borderlinetumoren nach FIGO 2014

FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO IA	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO IC1-3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und: C1: intraoperative Ruptur C2: prä-OP Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positive Ascites/Spülzytologie	T1c N0 M0
FIGO II	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca befällt das kleine Becken	T2 N0 M0
FIGO IIA	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIB	Befall im kleinen Becken jenseits des inneren Genitals (z.B. Sigma/Rektum, Peritoneum; nicht LK oder Dünndarm)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder LK Metastasen	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIA1	Tu begrenzt auf das Becken, aber pos. LK IIIA1 (i) LK Metastasen ≤ 10 mm IIIA1 (ii) LK Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIA2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIB	Makroskopischer Tumor intraabdominall jenseits des Beckens ≤ 2 cm Größe mit/ohne LK Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIC	Makroskopischer Tumor intraabdominall jenseits des Beckens > 2 cm +/- pos. LK	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen jenseits des Peritoneums oder der abdominalen LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss	
FIGO IVB	Parenchymmetastasen (inkl. Mucosabefall des Darms) / extraabdominale Metastasen (inkl. Leisten / präkordiale LK), extraperitoneale Bauchdecken- / Nabel-Metastasen	

3. Operative Therapie

3.1 Allgemeines

Bei BOT immer Zweitbegutachtung der Histologie durch erfahrenen Gynäko-Pathologen nach definitiver OP, wenn die OP einzeitig durchgeführt wurde, bzw. vor einer Staging-Re-OP, wenn bisher „nur“ histologische Sicherung vorlag bzw. der BOT erstdiagnostiziert worden war.

Fakten für die Aufklärung beim Borderline Tumor:

Definition: atypische Epithelproliferation *ohne* destruierendes Stromawachstum

Histologische Subtypen:

- **seröser BOT** (häufigster Typ in Europa) >50%
Sonderform: **mikropapillärer/cribriformer S-BOT (5-15%)**
 - **Mikroinvasion** (ca. 5% bei SBOT)
 - ≤ 5 mm Durchmesser
 - **Implants** (→ FIGO II bzw. III)
 - früher Unterteilung in „nicht invasiv“ und „invasiv“
 - invasive Implants „machen“ aktuell einen BOT zum low-grade Karzinom, wobei aber keine Daten dazu vorliegen, aus denen die Indikation für eine aggressivere Therapie abzulesen ist (z.B. eine Chemotherapie wird dadurch nicht indiziert).
- **muzinöser BOT** (häufigster Typ in Asien)
Sonderform: **M-BOT mit intraepitheliale Karzinom**
 - keine Invasion, indiziert keine Chemotherapie
 - **Mikroinvasion** (ca. 5% bei M-BOT)
 - prognostisch wahrscheinlich ohne Bedeutung
- **seltene**
 - endometrioider BOT – häufig mit Endometriumhyperplasie/Neoplasie assoziiert
 - klarzelliger BOT
 - seromuzinöser BOT – entstehen mutmaßlich aus Endometriosezysten
 - Brenner BOT

Prognosefaktoren für Rezidiv

- **FIGO Stadium**, mikropapillärer Subtyp, Mikroinvasion
- **OP-Technik** – jeweils etwa Verdopplung des Rezidivrisikos bei:
 - Zystektomie (ovarerhaltende OP) vs. Adnektomie
 - Fertilitätserhaltende vs. Radikal-OP
 - Inkompletter Stagingqualität und Tumorrest

CAVE: die meisten Rezidive sind erneute BOT und damit kurativ behandelbar. Auch beim Rezidiv kann ein organerhaltendes Vorgehen diskutiert werden.

Aufklärung und „shared decision making“

OP-Vorbereitung

OP-Planung:	Durch OvCa OP-Team, wenn Dignität noch unklar i.R. interdisziplinärer präoperativer TUKO
Entscheidung:	i.d.R. LSK (nicht bei dring. V. a. Ca), oder Laparotomie bei > FIGO I
Vorbereitung:	Wie bei Ovarialkarzinom, wenn Dignität noch unklar und eher ein Malignom erwartet wird, ansonsten angepasst: • ggf. Pigtail-Schienung der Ureteren (bei Rezidiv-OP) Thromboseprophylaxe am Vorabend: 12h prä-OP, z.B. Innohep® 4.500 I.E. s.c. Antibiotika-prophylaxe (Cefuroxim / Metronidazol)
Aufklärung:	Darmresektion (sehr selten) – Revisionen Blase – Katheter, Thrombose (Embolie) Blutungen, Transfusionen (sehr selten), Sekundärheilung, Narbenhernien, Infektionen, Fertilität + Endokrinium (HRT) ggf. prä OP Eizellgewinnung / Kryokonservierung

3.2 Operative Therapie – Primär-OP

Bedingungen für eine organerhaltende OP:

- Standard bei prämenopausaler Patientin (s. Kapitel 7)

Gang der Operation:

- Entscheidung über OP-Zugang in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit von (a) Histologie und (b) Stadium: LSK oder offen (LSK bei BOT und eher niedrigem Stadium; LS bei unklarer Histo oder V.a. fortgeschrittenen Befall / Rezidiv bei BOT – dann i. d. R. „nur“ um den Nabel)
- Exploration des Situs – inkl. Tumor-Metrik
- Aszites (Volumen – Zytologie), oder Spülzytologie
- Resektion Ovarialtumor (Histologie, ggf. Schnellschnitt)
- Öffnen und PE des Peritoneums der paracolicen Rinnen und Mobilisierung der Kolonflexuren
- Komplette infracoliche Omentektomie, bei FIGO II und III unter Mitnahme des Lig. gastrocolicum (=infragastral, i. d. R. Magenarkaden stehen lassen); dabei Eröffnung und Inspektion der Bursa omentalis
- PE oder ggf. TE Peritoneum Zwerchfell
- Inspektion aller peritonealen Oberflächen und Resektion aller Auffälligkeiten
- Appendix immer inspizieren, Appendektomie nur bei makroskopisch auffälligem Befund
- Bei endometrioidem BOT und geplantem Uteruserhalt: frakt. Abrasio/HSK
- Bei fertilitätserhaltender OP:
 - multiple PE aus kleinem Becken (bds., Douglas, Blase)
 - Inspektion kontralaterales Ovar und ggf. TE
- Die Neu-Klassifizierung der WHO (sBOT mit invasiven Implants jetzt als low-grade Karzinom klassifiziert) ändert nicht in jedem Fall die Therapiestrategie und erfordert – nach dem heutigen Kenntnisstand – keine systematische LNE bei Tumoren, die vorher als BOT klassifiziert wurden

Bei an-operiertem BOT:

Re-OP bei inkompletten Staging / Resektion (ggf. nach 6 Wochen – abhängig vom Ausmaß der erfolgten Voroperation. Datenlage unterstützt diese Strategie insbesondere bei sBOT).

Bei vermeintlichem FIGO I LSK, ansonsten LS-Lap

Nach Vorlage der Zweitbegutachtung der Pathologie durch erfahrenen Gynäko-Pathologen

Bei nicht komplett operiertem BOT:

Einzelfallentscheidung (OP-Bericht, Rücksprache Operateur)

i. d. R. Re-OP bei FIGO > I zur Komplettresektion

Bei Z.n. fertilitätserhaltender BOT-OP nach Abschluss Familienplanung

Keine routinemäßige Re-OP zur Komplettierung indiziert

3.3 Operative Therapie – Dokumentation

Analog zum Ovarialkarzinom inkl. OP-Bogen

4. Systemtherapie

- Keine Indikation zur Chemotherapie
- Auch die Neu-Klassifizierung der WHO ändert nicht zwingend die Therapiestrategie und erfordert nach heutigem Kenntnisstand keine adjuvante Therapie

5. Nachsorge

- Nachsorge für 15+ Jahre, insbesondere bei Fertilitätserhalt (beim FA) → „Essener Nachsorge-Plan“
- Nach heutigem Kenntnisstand scheint sowohl prä-OP Eizellgewinnung für ggf. Leihmutterschaft oder eigene spätere Gravidität, als auch post-OP IVF sowie HRT möglich (*allerdings „dünne“ Datenlage*)
- Postoperative Kryokonservierung von Oozyten anstreben, insbesondere bei > FIGO I bzw. FIGO IB

6. Rezidivtherapie

I. d. R. Operation zur Risikoreduktion indiziert

OP-Vorbereitung / Durchführung analog Primäroperation

In Abhängigkeit von Befund und Kinderwunsch ggfs erneute Fertilitätserhaltende OP (Einzelfallentscheidung nach entsprechender Risikoauflärung)

7. Fertilitätserhalt

Pathologische Referenzbegutachtung Voraussetzung für fertilitätserhaltendes Vorgehen! Schwangerschaftsraten nach fertilitätserhaltender Operation sind in der Literatur mit 30% - 88% angegeben.

Faktoren, die die Fertilität begünstigen:

- Anamnestisch bereits erfolgte Schwangerschaften
- Geringe Anzahl an Voroperationen
- Patientenalter

Bei einseitigem FIGO IA/C wird eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt. Bei höheren FIGO-Stadien oder beidseitigem BOT ist ebenfalls ein fertilitätserhaltendes Vorgehen vertretbar, wobei die Datenlage für BOT mit invasiven Implantaten begrenzt ist (siehe Tabelle Ovarialkarzinom, Kapitel 5.2.1). Eine Aufklärung über erhöhte Rezidivraten ist erforderlich, wobei die Rezidive meist wieder als BOT auftreten und kurativ behandelbar sind.

Risikoeinteilung für fertilitätserhalte Operationen nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	2-Jahres Rezidiv-Risiko (%)	5-Jahres Rezidiv-Risiko (%)	10-Jahres Rezidiv-Risiko (%)
FIGO IA / IC unilateral	0	0	14,5
FIGO IB / IC Bilateral	15,4	27,5	42,0
FIGO II-IV	28,5	45,2	84,3

Westermann et al. IJGC 2024

Diagnostik und Therapie von malignen Keimzelltumoren des Ovars (inkl. kleinzelliges Ovarialkarzinom)

1. Diagnostik

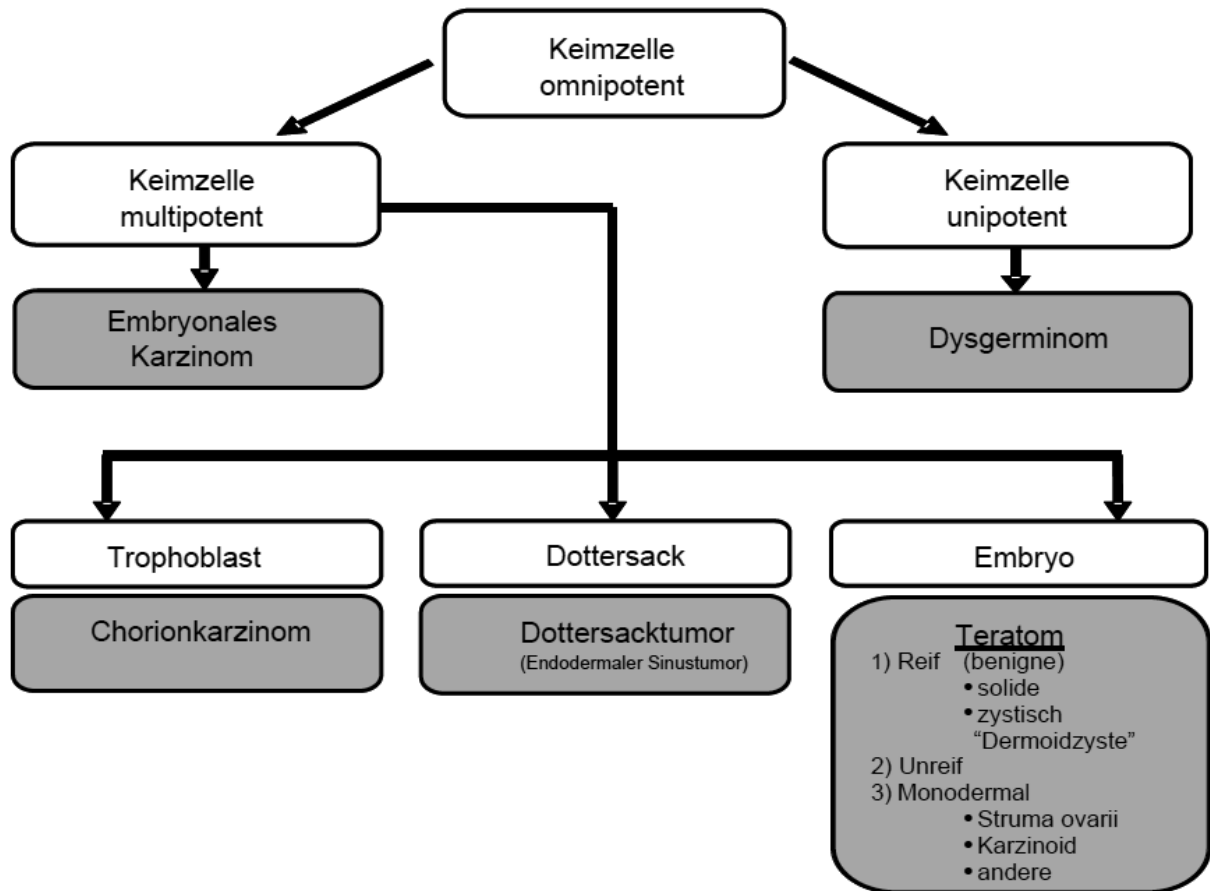
Familienanamnese:	Keimzelltumoren oder andere Malignome in der Familie (Alter bei Diagnose)
Soziale Anamnese:	Versorgung / Beruf / Volljährigkeit? • ggf. Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren • ggf. Vormundschaft / Auskunftsrecht abklären
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten Antikonzeption – (pot.) Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom?) Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) • ggf. OP-Berichte u. Histo-Befunde besorgen
Voruntersuchungen:	regelmäßige Vorsorge? Auswärtige Befunde? • Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen
Klin. Untersuchungen:	Allgemeine körperliche Untersuchung Einschätzung des Allgemeinzustands • AZ Klassifikation nach ECOG (siehe Chemotherapie-Standardordner)
Gyn. Untersuchung:	bi-manuell, rekto-vaginal re. u. li. Nabel, Bauchdecken, ggf. Narben LK axillär, supraclaviculär, inguinal Palpation + Inspektion der Mammæ • Vorstellung / Untersuchung KD / OA
Apparative Diagnostik:	Ultraschall (vaginal und ggf. abdominal) MRT oder CT Abdomen/Becken + CT Thorax Schädel MRT „nur“ bei Chorionkarzinom oder entsprechenden Symptomen
Labor:	CA125, LDH, AFP, β -HCG, andere (s. Tab.) prä-OP Labor inkl. Blutgruppe und Kalzium

Laborparameter bei Keimzelltumoren:

	AFP	HCG	LDH
Dysgerminom		(+)	+
Dottersacktumor	+++		
Chorionkarzinom		+++	
Embryonales Karzinom	(+)	+	
Unreifes Teratom	(+)		
Struma ovarii	Schilddrüsenparameter (+) - +++		
Karzinoid	5-HIAA im Urin (+)		

2. Klassifikation & Histogenese der malignen Keimzelltumoren

Bei allen malignen Keimzelltumoren des Ovars wird eine Zweitbegutachtung durch Referenzpathologie empfohlen.



3. Stadieneinteilung der malignen Keimzelltumoren (analog zum Ovarialkarzinom)

FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO IA	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO IC1-3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und: C1: intraoperative Ruptur C2: prä-OP Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positive Ascites/Spülzytologie	T1c N0 M0
FIGO II	Ovarialtumor befällt das kleine Becken	T2 N0 M0
FIGO IIA	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIB	Befall im kleinen Becken jenseits des inneren Genitals (z.B. Sigma/Rektum, Peritoneum; nicht LK oder Dünndarm)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarialtumor mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder LK Metastasen	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIA1	Tu begrenzt auf das Becken, aber pos. LK IIIA1 (i) LK Metastasen ≤ 10 mm IIIA1 (ii) LK Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIA2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIB	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens ≤ 2 cm Größe mit/ohne LK Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIC	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2 cm +/- pos. LK	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen jenseits des Peritoneums oder der abdominalen LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss	
FIGO IVB	Parenchymmetastasen (inkl. Mucosabefall des Darms) / extraabdominale Metastasen (inkl. Leisten LK, Nabelmetastasen)	

4. Operative Therapie

4.1 Allgemeines

Fertilitätserhaltende OP prinzipiell in allen Stadien möglich, immer Komplettresektion anstreben.

Bei unreifem Teratom Grad 2 und 3 FIGO II-IV insgesamt geringere Datenlage zu Fertilitätserhalt als bei den anderen Keimzelltumoren.

Bei Nachweis von extraperitonealen Metastasen

- i. d. R. primär systemische Therapie

4.2 Operative Therapie – Primär-OP

- Laparotomie/Laparoskopie mit Entfernung des makroskopischen Tumors (i. d. R. einseitige Adnexexstirpation)
- Evaluation des Abdomens (Peritoneum, Leber, etc.)
- Komplettes Staging:
 - Entnahme Spülzytologie / Aszites
 - Inspektion Adnexe der Gegenseite → ggf. TE (keine Blindbiopsie)
 - Omentektomie (infrakolisch) + Resektion auffällige Befunde am Peritoneum
 - Evaluation der pelvinen + paraaortalen LK (LNE nur bei „bulky nodes“)

Jetzt:

Post-OP FIGO-Stadium und pTNM-Stadium

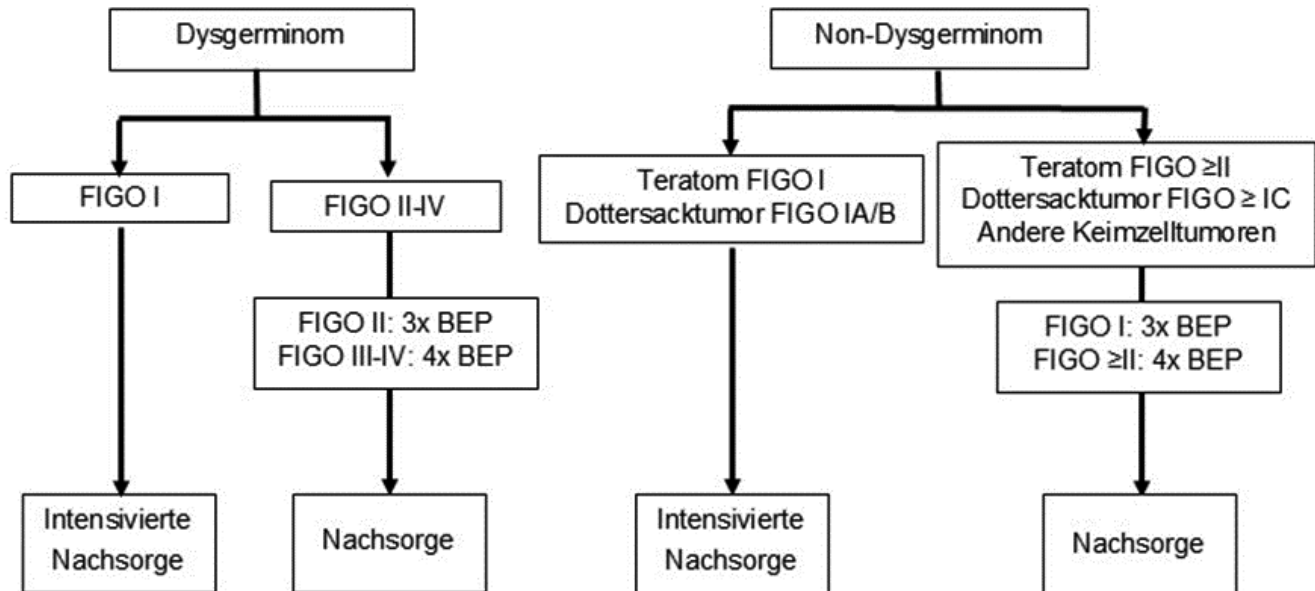
4.3 Operative Therapie – Sonderfälle

- Maligner Keimzelltumor als Zufallsbefund (LSK) oder inkomplett operiert
 - Rücksprache Operateur / OP-Bericht
 - Falls intra-OP keine LNE erfolgte, Durchführung CT Abdomen / Becken zur LK Evaluation
 - Re-OP bei V. a. residualen Tumor oder bei fehlendem Staging (Einzelfallentscheidung)
- Beidseitiger Adnex- / bzw. Uterusbefall und Wunsch nach Fertilitätserhalt
 - Histologische Sicherung
 - Neoadjuvante Chemotherapie mit 3-4 Zyklen BEP
 - LS-Laparotomie: Resektion des residualen Tumors mit Versuch des fertilitätserhaltenden Vorgehens nach Aufklärung über ein möglicherweise erhöhtes Rezidivrisiko
- Bei einer malignen Struma ovarii sollte durch eine sorgfältige Inspektion des gesamten Bauchraumes (ggf. mit Jod-Szintigraphie) nach extraovarieller Ausbreitung gesucht, und bei positiver peritonealer Strumosis eine Debulking-OP und (zweizeitig) eine Thyreoidektomie mit nachfolgender Radiojodtherapie durchgeführt werden.

5. Primäre Therapie

5.1 Systemtherapie

Falls ein Studieneinschluss nicht möglich ist:



Voraussetzung für eine direkte Nachsorge ist immer ein komplettes apparatives und operatives Staging mit post-OP normalen Tumormarkern!

Als Alternative zu einer Chemotherapie nach dem BEP-Schema (Cave Lungenfibrose!) steht eine Therapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid („PEI-Schema“) zur Verfügung. Fertilitätsprotektive Massnahmen sind unter BEP i.d.R. nicht notwendig. Bei PEI ist das Risiko für das Auftreten sekundärer Ovarialinsuffizienzen höher.

5.2 Bestrahlung

Keimzelltumoren, insbesondere Dysgerminome, sind strahlensensibel. Wegen u.a. des Fertilitätsverlustes und der hohen Wirksamkeit der Chemotherapie, ist eine Radiatio aber nur in Einzelfällen indiziert.

6. Nachsorge

In der Nachsorge sollte zwischen einer Intensivierten Nachsorge und einer normalen Nachsorge differenziert werden. Die Intensivierte Nachsorge ist notwendig, wenn bei Frühstadien auf eine Chemotherapie verzichtet wurde, aber eine adäquate Stagingoperation (ggf. auch Fertilitätserhaltend) erfolgt ist und die postoperativen Tumormarker negativ sind. Im ersten Jahr sind monatliche Intervalle mit klinischer Untersuchung, sonographischer Kontrolle alle 2 Monate und Bestimmung der Tumormarker AFP, HCG, LDH und CA 125 alle 2 Wochen für 6 Monate und anschließend monatlich indiziert. Im weiteren Verlauf werden die Intervalle schrittweise verlängert. Bildgebung mittels MRT oder CT-Abdomen/Becken und Röntgen Thorax oder low dose CT-Thorax sollten zunächst 3-monatlich durchgeführt werden. Auch hier werden die Intervalle nach 12-24 Monaten verlängert → „Essener Nachsorgeplan“.

Die normale Nachsorge ist ausreichend, wenn eine Chemotherapie indiziert und durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser sollten eine klinische Untersuchung mit Ultraschall und Tumormarkerbestimmung (s.o.) alle 3 Monate erfolgen. Nach zwei Jahren bis zum Ende des 6. Jahres sind 6-monatliche Kontrollen indiziert, anschließend kann auf ein jährliches Intervall umgestellt werden. Ein Bildgebendes Staging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen in den ersten zwei Jahren alle 3-6 Monate durchgeführt werden (beim reinen Dysgerminom mittels PET-CT). In den Jahren 3-6 sind jährliche Staging-CT ausreichend sowie bei klinischer Indikation → „Essener Nachsorgeplan“.

7. Rezidivtherapie

1. Rezidiv / persistierende Tumormarker nach OP +/- Chemotherapie
weitere radiologische Diagnostik (z. B. auch PET)
2. Operabilität prüfen, ggfs. OP mit Ziel der Komplettresektion
3. BEP, BVP, VI+P, PEI TIP (Cave Dosis), Radiatio oder Hochdosistherapie je nach Vortherapie

8. Fertilitätserhalt

- Die Rate einer Ovarialinsuffizienz nach BEP ist bei < 5%.
- Eine Kryopreservation von Oozyten kann vor Chemotherapie angeboten werden
- Der Fertilitätserhalt sollte nicht das Onkologische Management beeinflussen.
- Eine Hormonersatztherapie sowie hormonelle Kontrazeption können nach abgeschlossener Therapie durchgeführt werden.

9. Kleinzelliges Ovarialkarzinom

Niedrige Inzidenz, <1% aller Ovarialkarzinome

Junge Frauen (medianes Alter bei ED < 30 Jahre)

patholog. Differenzialdiagnosen: Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma Tumore -> Zweitbegutachtung einleiten und molekulare Untersuchung zum Nachweis einer SMARCA4-Mutation

9.1 Histologische Subtypen

- Kleinzelliges Ovarialkarzinom vom pulmonalen Typ (SCCOPT):
Der histologische Charakter von SCCOPT ist kaum vom kleinzelligen Lungenkarzinom zu unterscheiden, so dass bei V.a. SCCOPT die Staging Untersuchungen (inkl. CT Thorax/ Abdomen/ Becken) für die Differenzierung zwischen einem primären SCCOPT oder einer ovariellen Metastase eines anderen kleinzelligen Primarius entscheidend sind.
- Kleinzelliges Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT):
Patientinnen mit SCCOHT können eine Hyperkalzämie aufweisen

Mutationen im SMARCA4 Gen sind hoch spezifisch für SCCOHT (kommen in 85-100% vor) und gehen mit einem kompletten Verlust der nukleären SMARCA4 Protein Expression einher. Eine immunohistochemie Analyse für SMARCA4 im Tumorgewebe ist ein sehr guter diagnostischer Test für SCCOHT (> 95% der SCCOHT haben negative IHC für SMARCA4). Mutationen in SMARCA4 können sowohl somatische als auch Keimbahnmutationen sein. Aufgrund dessen ist bei Patientinnen mit SCCOHT eine genetische Beratung und SMARCA4-Testung sinnvoll.

9.2 Stadieneinteilung

Siehe Keimzelltumoren bzw. Ovarialkarzinom

9.3 Therapie

Präoperatives Staging:

- CT Thorax/Abdomen/Becken

Operativ:

- LS-Laparotomie mit Ziel der makroskopischen Komplettresektion
- Bei vermeintlich frühem Tumorstadium systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- fertilitätserhaltendes Vorgehen wird nicht empfohlen
- Bei nicht resektablem Befund:
 - NACT über 3-6 Zyklen mit z.B. Cis/Eto
 - oder
 - Definitiver Beginn Primäre Systemtherapie (s. unten)

Primäre Therapie:

- SCCOPT
Angesichts der Seltenheit von SCCOPT gibt es keine Daten speziell zu diesem Tumor. Aufgrund der pathologischen Ähnlichkeit werden SCCOPT chemotherapeutisch häufig wie das kleinzellige Bronchialkarzinom behandelt, z.B. Cisplatin/Etoposid.
- SCCOHT
 1. Wahl: PAVEP (CisAdriaVepCyclo), falls complete response → Hochdosischchemotherapie (CARBOPEC)
 2. Wahl: Cisplatin/Etoposid
- Im Anschluss an eine Chemotherapie insbesondere bei Begrenzung auf das Becken Radiatio anstreben.

9.4 Nachsorge

- Im ersten halben Jahr monatliche Intervalle mit klinischer Untersuchung, sonographischer Kontrolle und Bestimmung von Kalzium und CA 125
- Nach dem ersten halben Jahr 3-monatliche Intervalle
- CT Thorax/Abdomen alle 3-6 Monate in den ersten 2 Jahren
- Nach zwei Jahren bis zum Ende des 5. Jahres sind 6-monatliche Kontrollen indiziert
→ „Essener Nachsorgeplan“

9.5 Rezidivtherapie

- Rezidiv meistens innerhalb von 2 Jahren nach der primären Therapie
- Bei TFI > 12 Monate - Rezidiv-Operation (wenn operabel und makroskopische Tumorfreiheit erreichbar)
- Mögliche Schemata: Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab, Cisplatin/Etoposid, CAV (Cyclopho/Doxo/Vincr), Topotecan
- Radiatio
- Möglichkeit Studienteilnahme prüfen

Diagnostik und Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

1. Diagnostik

Spezielle Anamnese:

Familienanamnese: Malignome in der Familie (Alter bei Diagnose/Verwandtschaftsgrad)

Soziale Anamnese: Versorgung / Beruf/ Volljährigkeit?
• ggf. Kontakt Betreuer / Sozialdienst
• ggf. Vormundschaft / Auskunftsrecht abklären

Reproduktion: Menarche – Pubertas – Menopause – Blutungen;
Schwangerschaften – Geburten
Antikonzeption – potent. Kinderwunsch?

Vorerkrankungen: Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie?
• ggf. Bestrahlungspläne besorgen

Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP)
• ggf. OP Berichte und Histologiebefunde besorgen

Medikation – Allergien

Symptome: Was und seit wann?

Klin. Untersuchung: Allgemeine körperliche Untersuchung
Einschätzung des Allgemeinzustands
• AZ Klassifikationen nach ECOG (siehe KEM Standard Chemotherapie)
• Zeichen hormoneller Dysregulation:
Hyperöstrogenismus, Hyperandrogenismus

Gyn. Untersuchung: Bi-manuell, rekto-vaginal re. u. li.
LK axillär, supraclaviculär, inguinal
Palpation + Inspektion der Mammae
• Vorstellung / Untersuchung KD / OA

Ultraschall: Vaginal (Endometrium - Östrogene!?)
abdominal (inkl. Pleurawinkel)

Röntgen: MRT Abdomen + CT Thorax (bei malignem Tumor)

Labor: Prae-OP Labor inkl. Blutgruppe, CA-125
Granulosazelltumor: Inhibin A + B, Anti-Müller-Hormon
(Diff.-diagnostisch: Östradiol, Testosteron, FSH, LH)

2. Klassifikation der Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

- 5-10% aller Ovarialtumoren, davon 85% benigne Tumoren
- Symptome durch Fähigkeit zur Biosynthese von Steroidhormonen

Granulosa-Stroma Tumoren → 70% Leitsymptom Östrogenproduktion

- A. Granulosazelltumoren
 - Adulter Typ (IHC: FOXL2)
 - Juveniler Typ (evtl. Sequenzierung: DICER1)
- B. Tumoren in der Thekome / Fibrome Gruppe
 - Thekom → exzessive Östrogenproduktion, vermehrt Postmenopausal. Cave Endometriumkarzinom!
 - Fibrom – Fibrosarkom
 - Sklerosierender Stromatumor

Sertoli-Stroma Tumoren → Leitsymptom Androgenproduktion

- A. Sertolizelltumor → extrem selten, meist benigne
- B. Leydigzelltumor → extrem selten, meist benigne
- C. Sertoli-Leydigzelltumor → maligne – 0.2% aller Ovarialmalignome (Sequenzierung: DICER1)

Steroidzelltumor

- A. Stromales Luteom
- B. Leydigzelltumor
- C. Steroidzelltumor anderweitig nicht klassifiziert

Keimstrang-Tumor mit „Annular tubules“

(Peutz-Jeghers-Syndrom – STK-11 Mutationsanalyse)

Gynandroblastom

Bei allen Keimstrangstroma Tumoren immer pathologische Zweitbegutachtung anstreben, z.B. Abgrenzung adulter Granulosazelltumor zu kleinzelligem Ovarialkarzinome kann schwierig sein → SCST Paneldiagnostik am Tumor: FOXL2 (Granulosazelltumor), DICER 1 (Sertoli-Leydigzelltumor), SMARCA4 (kleinzelliges Ovarialkarzinom).

Wenn Immunhistochemische Diagnose nicht zur Mutationsanalyse passt, dann Diagnose überprüfen.

3. Stadieneinteilung der malignen Keimstrang-Stroma-Tumoren (analog zum Ovarialkarzinom):

FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO IA	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO IC1-3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und: C1: intraoperative Ruptur C2: prä-OP Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positive Ascites/Spülzytologie	T1c N0 M0
FIGO II	Ovarialtumor befällt das kleine Becken	T2 N0 M0
FIGO IIA	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIB	Befall im kleinen Becken jenseits des inneren Genitals (z.B. Sigma/Rektum, Peritoneum; nicht LK oder Dünndarm)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarialtumor mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder LK Metastasen	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIA1	Tu begrenzt auf das Becken, aber pos. LK IIIA1 (i) LK Metastasen ≤ 10 mm IIIA1 (ii) LK Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIA2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIB	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens ≤ 2cm Größe mit/ohne LK Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIC	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2cm +/- pos. LK	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen jenseits des Peritoneums oder der abdominalen LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss	
FIGO IVB	Parenchymmetastasen (inkl. Mucosabefall des Darms) / extraabdominale Metastasen (inkl. Leisten LK, Nabelmetastasen)	

4. Operative Therapie

4.1 Allgemeines

Die Keimstrang-Stroma-Tumoren sind eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren bezüglich ihres Malignitätspotentials, daher ist auch die operative und adjuvante Therapie sehr differenziert.

4.2 Operative Therapie – Primär-OP

- Bei Thekom, Fibrom, Gynandroblastom, stromales Luteom, Leydigzell-tumoren, Sklerosierender Stromatumor, Sertolizelltumor, gut differenzierter Sertoli-Leydigzelltumor, Keimstrang-Tumor mit „Annular tubules“ (assoziiert mit Peutz-Jeghers-Syndrom):
 - Fertilitätserhaltende OP bei nicht abgeschlossener Familienplanung anstreben

- LSK oder Laparotomie mit Entfernung des makroskopischen Tumors (i. d. R. einseitige Adnexexstirpation)
 - Evaluation des Abdomens
 - Entnahme Spülzytologie / Aszites und Abrasio bei Uteruserhaltung!
 - Endometriumhyperplasie / Endometriumkarzinom aufgrund exzessiver Östrogenproduktion des Tumors (Endometrium-Ca bei Thekomen in bis zu 27%!)
 - Weitere operative Schritte nur bei Tumorbefall
2. Bei Granulosazelltumor, intermediär oder entdifferenziertem Sertoli- Leydigzelltumor, Keimstrang-Tumor mit „Annular tubules“ (unabhängig von Peutz-Jeghers-Syndrom):
- Laparotomie oder Laparoskopie (je nach Befund und Pat.)
 - Inspektion / Palpation des Abdomens
 - Entnahme Spülzytologie / Aszites, peritoneales Staging
 - Hysterektomie und Adnexexstirpation bds.
 - Omentektomie
 - Pelvine und para-aortale Lymphonodektomie nur bei Befall
 - Bei Fertilitätserhalt Resektion des betroffenen Ovars, keine alleinige Tumorexstirpation
 - Bei fertilitäts- bzw. uteruserhaltender OP zusätzlich Abrasio zum Ausschluß endometrialer Veränderungen. In Abhängigkeit von Klinik (sekundäre Amenorrhoe, Blutungsstörungen, Sonografisch EM-Hyperplasie) zweizeitig oder einzeitige Durchführung der Abrasio
3. Fertilitätserhaltende OP
- Bei juvenilem Granulosazelltumor in Absprache mit pädiatrischer Onkologie
 - Eine Übersicht zu Optionen in Abhängigkeit von Tumortyp und Stadium zeigt die nachfolgende Tabelle: „+“ = Fertilitätserhaltende OP erscheint vertretbar; „?“ = Fertilitätserhaltende OP in Einzelfällen vertretbar, wobei diese Beurteilung durch eine teilweise sehr dünne/gar keine Datenlage generiert ist und somit keine klare Aussage getroffen werden kann. „-“ = Fertilitätserhaltendes Vorgehen wird nicht empfohlen

Stadium	A-GCT	SLCT
IA	+	+
IB	-	-
IC1	+	?
IC2	?	?
IC3	?	?
II-IV	-	-

A-GCT: Adulter Granulosazelltumor

SLCT: Sertoli-Leydig-Zelltumor – hier sehr eingeschränkte Datenlage, insbesondere zu G3; CAVE auch bezüglich DICER-1 Diagnostik. Dies ist dann meist eine Keimbahnmutation.

Jetzt:

post-OP FIGO-Stadium und pTNM-Stadium
Diagnosedatum = OP-Datum
Intra-OP + Histologie: endgültiges Stadium

5. Primäre Therapie

Granulosazelltumor (adulter Typ):

FIGO I:	Nachsorge, (nach komplettem Staging)
FIGO II-III:	bei kompletter Tumorentfernung: Nachsorge
FIGO II-IV:	mit post-OP Tumorrest: 6 Zyklen TC oder 4 Zyklen BEP

Granulosazelltumor (juveniler Typ):

Therapieentscheidung gemeinsam mit pädiatrischem Onkologen, ggfs. PEI, DICER 1 Sequenzierung

Sertoli-Leydigzelltumor:

Stadium FIGO IA, G1: Nachsorge

Stadium FIGO > IA oder G2/3: hohes Rezidivrisiko → platinhaltige Chemotherapie

Immer DICER 1 Sequenzierung → Wenn DICER 1 im Tumor nachgewiesen genetische Beratung.

Wenn DICER 1 negativ Diagnose überprüfen

Übrige Keimstrang-Stroma-Tumoren:

Adjuvante Therapie nicht etabliert, Einzelfallentscheidung

6. Nachsorge

In üblichen Intervallen analog zum Ovarialkarzinom. Bei initial erhöhten Werten von Steroiden (Östrogene, Androgene), CA 125 und/oder Inhibin A/B bzw. Anti-Müller-Hormon (CAVE Menopausenstatus!) kann die Kontrolle auch in der Nachsorge indiziert sein.

Bei klinischer Unsicherheit bezüglich eines Rezidivverdachts können ebenso Tumormarkerbestimmungen indiziert sein. Bei adulten Granulosazelltumoren 6-monatliche Nachsorge über mindestens 10 Jahre. → „Essener Nachsorgeplan“

Genetische Beratung bei Patientinnen mit Veränderung im DICER-1 Gen

7. Rezidivtherapie

- Therapie der Wahl ist Rezidiv-OP zur kompletten Zytoreduktion
 - Prä-OP immer diffusionsgewichtetes MRT Abdomen/Becken und CT Thorax. Rezidive Granulosazelltumor werden in PET-CT meist nicht detektiert (niedrige Proliferationsrate)
 - Bei Komplettresektion eines Granulosazelltumor - Rezidivs:
Nutzen einer systemischen Therapie/Radiatio unklar, auch „nur“ Nachsorge vertretbar.
 - Bei kurzem Intervall (< 12 Monate) zusätzliche Systemtherapie (s.u.)
- Optionen falls Tumorrest / keine OP – Kenntnis von aktuellem Ki67 und Hormonrezeptorstatus kann hier hilfreich bei der Therapiewahl sein, ggfs Biopsie anstreben
 - Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel oder BEP
 - Endokrine Therapie mit AI o. GnRH (bei hormonrezeptorpositivem Tumor)
 - bei Therapieversagen Paclitaxel weekly oder VAC
 - Radiatio
- Molekulares Tumorboard anstreben
 - Therapie in Abhängigkeit von Ergebnis tumorgenomische Sequenzierung

Diagnostik und Therapie der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms

1. Endometriumhyperplasie

WHO Klassifikation der Endometriumhyperplasie 2014	
Endometriumhyperplasie (EH) ohne Atypie – Karzinomrisiko bis 3-5%	
Diagnosesicherung	Hysteroskopie + fraktionierte Abrasio
Ggf. weitere Abklärung	Ausschluss: hormonbildender Tumor (FSH, E2, Testosteron, Inhibin, AMH)
Therapie/Management	• spontane Regression in bis zu 75-100% beschrieben • low-dose Gestagentherapie oder IUP s.u. • EH <u>ohne</u> Atypie ist keine <u>alleinige</u> Indikation für Hysterektomie
Follow up	• Progression zu EC in <5% • Potenzielle „Trigger“ beachten (z.B. Adipositas, PCOS, unopponiertes Östrogensubstitution) • Ggf medikamentöse Therapie (gestagenbasiert) erwägen bei Persistenz bw. Anhaltenden „Trigger“ • Re-Biopsie/Abrasio bei sonograph. Suspekten Endometrium falls keine Regression nach 12 Monaten, ggf. Therapiemodalität wechseln • OP falls Progression, Pat.Wunsch oder Persistenz >12 Monate
Endometriumhyperplasie mit Atypie = endometriale intraepitheliale Neoplasie (EIN) – Karzinomrisiko bis 33-60% (innerhalb 12 Monaten)	
Anmerkung	• in 20-60% bereits koexistentes EC, welches bei alleiniger Abrasio nicht erfasst wurde • in ca. 80% G1 Endometrium-Ca • in ca 10% final „high-intermediate bis high-risk“ (nach früherer Definition) • kontroverse Diskussion bzgl. Nutzen einer ICG-SLN bei EIN: in insgesamt 0.5-3% bei „EIN-HE“ LK-Metastasen bei koexistentem EC. • ICG-SLN kann bei Pat. mit Upstaging zu EC zur Therapieentscheidung beitragen (betrifft ca. 5-10% aller originären EIN-Pat. → Individuelle Beratung)
Diagnosesicherung	Hysteroskopie + fraktionierte Abrasio (zur Diagnosesicherung, ggf. histologische Zweitbefundung – zwingend bei Wunsch nach Fertilitätserhalt)
Ggf. weitere Abklärung	Ausschluss hormonbildender Tumor (ggfs. FSH, E2, Testosteron, Inhibin, AMH)
Therapie/Management	Standardtherapie: Hysterektomie mit Adnexektomie bds. bzw. „nur“ Salpingektomie bds. bei prämenopausalen Pat. (n. Ausschluss Lynch/HBOC). Bei Pat. mit EIN beträgt das Risiko für ein high-risk EC (>pT1a, G3) in der definitiven histopath. Aufarbeitung ca. 10%; daher ggf. prä-OP mit Pat. die Option einer ICG-SNB diskutieren) Bei Wunsch der Organerhaltung und nach Risikoaufklärung: • Molekulare Zusatzuntersuchung (p53, MMR)-Fertilitätserhalt bei p53 abn und ER negativ nicht empfehlenswert (50% Progressionsgefahr) • US/MRT zum Ausschluss einer myometraner Infiltration, LK, Adnexe usw. • High-Dose Gestagentherapie für mind. 6 Monate (s.u.)

	• HSK + Kontrollabrasio nach 3 - 6 Monaten – max 12 Monate, bei Persistenz, dann HE +/- BSO empfehlen • ggf. LSK zum Ausschluss eines Adnextumors/suspekter LK • Bei Ansprechen auf Gestagene → Kontrollabrasio alle 6 (-12) Monate • Bei histologisch gesicherter Komplettremission nach 6 Monaten → Schwangerschaft anstreben Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches → HE mit Adnexektomie bzw. „nur“ Salpingektomie bei prämenopausalen Pat. (n. Ausschluss Lynch/HBOC).
--	---

MPA	Low-dose: 2.5-20 mg/tgl	High-dose: 400-600 mg/tgl
MA	Low-dose: 40 mg/tgl	High-dose: 160-320 mg/tgl
NETA (Norethisteronacetat)	oral	5-15 mg/tgl
Progesteron	oral	100-300 mg/tgl
LNG-IUP (52mg)		20µg/tgl

Komplettremissionsraten unter LNG-IUP (im ersten Jahr – *Westin Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; Obermaier SGO 2021*): Frühes invasives Karzinom: ca. 45%; EIN: ca. 80%

Remissionswahrscheinlichkeit unter LNG-IUP ggf vom molekularen Subtyp abhängig (*Puechl Cancers 2021*): Progression/Nichtansprechen unter LNG-IUP 19% - im med. 8 Monate; Progression/Nichtansprechen nach Subtyp: p53wt: 13%, p53-abn: 50%; MMRd: 33%, POLE: 25%

2. Diagnostik

Spezielle Anamnese und Risikofaktoren:

- Familienanamnese: Checkliste HNPCC/ Lynch Syndrom
Alter bei Diagnose / Verwandtschaftsgrad
- ggf. Risikoberatung
 - Untersuchung des HE-Präparats auf molekulare Subgruppen (MMR-IHC, p53, (ggf. POLE)), Hormonrezeptoren
- Eigenanamnese: Diabetes mellitus, Adipositas, Hypertonie
Medikation (*HRT, Tamoxifen, Dauer der Einnahme*), PCO, Zweitmalignome (z.B. Zervix-, Kolorektal-, Urothelkarzinom)
- Soziale Anamnese: Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf
- ggf. Bescheinigung, Dauer AU besprechen
 - ggf. Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren
- Verwandte / Bezugspersonen: • ggf. Auskunftsrecht an- und absprechen
- Reproduktion: Menarche – Menopause – Blutungen
Schwangerschaften – Geburten
Antikonzepktion (Pille / IUP-Dauer) – HRT
vor der Menopause: Kinderwunsch?
- Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP):
- ggf. OP Berichte und Histologiebefund besorgen

Symptome:	was und seit wann? (z.B. Blutungen, abd. Symptome)
Voruntersuchungen:	wann zuletzt KVU (Pap / Endometriumbiopsie?) und Ultraschall, Koloskopie/ÖGD (bei V.a. Lynch) • ggf. Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen

Untersuchungen

Allgemeine körperliche Untersuchung:

Body mass index (BMI)
Einschätzung Allgemeinzustand (AZ)
Klassifikation n. ECOG und Komorbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie

gyn. Untersuchung:

Bi-manuell, rekto-vaginal
Nabel, Bauchdecken, Narben
LK supraclaviculär, axillär, inguinal
Palpation + Inspektion der Mammae

Ultraschall:

Vaginal (Infiltrationstiefe, Endometriumdicke und Angabe AP-Durchmesser Uterus, Tumorgroße
Abdominal (Harnstau, Ascites?), ggf. Sono inguinale LK

Röntgen:

Vor geplanter HE/Fertilitätserhalt: CT oder MRT Abdomen/Becken), CT-Thorax
Mammographie + Sono (wenn zuletzt vor > 12 Mon.)

Prae-OP Labor inkl. Blutgruppe

Nur bei Indikation:
(Facharzt)

Zysto-/Rektoskopie bei V. a. Blasen-/Darmbeteiligung
Koloskopie/ÖGD (bei Verdacht auf Lynch Syndrom)

Histolog. Sicherung:

Narkoseuntersuchung, Hysteroskopie, frakt. Abrasio
(cave: Kontamination Zervix- hier RS Pathologie)

Histologie:

- histologischer Typ:
- endometrioid vs. nicht endometrioid (z.B. klarzellig, serös, Karzinosarkom)
- Grading – CAVE Klassifikationen nicht 1:1 übersetzbar: G2 meist low grade
- Myometriuminvansion und Zervixstromabefall
- Tumobiologie (immer anstreben- v.a. prä-OP am Kürettagematerial!):
 - MMR-Analyse (IHC auf Expressionsausfall von MLH 1, MSH 2, MSH6, PMS 2 oder Mikrosatelliten-Instabilität [MSI])
 - p53, L1CAM
 - Steroidrezeptoren
 - Her2/neu bei serösem Subtyp
 - POLE- Analyse bei Therapierelevanz in high-intermediate/high-risk Fällen (z.B. G3, p53, usw.)

3. Stadieneinteilung beim Endometriumkarzinom nach FIGO 2009 und 2023

Da die FIGO-Klassifikation 2023 nicht nur eine leichte Modifikation der alten Klassifikation darstellt, sondern relevant modifiziert wurde auch mit Berücksichtigung der Histologie bzw. molekularen Subtypen wird hier sowohl die alte als auch neue Klassifikation angegeben. Es ist daher aktuell sinnvoll FIGO- und TNM-Klassifikation anzufordern.

FIGO Klassifikation 2009

FIGO	TNM	
I	T1	Corpus uteri u./o. Zervixdrüsenbefall
I A	T1a	Endometrium- u./o. Infiltration innere Myometriumhälfte
I B	T1b	Infiltration äußere Myometriumhälfte (≥ 50%)
II	T2	Zervixstromabefall
III	T3 u./o. N1	Becken lokal u./o. regionär, pos. Ascites immer separat
III A	T3a	Serosa- u./o. Adnexinfiltration
III B	T3b	Vaginal- u./o. Parametrienbefall
III C	N1	Pelviner u./o. paraaortaler LK Befall
III C1	N1	Positive pelvine Lymphknoten
III C2	N2	Positive paraaortale Lymphknoten
IV	T4 u./o. M1	Organinfiltrationen u./o. Fernmetastasen
IV A	T4	Infiltration von Blase u./o. Rektumschleimhaut
IV B	M1	Fernmetastasen inkl. intraabdom. Tumor u./o. ing. LK Befall

FIGO Klassifikation 2023

FIGO	
I	Begrenzt auf Corpus uteri und Ovarien
IA	Begrenzt auf das Endometrium ODER nicht-aggressiver histologischer Typ (low-grade endometrioid, mit Invasion <50% des Myometriums ohne/mit fokaler LVSI) Stadium IAmPOLEmut: POLEmut begrenzt auf den Uterus +/- Zervixinvasion, unabhängig von LVSI oder histologischem Subtyp
IA1	Low-grade endometrioides Karzinom, begrenzt auf Endometriumpolypen ODER auf das Endometrium
IA2	Low-grade endometrioides Karzinom, Befall von <50% des Myometriums, ohne/mit fokaler LVSI
IA3	Low-grade endometrioides Karzinom begrenzt auf Corpus uteri und Ovarien. Nur wenn folgendes zutrifft: myometrane Invasion < 50%, + kein/fokales LVSI + keine weiteren Metastasen + Ovarialtumor pT1a
IB	Low-grade endometrioides Karzinom, Befall von ≥ 50% des Myometriums, ohne/mit fokaler LVSI
IC	Aggressiver histologischer Typ, begrenzt auf Endometriumpolypen ODER auf das Endometrium
II	Zervixstromabefall ohne extrauterine Ausdehnung ODER mit substanzieller LVSI ODER aggressiver histologischer Typ mit Invasion des Myometriums
IIA	Low-grade endometrioides Karzinom mit Zervixstromabefall
IIB	Low-grade endometrioides Karzinom mit substanzieller LVSI

IIC	Aggressiver histologischer Typ mit jeglicher Beteiligung des Myometriums Stadium IICmp53abn: p53abn beschränkt auf Uterus +/- Zervixinvasion + myometraner Invasion, unabhängig von LVSI oder histologischem Subtyp
III	jeder histologische Typ mit lokaler und/oder regionaler Ausbreitung
IIIA	Befall von Uterusserosa und/oder der Adnexe
IIIA1	Ausbreitung auf Eierstock oder Eileiter (außer bei Stadium IA3)
IIIA2	Befall von Subserosa oder Serosa von Uterus
IIIB	Befall von Vagina und / oder Parametrien oder Beckenperitoneum
IIIB1	Befall von Vagina und/oder Parametrien
IIIB2	Befall von Beckenperitoneum
IIIC	Metastasen in den pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten
FIGO IIIC1	Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
FIGO IIIC1i	Mikrometastase
FIGO IIIC1ii	Makrometastase
FIGO IIIC2	Metastasen in para-aortalen Lymphknoten bis zu den Nierengefäßen, +/- Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten
FIGO IIIC2i	Mikrometastase
FIGO IIIC2ii	Makrometastase
FIGO IV	Befall von Blasenschleimhaut +/- Darmschleimhaut +/- Fernmetastasen
FIGO IVA	Befall von Blasenschleimhaut +/- Darmschleimhaut
FIGO IVB	Abdominelle peritoneale Metastasen jenseits des Beckens
FIGO IVC	Fernmetastasen, einschließlich extra- oder intraabdomineller LK-Metastasen oberhalb der Nierengefäße. Lunge, Leber, Gehirn oder Knochen

Aggressive Histologie
• High-grade Endometroide Karzinome (grade 3) • Seröse Karzinome • Klarzellige Karzinome • Gemischte Karzinome • Undifferenzierte Karzinome • Karzinosarkome • Mesonephrisch-like Karzinome • Gastrointestinaler muzinöser Typ

4. Operative Therapie

4.1 Allgemeines

1. Entscheidung: Operationsfähigkeit

- AZ/EZ und biologisches Alter, Begleiterkrankungen, ACCI
- Diagnostik vollständig / Histo liegt vor?

2. Entscheidung: Abklärung Nodalstatus bei klinisch/bildgebend cN0

- SNB-ICG bei FIGO I-III stets anstreben

→ siehe Algorithmus unten

4.2 Operative Therapie – Primär-OP

Grundprinzipien der OP-Vorbereitung

OP-Vorbereitung

OP-Planung:	immer durch OA / Klinikdirektor frakt. Abrasio mit Vorlage Histologie, der Risikofaktoren sowie prä-OP Staging und interdisziplinärer prä-operativer Konferenz
Entscheidung:	Diagnostik komplett LSK / Roboter assistierte OP / LS / QS / vaginal
Vorbereitung:	ggf. Blutkonserven bereitstellen (2 EK bei geplanter/wahrscheinlicher LNE) ggf. Planung Intensiv bei Co-Morbidität ggf. DJ-Einlage (bei Vor-OP) Haare im OP-Gebiet kürzen und Thromboseprophylaxe: am Vorabend, 12h prae-OP, z.B. Innohep® 4.500 I.E. s.c. OP-Aufklärung
Operation:	Antibiotikaprophylaxe Cefuroxim (+ Metronidazol bei OP > HE+Adnexe) SNB-Technik durch intrazervikale ICG-Injektion
Schnittführung:	LSK +/-Roboter assistierte OP (Priorität bei hohem BMI) oder Längsschnittlaparotomie – intrauterinen Manipulator vermeiden

Nach Eröffnung des Peritoneums bzw. Gas-Insufflation:

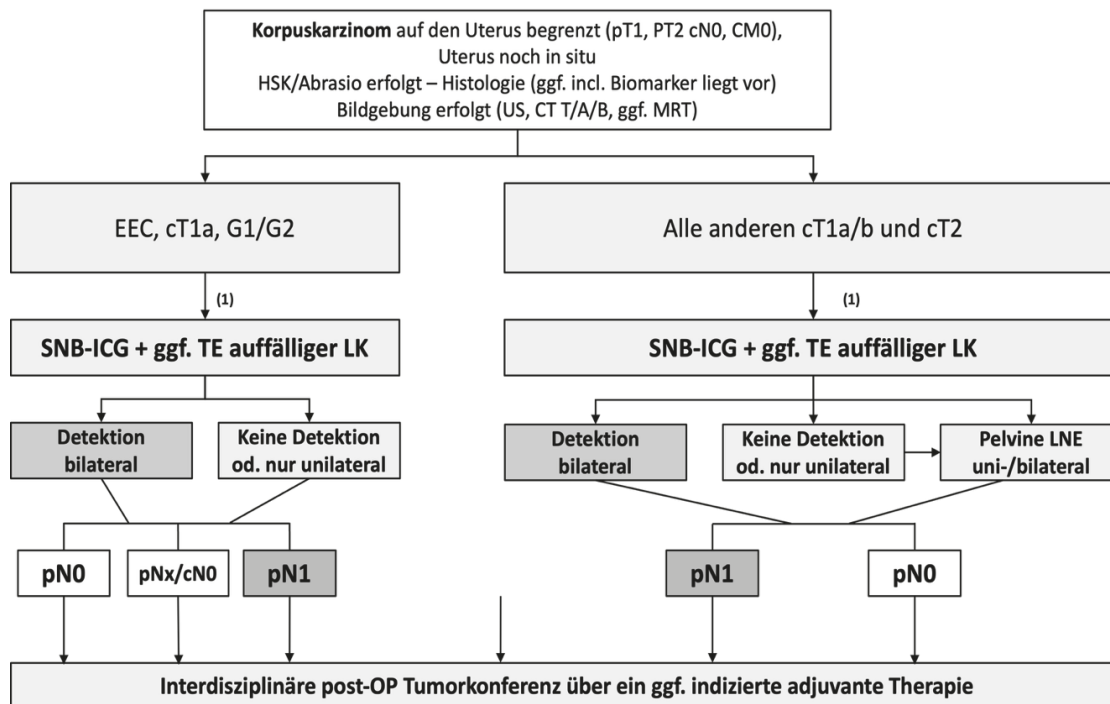
- Exploration des Situs und Beschreibung inkl. Metrik, Zytologieentnahme
- Überprüfung Stadium und Entscheid über weitere OP
- Ggf. Präparation der Lymphabflussbahnen bei SN-Detektion pelvin/präsacral/paraaortal
- Bevorzugt retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken
- Adnexektomie bds., Ausnahme kann angeboten werden bei: Prämenopausal (< 45 Jahre) + endometrioider Histologie + FIGO IA + low-grade + p53-Wildtyp, ER+, Lynch/HBOC ausgeschlossen
- Einfache Hysterektomie mit Bergung in toto ohne Morcellement/Verletzung. Falls bei LSK Bergung vaginal erschwert → großzügige Indikation für Bergungsschnitt!
- Seitenspezifische pelvine und ggfs. paraaortale Lymphonodektomie bei frustraner ICG-SNB-Darstellung
- Ggf. Omentektomie (immer bei Befall und/oder serösem / undiff. Histologie und Karzinosarkome)
- Mod. Radikale HE Typ B/C nach Q/M bei Parametrieninfiltration (per LAP)
- (Partielle) Kolpektomie bei Vaginalbefall (FIGO III B)

FIGO Klassifikation	Primärtherapie/ Operation
FIGO I	Laparoskopische (ggf. Roboter-unterstützte) Hysterektomie*, Adnexe bds., Zytologie • LK-Staging mittels SNB-ICG • Omentektomie bei seröser /undiff. Histologie und Karzinom • ggf. Ovarerhalt bei prämenopausalen Patientinnen (<45J) mit IA, low-grade, endometrioid, p53-Wildtyp, ER+ und Ausschluss Lynch/HBOC
FIGO II	Laparoskopische (ggf. Roboter-unterstützte) Hysterektomie*, Adnexe bds., Zytologie • LK-Staging mittels SNB-ICG • Omentektomie bei seröser /undiff. Histologie und Karzinom
FIGO III	HE, Adnexe bds., Zytologie, SNB-ICG oder LNE mit Ziel der Komplettresektion, d.h. ggf. mit Deperitonealisierung des Beckens bei peritonealem Befall, (partieller) Kolpektomie bei Vaginalbefall, oder HE Typ B/C nach Q/M bei Parametrienbefall, Omentektomie bei serösem /undiff. Histologie und Karzinom Zugangsweg: präferentiell LS-LAP
FIGO IV A (Einzelfallentscheidung)	• Vordere u./ o. hintere Exenteration oder • Supportive OP (Harn u./ o. Stuhableitung)
FIGO IV B/C	• Operabilität prüfen, optionales Debulking bei erreichbarer Komplettresektion bei zu erwartender akzeptabler Morbidität • ggf. palliative OP • ggf. palliative Radiotherapie bei drohender Symptomatik durch Primärtumor und/oder Metastasen
Inoperabilität	Primäre Systemtherapie und/oder Strahlentherapie (z.B. Chemo-/ endokrine Therapie; Studienteilnahme) • (Indikation in Abhängigkeit der Tumorausbreitung)

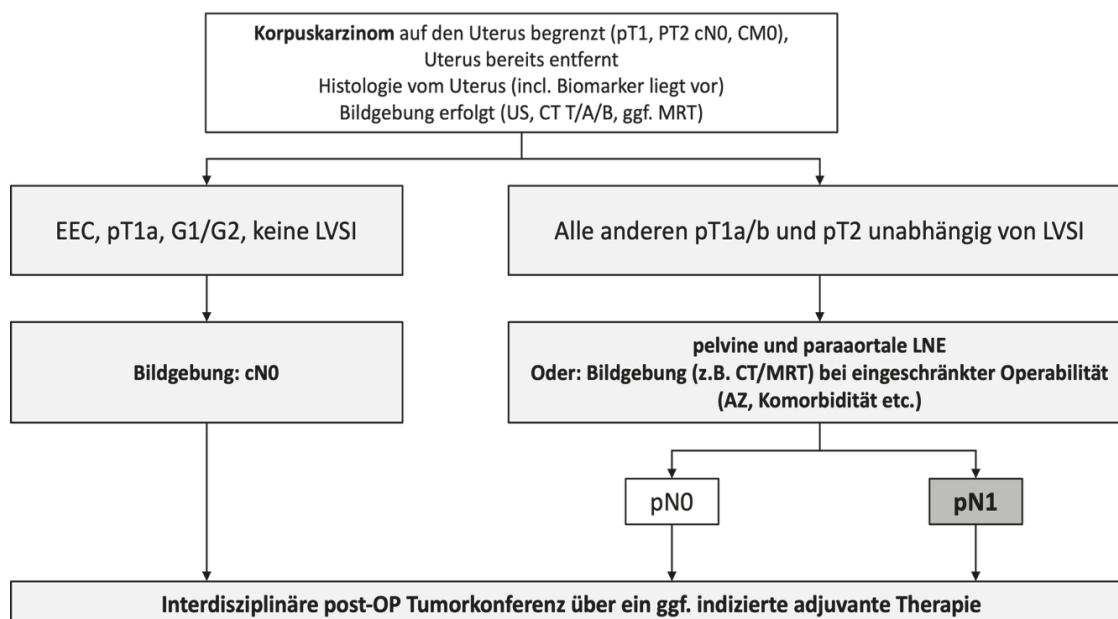
* bei FIGO I/II ist die LSK der präferierte Zugangsweg. Onkologisches Grundprinzip ist immer die Entfernung des Uterus in toto. In Abhängigkeit von Größenverhältnis Uterus/Vagina, dann 3 Optionen: (1) TLH mit vaginaler Bergung, (2) TLH mit Bergungsschnitt, (3) primäre Laparotomie

KEM Algorithmus LK Staging beim Endometriumkarzinom im Stadium FIGO I+II:

A. bei noch vorhandenem Uterus



B. LK Staging nach bereits erfolgter Hysterektomie



4.3 Operative Therapie – Sonderfälle

Endometriumkarzinom als „Zufallsbefund“ nach HE oder postoperatives histologisches Up-Staging:

- Diagnostik (CT, ggf. MRT) komplettieren bei Risikofaktor für LK-Metastasen
- Stadien- und risikoadaptierte Re-OP
- S. Risiko-Kategorisierung und Nodal-Assessment-Flussdiagramm (Z.n. HE)

FIGO I und schlechter AZ / Adipositas per magna (BMI >40)

- Roboter assistierte OP
- Vaginale HE + Adnexextirpation bds. (ggf. LSK assistiert)
- Primäre Strahlentherapie
- Wenn OP bzw Radiatio nicht möglich, systemtherapeutische Optionen andeuten (z.B. endokrine Therapie)

FIGO IV A

- Individuelles Vorgehen: OP und/oder Radiatio und/oder systemische Therapie (s.u.)

FIGO IV B/C

- Histologische Sicherung anstreben
- Debulking-OP mit dem Ziel TR = 0 (Einzelfallentscheidung), anschließend platinbasierte Chemotherapie +/- Checkpointinhibitor
- Nicht „lokal“ therapierbare / disseminierte Fernmetastasen
 - primär systemische Therapie
 - platinbasierte Chemotherapie (z.B. Carboplatin/Paclitaxel) +/- Checkpointinhibitor, weitere Details siehe 5.2
 - Bei Her-2-neu positiven serösen Tumoren, Hinzunahme von Trastuzumab nach Kostenübernahmeantrag
 - MA 160 mg/d, MPA 200-(300) mg, Tamoxifen 20 mg/d, Anastrozol, Fulvestrant
 - individuell adaptierte Palliativtherapie
 - z.B. Harn- / Stuhl-Ableitungen (bei Fisteln)
 - z.B. palliative Radiatio bei Blutungen oder sympt. Metastasen

Wunsch nach Uteruserhalt bei Kinderwunsch

Nach Risikoaufklärung nur bei FIGO IA (keine Myometriuminfiltration-MRT/Sono) und G1 und ER/PR-positiv und p53-wt und L1CAM-negativem und endometrioidem Karzinom und keine Hinweise auf cN1/cM1 (CT Thorax/Abdomen/Becken, ggf MRT Becken); molekulare Subtypisierung anstreben (bei ggf. unterschiedlichen Progressionsraten/Nichtansprechen) hochdosierte Gestagentherapie (s. Kapitel Endometriumhyperplasie) – Cave: hereditäre Erkrankungen (Lynch; HBOC) ausschließen.

Patientin muss aufgeklärt werden über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches aufgrund des hohen Risikos eines Rezidivs auch nach initialer Komplettremission unter der endokrinen Therapie.

Eine Schwangerschaft sollte frühestens nach 6 Monaten bei kompletter Remission unter konservativer Behandlung angestrebt werden.

Optionen der medikamentösen Behandlung:

- Medroxyprogesteronacetat (400-600 mg/d/p.o.)
- Megestrolacetat (160-320 mg/d/p.o.)
- Levonorgestrel-IUP (52 mg) allein oder in Kombination mit oralen Gestagenen

4.4 Operative Therapie – Dokumentation

Krankenblatt: Operateure, Art der OP, Drainagen, bes. Anordnungen, Tumordokumentationsbogen komplettieren

OP-Bericht: Situs (inkl. Metrik), Gang der OP, Blutverlust, intraop. Substitution (EK), Antibiose, post-OP Situs

Jetzt: **post-OP FIGO Stadium**
Diagnosedatum = OP –Datum (meist Datum der HSK / Abrasio)
Histologie: endgültiges FIGO Stadium (und pTNM Stadium)
Biomarker/RF: L1CAM, p53, MMR/MSI, ggf. POLE

5. Radio- und Systemtherapie bei Primärdiagnose

5.1 Allgemeines

- Die Wahl der adjuvanten Therapie richtet sich nach klassischen, histologischen und modernen molekularpathologischen Markern.

Definition der Risikogruppen basierend auf der FIGO-Stadieneinteilung 2023 und molekularen Klassifizierung

FIGO-Stadium 2023 *			Molekulare Klassifikation			
			POLE ^{mut}	MMRd	NSMP low-grade und ER positiv	NSMP high-grade oder ER negativ (oder beides) ‡
I Begrenzt auf Corpus uteri						
IA	IA1	Low-grade endometrioid, auf den Endometriumpolyp oder das Endometrium begrenzt (keine Myometriuminfiltration)	IaM POLE ^{mut}			‡
	IA2	Low-grade endometrioid, Myometriuminfiltration <50%, keine oder nur fokale LVSI	IaM POLE ^{mut}			‡
	IA3	Low-grade endometrioides Karzinom des Endometriums und der Ovarien §				‡
IB		Low-grade endometrioid, Myometriuminfiltration ≥50%, keine oder fokale LVSI	IaM POLE ^{mut}			‡
IC		High-grade histologischer Typ ¶, begrenzt auf den Endometriumpolyp oder das Endometrium	IaM POLE ^{mut}		NA	
II						
IIA		Low-grade endometrioid mit Zervixstromabefall	IaM POLE ^{mut}			‡
IIB		Low-grade endometrioid mit substanzialer LVSI	IaM POLE ^{mut}			‡
IIC		High-grade histologischer Typ ¶ mit Myometriuminfiltration	IaM POLE ^{mut}	Myometriuminfiltration <50%, keine oder nur fokale LVSI	NA	‡
			IaM POLE ^{mut}	Myometriuminfiltration ≥50%, keine oder nur fokale LVSI		‡
			IaM POLE ^{mut}	Zervixstromabefall, keine oder nur fokale LVSI		‡
			IaM POLE ^{mut}	Substanziale LVSI		‡
III Lokale oder regionale Ausbreitung oder beides						
IIIA	IIIA1	Ausbreitung auf Ovarien oder Tuben (ausgenommen bei Erfüllung der Kriterien für Stadium IA3)				
	IIIA2	Befall der Subserosa des Uterus oder Ausbreitung über die Serosa des Uterus				
IIIB	IIIB1	Befall der Vagina oder der Parametrien oder beide				
	IIIB2	Befall des Beckenperitoneums				
IIIC	IIIC1	Metastasen in den pelvinen Lymphknoten				
	IIIC1i	Mikrometastase				
	IIIC1ii	Makrometastase				
	IIIC2	Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten (bis zu den Nierengefäßen)				
	IIIC2i	Mikrometastase				
	IIIC2ii	Makrometastase				
IV Lokal fortgeschrittene Erkrankung, metastasierte Erkrankung oder beides						
IVA		Befall der Blasen- oder Darmmukosa oder beides				
Fernmetastasen oder Tumorrest nach einer Operation						
III oder IVA		Tumorrest				
IVB		Abdominale Metastasen außerhalb des Beckens				
IVC		Fernmetastasen, einschließlich extra- oder intraabdomineller Lymphknotenmetastasen oberhalb der Nierengefäße; pulmonale, hepatische, zerebrale oder ossäre Metastasen				

Weiß steht für ein geringes Rezidivrisiko (< 8%); hellgrau für ein mittleres Risiko (8-14%); dunkelgrau für ein hohes bis mittleres Risiko (15-24%); schwarz für ein hohes Risiko (≥ 25%) und schraffiert für eine unklare Risikoklassifizierung aufgrund unzureichender Daten; m: molekular; MMRd: Mismatch-Reparatur-Defizienz; NA: nicht anwendbar; NSMP: kein spezifisches molekulares Profil; p53abn: abnormales p53; POLEmut: POLE-Mutation; LVSI: Lymphgefäßinvasion

5.2 Stadienabhängige Therapie

5.2.1 Tabelle – Therapie

Risk	Therapieempfehlung	
	Radiatio	Chemo
Low	keine	keine
Intermediate	Brachytherapie	Bei high-grade Histologie: 6 x Carboplatin/Paclitaxel
High-intermediate	- Brachytherapie: IIC ohne sub. LVSI, IIA) - EBRT: IIB, IIC mit substanzieller LVSI	Bei high-grade Histologie: 6 x Carboplatin/Paclitaxel
High-risk	- bei FIGO I+II: in Kombination mit Chemotherapie - bei Karzin Sarkom FIGO I+II: EBRT (nach Chemotherapie) - bei FIGO III/IV: keine generelle Empfehlung zu Radiatio. Kann in Einzelfällen diskutiert werden - Bei Tumorrest: ggf. tumorgerichtete RT - Ggf. RT zur Symptomlinderung	- FIGO I/II: 6x Carboplatin/Paclitaxel - FIGO III/IVA ohne Tumorrest (kuratives Setting): 6x Carboplatin/Paclitaxel - Nur bei MMR-d: Option der CPI-Hinzunahme z.B. Pembrolizumab, Dostarlimab, Durvalumab - FIGO III mit Tumorrest / IV: 6 x Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Checkpointinhibitor. - MMR-d: Durvalumab, Dostarlimab oder Pembrolizumab - MMR-p: Dostarlimab, Pembrolizumab, Durvalumab mit Olaparib
Unklares Risiko	- IA/IC NSMP G3/ER negativ / p53 mut: keine adjuvante Therapie - III/IV POLEmut: individuelle Fall-zu-Fall-Entscheidung	

Anmerkung:

- Bei intermediate/high-intermediate und dMMR: Prüfung Option Therapie mit Checkpointinhibitor
- Bei MMR-Defizienz → Bethesda/Amsterdam Kriterien und ggf. genetische Beratung (bei MLH1+/- PMS2-Ausfall: vorher immer MLH1-Methylierungsanalyse anstreben)
- Bei Her2-neu: 3+ Prüfung Studienteilnahme AGO-EN 11 / DESTINY-Endometrial 02

5.3 Primäre Therapie – Radiatio

Adjuvante Radiotherapie:

(Indikation / Planung und Diskussion gemeinsam mit Strahlentherapie)

Indikationen für Radiatio:

- Primär: kombinierte perkutane Radiotherapie und Brachytherapie
 - FIGO IVA (ggf. nach Primär-OP)
 - Inoperabilität/Ablehnung einer Operation
- Postoperativ bei Risikofaktoren: siehe Tabelle
- Ggf. palliativ (siehe unten)
- Mitbehandlung der Lymphabflusswege:
 - Iliakal: bei Indikation zur perkutanen Radiatio

Zielvolumen

- Perkutane Radiotherapie: Festlegung anhand des Planungs-CT unter Berücksichtigung der vorab erfolgten bildgebenden Diagnostik
- Beachtung der internationalen Konturierungsempfehlungen
 - ehemalige Region von) Uterus, obere Vagina, Parametrien, Tumorregion: mit Sicherheitssaum
 - Lymphabflusswege: an Gefäßstrukturen orientiert
- Brachytherapie (Iridium high-dose-rate (HDR) Afterloading):
 - primär: intrauterin und vaginal
 - postoperativ: Scheidenende

Dosierung

Primäre Radiotherapie

Perkutane Radiotherapie und Brachytherapie:

- perkutan:
 - Uterus inklusive Tumor, obere Vagina, Parametrien: 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 45–50,4 Gy (bei Parametrien-/Lymphknotenbefall Boost bis 59,4 Gy)
 - paraaortale Lymphabflusswege (wenn indiziert): 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 45–50,4 Gy
- Brachytherapie:
 - Beginn in der zweiten Bestrahlungshälfte (wenn Zervix sondierbar bzw. nach Abschluss der perkutanen Radiatio)
 - 3- bis 5-mal 6–7 Gy (abhängig von perkutan applizierter Dosis), 1-2-mal/Woche (bildgestützte 3D-Planung; an diesen Tagen keine perkutane Radiotherapie)

Postoperative Radiotherapie

Alleinige Brachytherapie: 3- bis 6-mal 5–7 Gy, 1- bis 2-mal/Woche (dosiert auf 5 mm Gewebetiefe bzw. bildgestützte 3-D-Planung)

Perkutane Radiotherapie und Brachytherapie:

- Perkutan:
 - ehemalige Region von Uterus inklusive Tumor, obere Vagina, Parametrien: 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy (bei ausgeprägtem Parametrien-/Lymphknotenbefall ggf. Boost bis 59,4 Gy)
 - paraaortale Lymphabflusswege (wenn indiziert): 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 45–50,4 Gy
 - bei primärem Vaginalbefall/Non-in-sano-Resektion ggf. zusätzlich Brachytherapie: 1- bis 2-mal 6 Gy (oberes Drittel der Vagina bzw. inklusive Bereich des Vaginalbefalls; Bildgeführte adaptive Brachytherapie)
 - bei glangulärem oder stromalem Befall der Zervix Brachytherapie-Boost in Erwägung ziehen (2-mal 6 Gy)

Palliative Radiotherapie

- Individuelle Entscheidung abhängig von Vorbelastung, Zielvolumengröße, Allgemeinzustand u.a.; z. B. 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 39,6–50,4 Gy (ggf. als Radiochemotherapie), 5-mal 3 Gy/Woche bis 30–45 Gy; 5-mal 5 Gy

Technik

- Rückenlage, CT-gestützte (3D-konformale oder) IMRT/VMAT-Technik
- Planung/Radiotherapie mit reproduzierbarer Blasenfüllung (meist gefüllte Blase)

6. Nachsorge

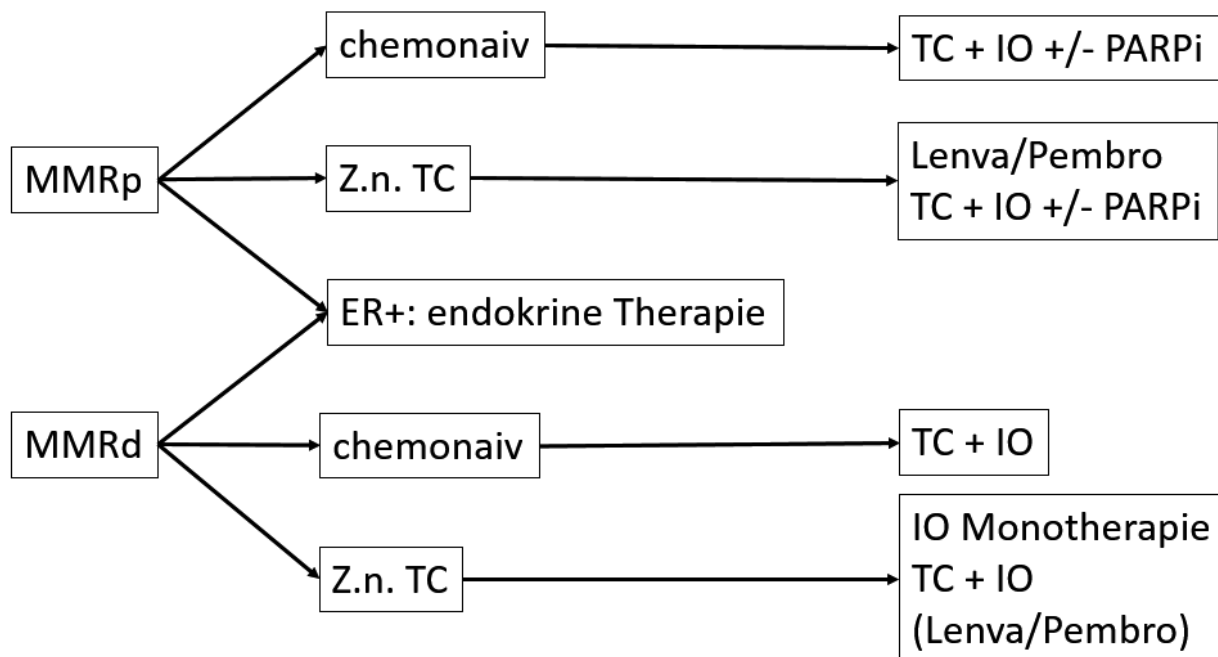
(siehe „Essener Nachsorgeplan“)

7. Rezidivtherapie

Systemtherapeutische Optionen

- Molekulares Tumorboard anstreben
- Endokrine Therapie (low grade endometrioid, ER/PR-positiv: z.B. MA 160 mg/d, MPA 200 (-300) mg, Tamoxifen 20 mg/d, Fulvestrant 500 mg, Aromatasehemmer
- 6 x Carboplatin/Paclitaxel (insbesondere, wenn platin-naiv)
 - 6 x Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Checkpointinhibitor.
 - (1) Bei MMR-d: Dostarlimab, Pembrolizumab, Durvalumab
 - (2) MMR-p: Durvalumab mit Olaparib, Pembrolizumab, Dostarlimab
 - Bei platinbasierter Vortherapie platinfreie Therapie oder Platinbasierte Re-Induktion (s.u)

Fortgeschrittenes Stadium (FIGO IV/FIGO III mit Tumorrest) und Rezidiv



Insbesondere bei MMRd ist eine IO-basierte Therapie die Standardbehandlung. MMR-Status entscheidet über Kombination bzw. Therapielinie. Bei Tumorprogression nach IO-Therapie, gibt es folgende Optionen:

- Bei MMRp und TC geplant -> Studienteilnahme Ago-Studie anstreben
- Nach platinbasierter Therapie -> Studienteilnahme: AGO-EN 10 / Bluestar Endo 01, AGO-EN 12 / Behold Endometrium
- Trastuzumab deruxtecan bei Her-2/neu positiven Karzinomen (Kostenübernahme)
- Doxorubicin oder weekly Paclitaxel
- Molekulares Tumorboard

Nota bene: eine endokrine Therapie ist bei hormonrezeptorpositivem Endometrium-Ca unabhängig von der Therapielinie eine Option

- Bei Karzinosarkom - metastasiert bzw. inoperabel
 - Immer MMR-Status bestimmen lassen, ggf. Immuntherapie (siehe oben)
 - Studienteilnahme prüfen, siehe oben
 - Falls noch nicht erfolgt: Carboplatin/Paclitaxel+CPI, ansonsten ggf.:
 - Ifosfamid – Paclitaxel oder Ifosfamid mono oder oder Carboplatin – peg.-liposomales Doxorubicin (AUC 6/40 mg², q28)
 - Molekulares Tumorboard anstreben
- 1. Klinisches und radiologisches Staging (CT-Thorax/Abdomen/Becken)
- 2. Histologische Sicherung des Rezidivs anstreben
- 3. Scheiden-(stumpf)-Rezidiv:
 - Bei Operabilität makroskopische Komplettresektion mit post-operativer Radiatio anstreben
 - Ansonsten Radiatio
- 4. Optionen bei Beckenrezidiv
 - Operation (Einzelfallentscheidung), ggf. +/- Radiatio +/- Systemtherapie
 - Radiotherapie
 - Chemotherapie, endokrine Therapie
 - Individuell adaptierte Palliativtherapie
 - z.B. Harn-/Stuhl-Ableitung (bei Fisteln)
 - z.B. Radiatio oder OP einzelner Metastasen
- 5. Optionen bei Rezidiv außerhalb des Beckens / Fernmetastasen
 - Operative Therapie bei oligometastatischem Befall und Aussicht auf makroskopisch komplette Zytoreduktion (Einzelfallentscheidung)
 - Chemotherapie, Immuntherapie, endokrine Therapie
 - Individuell adaptierte Palliativtherapie (siehe oben)

Diagnostik und Therapie der mesenchymalen Tumoren des Uterus

1. Diagnostik

Familienanamnese:

Li Fraumeni-, DICER1-Syndrom
Alter bei Diagnose / Verwandtschaftsgrad
• ggf. *Risikoberatung und Testung*

Spezielle Anamnese:

Soziale Anamnese:

Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf
• ggf. *Bescheinigung, Dauer AU besprechen*
• ggf. *Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren*
Verwandte / Beziehungspersonen
• ggf. *Auskunftsrecht an- und absprechen*
Partnerschaftsanamnese
Sexuelanamnese

Reproduktion:

Menarche – Menopause – Blutungen
Schwangerschaften – Geburten
Antikonzeption (Pille – Dauer)
vor Menopause: Kinderwunsch?

Vorerkrankungen:

Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie?
• ggf. *Bestrahlungspläne besorgen*
Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP)
• ggf. *OP Berichte und Histo-Befund besorgen*
Diabetes, Adipositas, Hypertonie
Medikation (Tamoxifen – KI bei low grade ESS!)
Allergien

Symptome:

Was und seit wann?
z.B. Blutungen, Schmerzen, Dyspnoe

Voruntersuchungen:

Regelmäßige Vorsorge?
wann zuletzt KVU und Ultraschall?
auswärtige Befunde?
• *Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen*

Untersuchungen

Einschätzung Allgemeinzustand:

- *AZ Klassifikation n. ECOG → siehe Chemo-Standardordner*

Gyn. Untersuchung:

bi-manuell, rekto-vaginal
Nabel, Bauchdecken, Narben
LK axillär, supraclaviculär, inguinal
Palpation + Inspektion der Mammæ

Ultraschall:

vaginal
abdominal (Nieren, LK, Leber)
Mammæ (wenn klin. o. mammogr. Befund)

Röntgen:	CT Thorax, CT oder MRT Abdomen/Becken
Prae-OP Labor inkl. Blutgruppe, ggfs. EK kreuzen	
Nur bei Indikation:	MRT / Zysto- / Rektoskopie / Koloskopie
Histologische Sicherung:	Narkoseuntersuchung (Klinikdirektor / OA) Hysteroskopie + fraktionierte Abrasio (cave: Abradatsdiagnose nicht immer kongruent mit endgültiger Diagnose, daher ggf. bei OP zusätzlich intra-operativer Schnellschnitt) bei V. a. Fernmetastasen: histologische Sicherung
Histologischer Typ:	Leiomyosarkom (LMS) abzugrenzen von Leiomyom mit mit unsicherem malignem Potential (STUMP) → Referenzpatho! Endometriales Stromasarkom (ESS) low grade / high grade / undifferenziertes uterines Sarkom/ NTRK fusion-positives Uterines Sarkom Adenosarkom ohne und mit sarkomatöser Überwucherung andere (noch) seltenere Formen (z.B. PEComa, UTROSCT etc)
CAVE:	Bei Abrasio diagnostiziertes Sarkom kann auch ein Karzinosarkom sein, sofern nur mesenchymale Anteile im Abradat erfasst wurden → ggfs. Schnellschnittdiagnostik bei HE
Jetzt:	Formulierung der (Verdachts-) Diagnose inkl. Stadium

2. FIGO Stadieneinteilungen

Leiomyosarkome und Endometriale Stromasarkome (ESS)

FIGO I	Tumor auf Uterus begrenzt
FIGO IA	Tumor ≤ 5 cm
FIGO IB	Tumor > 5 cm
FIGO II	Tumor auf Becken begrenzt
FIGO IIA	Befall der Adnexe
FIGO IIB	Befall andere extrauterine Organe des Beckens
FIGO III	Intraabdominale Metastasen
FIGO IIIA	ein befallenes Organ
FIGO IIIB	mehr als ein befallenes Organ
FIGO IIIC	positive pelvine und / oder paraaortale Lymphknoten
FIGO IV	Tumorbefall Blase und / oder Rektum und / oder Fernmetastasen
FIGO IVA	Tumorbefall Blase und / oder Rektum
FIGO IVB	Fernmetastasen

Adenosarkome

FIGO I	Tumor auf Uterus begrenzt
FIGO IA	Tumor auf Endometrium / Endozervix begrenzt ohne Myometriuminvasion
FIGO IB	Tumor auf innere Hälfte Myometrium begrenzt
FIGO IC	Tumor invadiert äußere Myometriumshälfte
FIGO II	Tumor auf Becken begrenzt
FIGO IIA	Befall der Adnexe
FIGO IIB	Befall andere extrauteriner Organe des Beckens
FIGO III	Intraabdominale Metastasen
FIGO IIIA	ein befallenes Organ
FIGO IIIB	mehr als ein befallenes Organ
FIGO IIIC	positive pelvine und / oder paraaortale Lymphknoten
FIGO IV	Tumorbefall Blase und / oder Rektum und / oder Fernmetastasen
FIGO IVA	Tumorbefall Blase und / oder Rektum
FIGO IVB	Fernmetastasen

3. Leiomyosarkom

Operative Therapie Leiomyosarkom

OP im **Stadium I / II:**

LS-Lap, Situs-Evaluation, (Spül-)Zytologie, Hysterektomie: komplette Entfernung ohne Uterusverletzung (ggfs. Absetzen über Stapler), Adnexexstirpation nach Befund und Menopausenstatus

OP im **Stadium III / IV:**

Einzelfallentscheidung; bei resektablem Tumor ggf. Debulking anstreben;
ggf. Palliativ-Eingriffe

Sonderfall:

Zufallsdiagnose eines Leiomyosarkoms nach Myomenukleation bzw. Morcellement

- Längsschnittlaparotomie, Evaluation des gesamten Abdomens, („Rest“)-Hysterektomie, Resektion befallener Organe
- Primäre Chemotherapie mit Gemcitabine - Docetaxel → Doxorubicin oder Doxorubicin mono
- Ein unbeabsichtigtes Morcellement führt zu einer deutlichen Prognoseverschlechterung!

Bei Leiomyosarkom Stadium I, solitärem Tumor < 5 cm, Resektion sicher im Gesunden und dringendem Kinderwunsch erscheint nach Aufklärung über eine erhöhte Rezidivrate ein konservatives Vorgehen möglich, allerdings ist die Datenlage hierzu sehr limitiert.

Zufallsdiagnose eines LMS bei Hysterektomie in toto:

keine weiteren Operationen (wenn die Abdominalhöhle ausreichend inspiziert war und bei unauffälligem Staging). Verbliebene Ovarien sind keine Indikation für eine Re-OP, da das LMS i.d.R. nicht endokrin sensibel ist.

Primärtherapie bei Leiomyosarkom

- Stadium **FIGO I - III nach OP mit kompletter Resektion und ohne Morcellement**
 - Nachsorge (evtl. regelmäßige Bildgebung)
 - Individualentscheid bei Risikofaktoren wie FIGO Stadium > IA:
Gemcitabine - Docetaxel → Doxorubicin
- FIGO III ohne komplette Resektion oder FIGO IV
 - Doxorubicin-basierte Systemtherapie
 - Doxorubicin oder Doxorubicin + Trabectedin (KÜA) für 6 Zyklen, und Erhaltungstherapie mit Trabectedin, Doxorubicin + Ifosfamid bei „fitter“ Patientin und Remissionsdruck oder Doxorubicin + Dacarbacin
 - bei R1/R2-Resektion, bei einem auf das Becken begrenzten Tumor kann im Einzelfall eine Radiatio des Beckens diskutiert werden
 - Neoadjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Trabectedin für 6 Zyklen und Erhaltungstherapie mit Trabectedin. Nach Zyklus 6 Evaluation der Operabilität.

4. Endometriale Sarkome

Dieses Kapitel beinhaltet die low grade ESS, high grade ESS, undifferenzierten uterinen Sarkome und NTRK fusion-positive uterine Sarkome, wobei die letzten drei operativ analog behandelt werden.

low-grade ESS	high-grade ESS	undiff. Uterine Sarkome (UUS)
Morphologie • ähneln endometr. Stromazellen • geringe Polymorphie • selten (mirkosk.) Nekrosen • zungenförmige myom. Infiltration • wenig/keine Mitosen	• oft Übergang LG- in HG-ESS • stärkere Polymorphie • mikro-/markosk. Nekrosen • destruierendes Wachstum • viele Mitosen (meist > 10/10 HPF)	• keine Ähnlichkeit zu ESS • hochgradige Polymorphie • i.d.R. markosk. Nekrosen • destruierendes Wachstum • sehr mitosereich
Immunhistochemie • CD 10+ve, ER/PR + ve • Cyclin D1_{nucl} + ve i.d.R. < 10 % der Tumorzellen • SMA (+ve), CD 117 -ve	• CD 10—ve, ER/PR -ve • Cyclin D1_{nucl} + ve > 70 % der Tumorzellen • CD 117+ve, DOG-1 -ve • BCOR +ve (> 70 %)	• CD 10, ER/PR variable, heterogen • Cyclin D1_{nucl} +ve/-ve • SMA, EMA, CKs, Desmin variabel
Molekularpathologie		
JAZF1-SUZ12 Andere	z.B. YWHE-NUTM2* ZC3H7B-BCOR	Komplexe genetische Veränderungen
Prognose gut	intermediär	schlecht

Synopsis der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie endometrialer Stromasarkome (ESS) und undifferenzierter uteriner Sarkome (UUS) (aus S2k-Leitlinie Uterine Sarkome, 2024)

Operative Therapie

OP im **FIGO-Stadium I / II:**

LS-Lap, Situs-Evaluation, (Spül-)Zytologie, Hysterektomie, Adnexexstirpation (je nach Menopausenstatus). Insgesamt großzügigere Indikationsstellung bei low grade ESS, keine Indikation bei high grade ESS und undifferenziertem uterinen Sarkom. Verbliebene Ovarien bei Stadium I rechtfertigen auch bei low grade ESS keine Re-OP.

OP im **FIGO-Stadium III / IV:**

Einzelfallentscheidung; bei resektablem Tumor ggf. Debulking anstreben; ggf. Palliativ-Eingriffe

Sonderfall:

Zufallsdiagnose eines Endometrialen Stromasarkoms nach Hysterektomie:

- wenn die Abdominalhöhle ausreichend inspiziert war und bei unauffälligem Staging, Re-OP für Adnexektomie bei ESS wenn FIGO >I diskutieren
- Falls auswärtig vorher Morcellement, siehe LMS + Adnexektomie

Entstehung eines low grade ESS unter Tamoxifen → Tamoxifen absetzen. Ist bei Diagnose eines low grade ESS kontraindiziert

4.1 Primärtherapie Low grade ESS

- **FIGO I:** Nachsorge
- **FIGO II-IV bei positivem Steroidrezeptorstatus:** Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) mit ggf. mit GnRH-Analogen (prämenopausal ohne Adnexektomie) oder Gestagene (optional bei Kompletresektion). CAVE Menopausenstatus! Die optimale Länge der Therapiedauer ist unklar, z.B. 5 Jahre wären eine Option.
- FIGO II-IV bei negativen Steroidrezeptoren: Referenzpathologie! Individualentscheid Monotherapie mit Doxorubicin

4.2 Primärtherapie High grade ESS und undifferenziertes uterines Sarkom

- anthrazyklinbasierte Chemotherapie (analog zu LMS)
- Bei positiven Steroidrezeptoren kann eine endokrine Therapie in der palliativen Situation erwogen werden
- Bei R1/R2-Resektion, bei einem auf das Becken begrenzten Tumor kann eine Radiatio des Beckens diskutiert werden

5. Adenosarkom

5.1 Operative Therapie Adenosarkom

Bei den Adenosarkomen ist zwischen Fällen ohne und mit sarkomatöser Überwucherung zu unterscheiden. Während ein Adenosarkom ohne sarkomatöse Überwucherung eher als low grade Sarkom klassifiziert wird und damit die Behandlung ähnlich ist zu den low grade ESS, zählen die Adenosarkome mit sarkomatöser Überwucherung zu den high-grade Sarkomen. Dies sollten dann eher analog zu high grade ESS/LMS bzw undifferenzierten uterinen Sarkomen behandelt werden.

OP im **FIGO-Stadium I / II:**

LS oder LSK in Abhängigkeit von prä-OP Befund, Situs-Evaluation, (Spül-)Zytologie, Hysterektomie (ggfs. Absetzen mit Stapler), Adnexexstirpation nach Befund und Menopausenstatus.

OP im **FIGO-Stadium III / IV:**

Einzelfallentscheidung; bei resektablem Tumor ggf. Debulking anstreben; ggf. Palliativ-Eingriffe

Insgesamt kann ein uteruserhaltendes Vorgehen aufgrund der sehr limitierten Datenlage nicht empfohlen werden kann, Sollte eine Patientin mit unbedingtem Kinderwunsch dennoch eine fertilitätserhaltende Alternative wünschen, so kann bei Adenosarkomen ohne sarkomatöse Überwucherung in Analogie zum

low grade ESS lediglich bei einer umschriebenen polypoiden Läsion im Stadium T1a eine hysteroskopische R0-Resektion mit anschließender adjuvanter Megesterolacetat-Therapie 160 mg/die über mindestens 6 Monate erfolgen.

5.2 Primärtherapie bei Adenosarkom

Stadium FIGO I: Nachsorge

Stadium FIGO II-IV: Einzelfallentscheidung. In Abhängigkeit davon, ob eine sarkomatöse Überwucherung vorliegt, dann Orientierung an Empfehlung bei low grade ESS bzw. high-grade Sarkom.

6. Besondere Fälle: zielgerichtete Therapieoptionen

- NTRK-Fusion: Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib
- RET-Fusion positive Tumore: Selpercatinib
- PEOm: Albumin-gebundenes Rapamycin (nab-Sirolimus)
- IMT (inflammatorischer myofibroblastischer Tumor) mit ALK-Translokation: ALK-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib)

7. Rezidivtherapie: LMS/Adenosarkom/endometriale Stromasarkome/PEOm

1. Histologische Sicherung bei Rezidiv immer anstreben
2. Beckenrezidiv
 - Versuch des operativen Ansatzes mit dem Ziel der Komplettresektion (Einzelfallentscheidung)
Voraussetzungen: Guter AZ, keine Hinweise für disseminierte Erkrankung, längeres Intervall seit Ersteingriff günstig.
3. Resektable Fernmetastasen (v. a. Pulmo)
 - Metastasenchirurgie (Indikation / Planung gemeinsam mit Thoraxchirurgie)
Voraussetzungen analog zu 1.
4. Als individuelles Therapiekonzept kann bei gutem Ansprechen auf eine Systemtherapie mit Doxorubicin/Trabectedin (KK-Antrag) eine Metastasenresektion mit anschließender Erhaltungstherapie mit Trabectedin in Erwägung gezogen werden.
5. Systemtherapie bei Rezidiv
 - Bei Komplettresektion Individualentscheidung
 - Bei Tumorrest/keine OP
 - bei LMS (in Abhängigkeit von Vortherapie)
 - Doxorubicin, Doxorubicin+Trabectedin (KK-Antrag), Doxorubicin+Dacarbacin, Doxorubicin+Ifosfamid, Trabectedin, Pazopanib, Gemcitabine +/- Dacarbacin, Ifosfamid
 - Adenosarkome/endometriale Stromasarkome (in Abhängigkeit von Vortherapie)
 - Bei positivem Steroidrezeptoren: endokrine Therapie (LG-ESS und Adenosarkome ohne sarkomatöse Überwucherung)
 - Bei negativen Steroidrezeptoren: siehe LMS
 - PEOm: Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus
 - Molekulares Tumorboard und zielgerichtete Therapieoptionen:
 - TMB-H/MMR-Proteinverlust bzw. MSI-high: Pembrolizumab, Ipilimumab/Nivolumab
 - t-BRCA 1/2: PARP-Inhibitor (Olaparib, Niraparib, Rucaparib)

- NTRK-Fusion: Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib
- CDK4-Amplifikation: Palbociclib
- RET-Fusion positive Tumore: Selpercatinib
- ggf. palliative Bestrahlung
- immer: individuell adaptierte Palliativtherapie
z.B. Harn-/Stuhl-Ableitung bei Fisteln, Schmerztherapie, etc.

8. Rhabdomyosarkome der Genitalorgane der adulten Frau

Da die Behandlung der Rhabdomyosarkome (RMS) im Vergleich zu den anderen uterinen Sarkomen Unterschiede aufweist, werden diese hier getrennt dargestellt und auf Besonderheiten fokussiert. Ansonsten gelten hier die üblichen onkologischen Standards wie bei anderen Sarkomen.

8.1 Spezielle Diagnostik

Familienanamnese/Genetik:	DICER-1 Syndrom (Botryoides Typ), Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ I
Reproduktion:	vor Menopause: Kinderwunsch?
Röntgen:	MRT/CT Abdomen/Becken und CT Thorax Ggf. PET-CT (LK/Knochen), ggf. Skelettszintigraphie (Knochen)
Histologische Sicherung:	• Narkoseuntersuchung • Biopsie bzw. Lokalexzision ggf. Hysteroskopie Histologie + Zytogenetische Untersuchung bzw. FISH (Fluorescence in situ Hybridization) • immer Zweitbefundung Pathologie • bei V. a. Fernmetastasen: histologische Sicherung
Histologischer Typ:	• Embryonales (e)RMS (mit botryoidem Subtyp BRMS): 80% • Alveoläres (a)RMS: 15-20% • Pleomorphes (p)RMS • Spindelzelliges/sklerosierendes (sc)RMS

8.2 Stadieneinteilung

IRS TNM Stadieneinteilung

Stadium I:	Tumor komplett entfernt (makroskopisch und mikroskopisch), regionäre Lymphknoten nicht befallen.
Stadium IIa:	Tumor makroskopisch entfernt, erreicht mikroskopisch den Resektionsrand, regionäre Lymphknoten nicht befallen.
Stadium IIb:	Tumor makroskopisch entfernt, mikroskopisch frei oder noch Tumorreste vorhanden, regionäre Lymphknoten befallen und entfernt.
Stadium III:	Inkomplette Resektion mit makroskopischen Tumorresten, mit oder ohne regionärem Lymphknotenbefall. Maligner Erguss in einer unmittelbar dem Tumor benachbarten Körperhöhle vorhanden.
Stadium IV:	Fernmetastasen bei Erkrankungsbeginn nachweisbar (einschließlich Lymphknoten-metastasen jenseits der regionären Stationen).
Rezidiv:	beim Rezidiv soll ein Re-staging mit Angabe IRS-Stadium erfolgen

IRS Clinical Group

Die IRS (intergroup rhabdomyosarcoma studies) Clinical Group gibt die Resektabilität des Tumors an. Die IRS entwickelte die folgende Gruppierung- und Staging-Einteilung:

- Group I:** Tumor komplett resektabel
- Group II:** Tumor konnte chirurgisch reseziert werden, aber Tumorzellen wurden am Tumorrand gefunden (R1) und/oder in den locoregionären Lymphknoten.
- Group III:** Tumor ist noch lokal kann aber nicht mehr chirurgisch reseziert werden.
- Group IV:** Fernmetastasen.

8.3 Prognosefaktoren

Molekulare Faktoren

- **E-RMS:**
 - LOH (loss of heterozygosity) des Locus 11p15 (Gen IGF-II)
- **A-RMS:** 3 Gruppen mit Gen-Translokationen
 - t(2; 13) (q35;q14) PAX3 Gen an Chromosom 2 und FKHR Gen an Chromosom 13: FOXO1 Fusion mit PAX3
 - t(1; 13)(p36; q14) PAX7 Gen ist die zweite häufigste Translokation, 20% der Fälle: FOXO1 Fusion mit PAX7. Scheint prognostisch günstiger als PAX3 zu sein.
 - In 70-80% Translokationen von a-RMS entstehen durch die Fusion von PAX3 oder PAX7 mit FOXO1. A-RMS mit o.g. Fusionen zeigen schlechte Prognose.
 - Die 3. Gruppe des A-RMS weist keine Translokationen auf: Fusion negative (molekular und klinisch vergleichbar mit E-RMS)
- **SC-RMS:**
 - MYOD1-Mutation: schlechte Prognose

Günstige klinische Faktoren

- Embryonaler Typ
- Oberflächliche Tumorerinfiltration:
 - *Zervikale Polypen:* Keine oder oberflächliche Invasion ins zervikale Stroma (z.B.: stromale Invasion < 10 mm in LEEP/Konus, oder < 50% in MRT)
 - *Endometriale Polypen:* Tumor auf Endometrium limitiert (kein myometrialer Befall).
- Kein hysteroskopischer oder radiologischer Hinweis für residuellen Tumor oder Fernmetastasen
- Weder radiologischer oder laparoskopischer Hinweis auf LK Metastasen (negative LK)

Ungünstige klinische Faktoren

- Alveolärer, pleomorpher oder undifferenzierter histologischer Typ
- Tiefe Tumorerinvasion
 - *Zervikale Läsionen:* Einbruch ins zervikale Stroma (50% des zervikalen Durchmessers) oder radiologischer Hinweis auf extensive endozervikale Ausdehnung.
 - *Läsionen des Corpus uteri:* myometriale Invasion, extrauterine Ausbreitung, LK Metastasen, Aszites

8.4 Operative Therapie

Risikoeinteilung

- Low-risk:
 - Zervikale oder endometriale Polypen;
 - Größe und Echogenität des Uterus sonst unauffällig

- High-risk:
 - Vergrößerter, irregulärer Uterus bei der gynäkologischen Untersuchung, Intramurale Raumforderung(en)
 - Vergrößerte oder multilobäre exophytische Läsionen, die das Cavum komplett ausfüllen
 - Vaginale Blutung und multiple positive Abradate

Therapie bei low-risk: organerhaltende Behandlung anstreben:

- Polypektomie (Resektion der intracavitären polypoiden Läsion unter Mitnahme des intramuralen Anteiles) mit hysteroskopischer Evaluation, endometriale und endozervikale Biopsien. Pathologische Zweitbefundung von vorherigen zervikalen oder endometrialen Polypen, Biopsien und/oder Abrasionsgewebes.
- Konisation bei resektablen endozervikalen Polypen (vorher z. B. positive endozervikale Kurettage).

8.5 Multimodale radikale Therapie des high-risk RMS

Große und/oder tief infiltrierende zervikale Läsion mit oder ohne uterinen Befall

- Neo-adjuvante Chemotherapie (NACT) gefolgt von definitiver Chirurgie (lokale Exzision, radikale Trachelektomie, radikale Hysterektomie ± Lymphonodektomie, je nach Ansprechen auf die Chemotherapie, Lymphknotenbefall oder Wunsch nach Fertilitäts-Erhalt).
- Operatives Staging (Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, pelvine / paraaortale Lymphadenektomie) gefolgt von adjuvanter Chemotherapie

Bei uterinen myometrium-infiltrierenden Läsionen

- Operatives Staging (Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, pelvine / paraaortale Lymphadenektomie)

Bei parametraner Infiltration

- NACT gefolgt von radikaler Hysterektomie

Bei extrauteriner Ausbreitung

- Personalisierte NACT oder Strahlentherapie (expert opinion) je nach Tumorausdehnung und Resektabilität vor operativer Therapie (radikale Hysterektomie)

IRSG Empfehlung:

Bei alveolärem RMS oder undifferenziertem Sarkom, stadien- und IRSG-Gruppen unabhängig sowie bei Patientinnen mit LK Befall (N1) ist eine Strahlentherapie nach initialer Chemotherapie indiziert.

8.6 Primärtherapie

- VA oder VAC/VAI Chemotherapie wird für die Gruppen I und II der E-RMS empfohlen.
- **VA:** vincristine und dactinomycin (actinomycin-D)
- **VAC:** vincristine, dactinomycin, und cyclophosphamid
- **VAI:** vincristine, dactinomycin und ifosfamid
- Gruppe-III ERMS, und bei alveolärem bzw. undifferenzierte RMS (alle Gruppen): intensiviertes Chemotherapie-Regime mit VAC oder VAC im Wechsel mit Vincristin/Cyclophosphamid/Topotecan
- Alternative Option: Ifosfamide/ ifosfamide plus doxorubicin (auch als NACT).
- Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Transplantation hat momentan keinen Vorteil im Vergleich zum traditionellen Regime. Aufgrund der höheren Toxizität wird es nicht empfohlen.

8.7 Strahlentherapie

Strahlentherapie bzw. BRT immer bei IRS-III RMS auch bei CR (Komplettremission) nach NACT mit oder ohne Chirurgie.

IRS-III: 50.4 Gray (Dosis Eskalation zu 59.4 Gray bei >5 cm Tumor)

IRS-II: 36-41.4 Gray:

- 36 Gray → CR und negativen Resektionsrändern (R0)
- 41.4 Gray bei positiven Rändern oder bei LK Befall

Bei IRS-I: keine RT

8.8 Rezidivtherapie

- Operabilität prüfen
- Metastasiert bzw. inoperabel
 - Vincristin-Adriamycin-Cyclophosphamid oder Ifosfamid – Etoposide oder Etoposide mono (metronomisch) oder Doxorubicin-Ifosfamid
 - Prüfung auf zielgerichtete Therapieoptionen: MMR-Proteinverlust bzw. MSI-high (Pembrolizumab), NTRK-Fusion (Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib)

8.9 Fertilitätserhaltende Maßnahme bei low Risk Tumoren

CAVE: Während bei kindlichen RMS insbesondere im Bereich der Zervix uteri ein fertilitätserhaltendes Vorgehen als Standard angestrebt wird, sind die Daten bei erwachsenen Frauen limitiert und es ist unklar, ob sich das Konzept bei Kindern übertragen lässt.

- Konisation mit postoperativen MRT ± laparoskopische pelvine LNE gefolgt von Chemo
- Einfache/radikale Trachelektomie ± laparoskopische pelvine LNE gefolgt von Chemo
- Adjuvante Chemotherapie (auch bei tumorfreien Resektionsrändern)
 - Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid/ Doxorubicin
 - Vincristine/Actinomycin-D (VA).
 - Ifosfamide oder Ifosfamide/Doxorubicin
 - Doxorubicin-basierte Schemata.
 - Hysterektomie falls Resttumor oder Rezidiv bzw. Progress unter Chemotherapie

9. Nachsorge

(siehe „Essener Nachsorgekonzept“)

Dysplasie

1. Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN)

1.1 HPV und Impfung

1.1.1 HPV-Allgemein

Der Häufigkeitsgipfel der HPV-Infektion liegt zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr. Ungefähr 80% aller Frauen haben im Laufe ihres Lebens eine HPV-Infektion, die in ca. 75% subklinisch verläuft. Bei über 80% aller HPV-Infizierten ist die Infektion nach 12 Monaten molekularbiologisch nicht mehr nachweisbar („hohe Clearance“), im Alter ist dies abnehmend. Die persistierende HPV-Infektion ist die Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms.

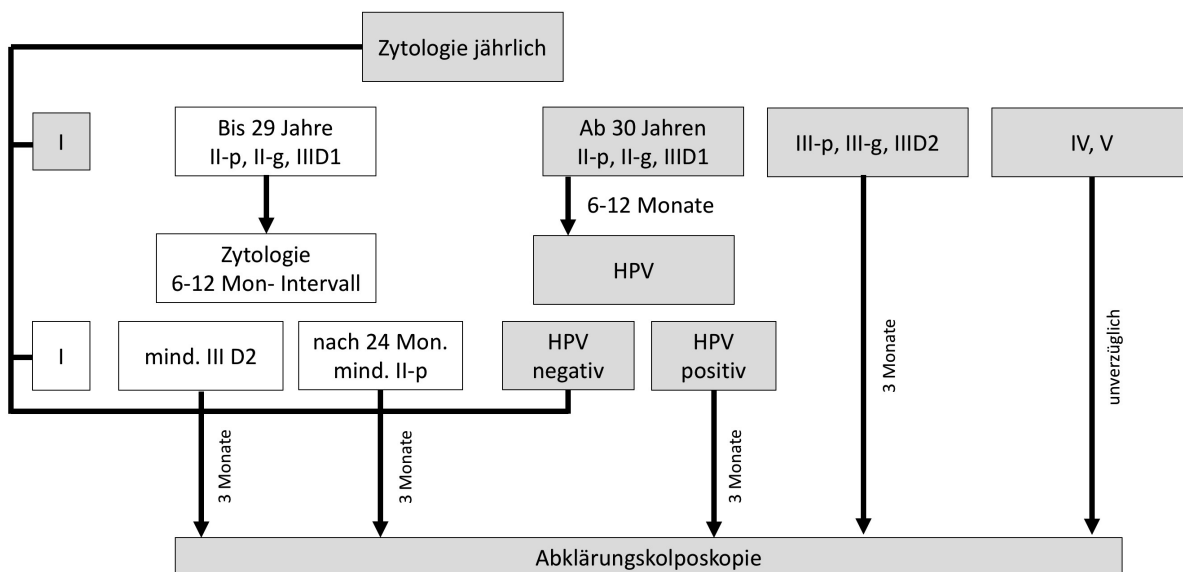
1.1.2 Organisierte Krebsfrüherkennungsuntersuchung

20 - 34 LJ: jährliche Zytologie

≥ 35 LJ (ohne Altersobergrenze): kombinierte Testung (Ko-Test) mit Zytologie + HPV-Test **alle 3 Jahre** (nur klinisch validierte HPV-Tests sind für das Screening geeignet). Eine Reevaluation des organisierten Krebsfrüherkennungsprogramms ist nach 6 Jahren geplant und wird somit ca. 2026 vorliegen.

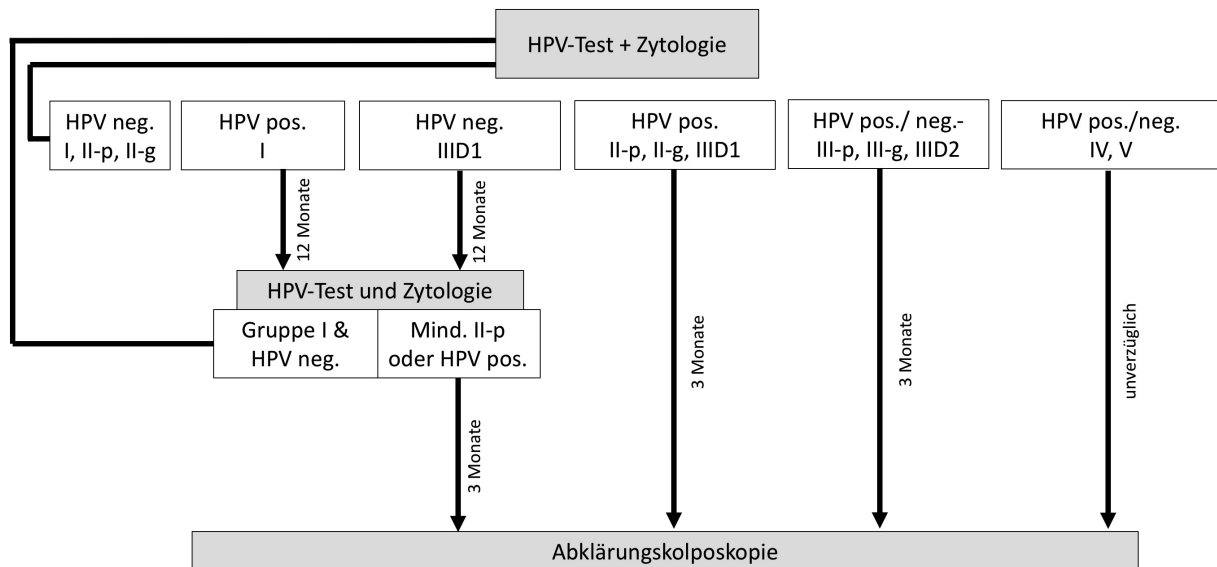
Frauen 20 - 34 Jahre

Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening für Frauen im Alter von 20-34 Jahren



Frauen ≥ 35 Jahre

Kombiniertes Screening (HPV + Zytologie) für Frauen ab dem Alter von 35 Jahren



1.1.3 HPV-Impfung

Gentechnisch hergestellter prophylaktischer Totimpfstoff. Sowohl Condylome als auch HPV-induzierte Präkanzerosen werden effektiv durch die HPV-Impfung verhindert. Vor der Impfung ist keine HPV-Virustypisierung der Zervix oder eine spezifische Serum-Titerbestimmung vorzunehmen.

Impfstoffe:

Cervarix®: 2fach Impfstoff gegen HPV 16/18

Gardasil9®: 9fach Impfstoff gegen HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58, verhindert zusätzlich 4-18% der HPV-induzierten Karzinome

Impfschema:

- 9 bis 14 Jahre: 2-Dosen-Impfschema, 0 und 6-12 Monate i.m.
- ≥ 15 Jahre: 3-Dosen-Impfschema 0,2,6 Monate (Gardasil9®) und 0,1,6 Monate (Cervarix®) i.m.
- Eine begonnene Impfserie kann mit dem nonavalenten HPV-Impfstoff vervollständigt werden. Es gibt keine Daten zur Notwendigkeit einer Auffrischung.

Aktuell erfolgte die Publikation von Kreimer RA et al NEJM 2025, die eine non-inferiority einer einmaligen Impfung bei Mädchen von 12-16 Jahre zeigte. Inwiefern diese Ergebnisse die Impfempfehlungen beeinflussen bleibt abzuwarten

Zielpopulation:

Alle Kinder und Jugendlichen (sowohl Jungen als auch Mädchen) im Alter von 9 - 14 Jahren. Die vollständige Impfserie sollte vor dem ersten Sexualkontakt abgeschlossen sein. Mit zunehmendem Alter sinkt allerdings das kumulative Risiko von HPV-Neuinfektionen. Dieses liegt bei Frauen > 45 Jahren bei ca 13%. Die Immunogenität nimmt mit jüngerem Lebensalter deutlich zu und ist bei Kindern am höchsten. Frauen über 18 Jahren – Individualentscheid (Aufklärung über Kosten). Post conisationem sollte die Impfung mit der Patientin diskutiert werden. Risikoreduktion der Wiedererkrankung um 65-88% bei HPV-Impfung nach Konisation, zusätzliche Risikoreduktion für Analkarzinom, Larynxkarzinom, Vulvakarzinom (Aufklärung über Kosten). Therapeutische Impfstrategien zeigen bei cervikalem HPV-Nachweis und CIN aktuell noch keinen konsistenten Erfolg (Komplettremissionsraten <50%).

Keine Impfung in der Schwangerschaft.

1.2 Therapiealgorithmus CIN bzw. unklare zytologische Befunde

1.2.1 Unklare zytologische Befunde der Gruppe III-p, III-x*, III-e* oder III-g

Es soll eine Abklärung mittels HPV-HR-Test oder p16/Ki-67-Immunzytochemie innerhalb von 3 Monaten erfolgen.

Befunde der Gruppe PAP III-p und PAP III-g sind unabhängig von weiteren Untersuchungsergebnissen einer Abklärungskolposkopie zuzuführen (s. Algorithmus)

HPV-HR-Test oder p16/Ki-67-Nachweis positiv → kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten

HPV-HR-Test oder p16/Ki-67-Nachweis negativ → Zytologie und HPV-HR-Test nach 12 Monaten

Bei Befunden der Gruppe III-x*, III-e* und III-g sollte eine endometriumsspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie erfolgen (Vaginalsonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.).

1.2.2 Abklärungs-/Therapiealgorithmus CIN

- Kontrolle HPV-Status bei HPV-HR Positivität und unauff. Abklärungskolposkopie: 12 Monate
- CIN I: Kontrolle alle 6 Mon. mit Zytologie – Kolposkopie nach 12 - 24 Monaten
- CIN II: Kontrolle alle 3 Mon. mit Zytologie – Kolposkopie nach 6 - 12 Monaten
- CIN III/ AIS: zeitnahe operative Therapie
- PE ohne CIN-Nachweis und TZ Typ 1/ 2 mit minor change: Vorgehen entsprechend Vorbefund:
 - PAP I bzw. zyt. Niedrigrisikogruppe (II-p, II-g, IID1) – Kontroll-Zytologie nach 12 Monaten
 - PAP III-p, III-g, IID2 – Kontroll-Zytologie nach 6 Monaten
 - PAP IV/V – kurzfristige kolposkopische Kontrolle, ggf. diagnostische LEEP
- PE ohne CIN-Nachweis und TZ Typ 1/ 2 mit major change: Vorgehen entsprechend Vorbefund:
 - PAP I bzw. zyt. Niedrigrisikogruppe (II-p, II-g, IID1) – Kontroll-Zytologie nach 6 Monaten
 - PAP III-p, III-g, IID2 – Kontroll-Zytologie nach 6 Monaten
 - PAP IV/V – kurzfristige kolposkopische Kontrolle
- PE/ Zervixabrasio ohne CIN-Nachweis und TZ Typ 3: Vorgehen entsprechend Vorbefund:
 - PAP I bzw. zyt. Niedrigrisikogruppe (II-p, II-g, IID1) – Kontroll-Zytologie nach 3 - 6 Monaten
 - PAP IID2 – Kontroll-Zytologie nach 3 Monaten, ggf. Exzision
 - PAP III-p, III-g, IV/V – Exzision

Individuelle Vorgehensweise (z. B. Alter, Familienplanung etc.), ggf. auch zytologische Kontrolle nach 3 Monaten nach Östrogenisierung bei HPV-neg. Patientinnen denkbar
- Generell sollte bei Festlegung der Strategie und der Zeitintervalle immer berücksichtigt werden, welche Risikokonstellation im individuellen Fall vorliegt (z.B. HPV HR Typ 16 positiv mit major change oder CIN II-Nachweis)

Nachsorge nach Therapie einer CIN

- Ko-Testung mit HPV – Test und Zytologie 6, 12 und 24 Monate nach dem Eingriff, unabhängig von der R0/ R1-Konstellation
- Bei R1-Resektion nach endozervikal ist eine ECC nach 3 Monaten zu erwägen
- Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv): differenzierte Kolposkopie, ggf. nach lokaler Östrogenisierung und mit Entnahme einer Histologie (Biopsie, ECC)
- Nach 3 negativen Ko-Test-Ergebnissen (HPV, Zytologie) innerhalb von 2 Jahren ist das Risiko für eine HPV-bedingte Neoplasie gering und die Nachkontrolle beendet.

1.2.3 CIN in der Schwangerschaft

Die Prävalenz auffälliger Abstriche in der Schwangerschaft beträgt 2-5%. Die Inzidenz einer CIN in der Schwangerschaft liegt bei 0,6-10/1000, die für das invasive Karzinom bei 10-1000/100.000 Schwangerschaften. Der Spontanverlauf der Dysplasie unterscheidet sich in der Schwangerschaft nicht von der nicht schwangeren Patientin. Das Vorliegen einer HPV 16/18-Positivität erhöht das Risiko für Frühgeburtlichkeit um das 3.7-fache.

Diagnostik:

- Indikationen für eine Kolposkopie mit Biopsie während einer Schwangerschaft sind dieselben wie die außerhalb einer Schwangerschaft, Durchführung in einer zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde oder Dysplasie-Einheit
- Kontraindikation für endozervikale Kürettage und tiefen endozervikalen Abstrich
- Besteht durch die adäquate Abklärung (zytologisch, kolposkopisch, ggf. histologisch) kein Verdacht auf das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie oder eines Karzinoms, sind keine weiteren kolposkopischen und/oder zytologischen Untersuchungen in der Schwangerschaft notwendig
- Bei Vorliegen einer CIN II-III/ HSIL oder einem Adenocarcinoma in situ (ACIS) soll keine operative Therapie erfolgen, wenn das Vorliegen eines invasiven Karzinoms mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann
- Während einer Schwangerschaft sollen bei einer CIN II-III/ HSIL oder einem ACIS kolposkopische Kontrollen erfolgen im Intervall von 3 Monaten bzw. an den kritischen Phasen der Schwangerschaft orientiert werden.
- Ein negativer FAM19A4/miR124-2-Methylierungstest könnte eine fortschreitende CIN-Erkrankung bei schwangeren Frauen mit der Diagnose CIN III/ HSIL ausschließen, der routinemäßige Einsatz muss jedoch noch überprüft werden.
- Besteht der Verdacht auf eine Invasion, soll eine Exzision der auffälligen Läsion erfolgen, idealerweise zwischen der 16. - 20. SSW. Bei ACIS in der Schwangerschaft kann der Ausschluss einer Invasion schwierig sein und deshalb ist die Indikation zur kompletten Exzision großzügig zu stellen.

Geburtsmodus:

- Das Vorliegen einer CIN II-III/ HSIL soll keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Geburtsmodus haben.
- Bei Vorliegen eines Zervixkarzinom ist eine Sectio zu empfehlen– insbesondere im Kontext einer ggf. notwendigen synchronen operativen Therapie des Malignoms.

Vorgehen postpartal:

- Die Regressionsraten einer CIN II-III/ HSIL liegen bei 38 – 70%.
- Erneute Kolposkopie mit Zytologie und ggf. (Re)-Biopsie sowie Therapie bei Persistenz einer CIN III/ HSIL frühestens 6-8 Wochen nach der Entbindung (idealerweise nach lokaler Östrogenisierung)

2. Diagnostik und Therapie der vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VaIN)

2.1 Vorstufen

Eine vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN) kann sequenziell oder simultan zu einem Vaginalkarzinom gefunden werden. Eine VaIN II-III/ HSIL zählt zu den Präkanzerosen des invasiven Vaginalkarzinoms. Nach einer VaIN ist in bis zu 5% der Fälle die Entstehung eines Vaginalkarzinoms beschrieben. HPV-DNA kann in >70% der Vaginalkarzinome und in >95% der VaIN II/ III Läsionen nachgewiesen werden und stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. HPV 16 ist der am häufigsten nachgewiesene Subtyp sowohl bei der VaIN als auch den invasiven Tumoren (59%). Die häufigste Lokalisation von VaIN-Befunden stellt das proximale Vaginaldrittel dar. Zum Ausschluss einer begleitenden CIN sollte ebenfalls eine Kolposkopie der Cervix erfolgen. Ein Großteil der VaIN-Befunde (77%) werden bei Patientinnen diagnostiziert, die aufgrund einer CIN-Diagnose hysterektomiert wurden. Die Lokalisation der VaIN in der ggf. eingestülpten Vaginalnaht erschwert hierbei die Diagnose.

2.2 Therapie-Algorithmus der vaginalen intraepithelialen Neoplasie

LSIL/ VaIN I (condylomatöse Läsion): Beobachtung, in Ausnahmefällen Destruktion, Exzision, Imiquimod lokal (off label use)

HSIL/ VaIN II-III: Ausgiebige PEs, danach Destruktion oder chirurgische Entfernung (Exzision, Skinning-Kolpektomie, Laser Skinning Excision, partielle/ totale Kolpektomie) oder Radiatio als individuelles Konzept

<i>VaIN II-III/ HSIL</i>	<i>Unteres Drittel</i>	<i>Mittleres Drittel</i>	<i>Scheidenblindsack</i>	<i>Gesamte Vagina</i>
HPV induziert	Exzision, PE/ Laservaporisation, lokale medikam. Therapie	Exzision, PE/ Laservaporisation, lokale medikam. Therapie	Exzision, PE/ Laservaporisation, obere Kolpektomie	Skinning Resektion, Kolpektomie, lokale medikam. Therapie
HPV negativ	Exzision	Exzision	Exzision, obere Kolpektomie	Kolpektomie, Skinning Resektion

Bei resektiven Verfahren ist die Erkennung einer Frühinvasion am Op-Präparat möglich;
bei inoperablen Patientinnen alternativ Kontaktbestrahlung

3. Diagnostik und Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

3.1 Vorstufen

Vulväre Dysplasien

Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) sind Präkanzerosen des invasiven Vulvakarzinoms (Inzidenz ca. 7/100.000). Sie werden unterschieden in die HPV-abhängige HSIL der Vulva (VIN II/ III bzw. VIN; ca. 90% aller vulvärer Präkanzerosen, zumeist HPV-Typ 16, 31 oder 33 assoziiert) und HPV-unabhängige Läsionen, die neben der differenzierten VIN (d-VIN; häufigste HPV-unabh. Läsion) auch die exophytischen vulvären Läsionen (DEVIL) und die vulvären Akanthosen mit veränderter Differenzierung (VAAD) umfasst. Das nicht-verhornende Vulvakarzinom der jüngeren Frau ist häufiger HPV-positiv als das verhornende Vulvakarzinom der älteren Frau.

Der Lichen sclerosus ist eine chronisch lymphozytär vermittelte Hautkrankheit mit Manifestation im Ano-Genitalbereich. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3:1 bis 10:1). Lichen sclerosus wird als Risikofaktor für die Entstehung einer differenzierten VIN und eines verhornenden Platten-epithelkarzinoms der Vulva gesehen (kumulatives Karzinomrisiko über 10 Jahre: 50% bei d-VIN). Betroffene Patientinnen sollten daher als Risikokollektiv regelmäßige Kontrollen alle 6 Monate erhalten.

Falls zur exakten Differenzierung erforderlich, so sollte auch eine Immunhistochemie der Biopsate durchgeführt werden.

u-VIN/ HSIL: p16 blockartig positiv, meist p53wt

d-VIN: p53abn, meist p16 negativ

DAAD/ DEVIL: zumeist p16 negativ und p53wt

3.2 Einteilung der vulvären Dysplasien

2021 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)

- **Low-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (vulvar LSIL, flat condyloma, or HPV effect)**
- **High-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (vulvar HSIL, VIN usual type, u-VIN)**
- **Differentiated type VIN (d-VIN)**
- **Vulvar aberrant maturation (VAM)**

2020 WHO Terminologie

- **HPV-associated squamous intraepithelial lesions: low-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (HSIL)**
- **HPV-independent VIN: differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN), differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion (DEVIL), vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD)**

3.3 Management der HSIL/d-VIN

- Histologische Sicherung (multiple, repräsentative Biopsien zum Invasionsausschluss, v.a. vor Nicht-Exzisionstherapien wie Laser oder topischen Behandlungen)

- HSIL-Läsionen: Lokale Exzision oder Laservaporisation (Abtragungstiefe 2mm im Schleimhautbereich, 4mm im behaarten Bereich; v.a. sinnvoll zur Wahrung der Anatomie und Funktion)
- d-VIN-Läsionen: Lokale Exzision in sano
- Ultima ratio: Skinning-Vulvektomie (ggf. mit Laservaporisation kombiniert)

3.4 Lokalthherapie der HSIL/d-VIN

HSIL:

- Topische Therapie mit:
Imiquimod 5% für 16 Wochen (3 x wöchentlich) oder ggf. alternativ 5-FU („off-label“-Nutzung)
- Die sekundäre prophylaktische HPV-Impfung kann erwogen werden ("off-label"-Nutzung), sofern die Patientin vorab nicht bereits geimpft wurde

dVIN:

- Behandlung des zu Grunde liegenden Lichen sclerosus oder Lichen planus mit 0,05% Clobetasol 17-Propionat (z.B. Dermovate-Salbe) oder Mometasonfluorat 0,1% (z.B. Ecural, MomeGalen). Nicht parfümierte rückfettende Salben und/ oder Ölbäder sollten als Basisbehandlung immer mit eingesetzt werden.
 - Phase 1: Entzündungs-/Beschwerdesuppression
 - initial 1(-2) x/Tag abends für 2(-4) Wochen
 - (2-)4 Wochen 1x/Tag abends
 - (2-)4 Wochen abends 2x/Woche
 - Phase 2: Schubverhinderung/Erhaltungstherapie
 - Alle 3 - 7d in individuellem, fixem Abstand (auch bei Symptombfreiheit!)
 - zusätzlich rückfettende Pflege
 - ggf. Ersatz des hochpotenten Clobetasols durch weniger potentes Corticoid (z.B. Hydrocortison)
 - alternativ Calcineurininhibitoren (z.B. Protopic oder Elidel) topisch (initial 2 x tgl. bis zur Besserung, dann Erhaltungstherapie 2 x wöchentlich) oder Retinoide über die Dermatologie (z.B. Neotigason)
- CAVE bei Lichen planus intravaginale Manifestationen möglich
 - Budenofalk-Rektalschaum, Colifoam Rektalschaum (1 x täglich für 4-6 Wochen) oder Rectodelt Suppositorien intravaginal bei Bedarf
 - alternativ Calcineurininhibitoren (Protopic 0,5%) 1-2x täglich über Tampon, im Verlauf reduzieren, Dauertherapie niedrigdosiert

Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

1. Diagnostik des Zervixkarzinoms

1.1 Spezielle Anamnese

Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten Antikonzeption - Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie? ggf. Bestrahlungspläne besorgen Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) ggf. OP-Berichte und Histologiebefund besorgen
Infektionen:	HPV und Impfung (s. Dysplasie), HSV, HIV (Chlamydien)-Adnexitis, Kondylome Medikation, Allergien
Symptome:	was und seit wann? Z. B. Schmerzen, Blutungen, Miktio
Voruntersuchungen:	regelmäßige Vorsorge? Wann zuletzt KVV (Pap / HPV / Portio-PE)?

Rücksprache Einweiser / Zyto / Histo besorgen

1.2 Untersuchungen

Einschätzung Allgemeinzustand

Gyn. Untersuchung:	Bi-manuell, rektovaginal re. und li. LK axillär, supraclaviculär, inguinal
Differentialkolposkopie:	Histologische Sicherung durch Target Biopsie(n) + HPV
Ultraschall:	Vaginal (Sonomorphologie Zervix + Parametrien) abdominal (inkl. Nieren!)
Bildgebung:	MRT-Becken CT-Abdomen + Thorax Bei geplanter primärer Radiochemotherapie: PET-CT (Kostenübernahme klären) bei Symptomen ggf. Skelett-Szinti. + Röntgen
Narkoseuntersuchung:	Zysto- und Rektoskopie ggf. Hysteroskopie / Abrasio / Biopsien
Jetzt:	Formulierung der Diagnose inkl. FIGO und cTNM Stadium

2. Stadieneinteilung Zervixkarzinom

Stadieneinteilung nach FIGO (2018)

FIGO I Befall der Zervix

IA nur mikroskopischer Tumor, Invasionstiefe <5mm

IA₁ Invasionstiefe <3mm

IA₂ Invasionstiefe ≥3 bis <5mm

IB klinisch sichtbarer Tumor, Invasionstiefe >5mm

IB₁ ≥5mm bis <2cm

IB₂ ≥2cm bis <4cm

IB₃ ≥4cm

FIGO II Befall obere 2/3 der Vagina (IIA) und/ oder Parametrien (IIB) ohne Beckenwandbefall

IIA Parametrien frei

IIA₁ Tumor klinisch sichtbar <4cm, Parametrien frei

IIA₂ Tumor klinisch sichtbar ≥4cm, Parametrien frei

IIB Parametrien befallen, Beckenwand frei

FIGO III Beckenwand und/ oder unteres 1/3 der Vagina und/ oder Nierenstau und/ oder Befall der pelvinen/ paraaortalen Lymphknoten

IIIA unteres 1/3 der Vagina, Beckenwand frei

IIIB Beckenwandbefall und oder Nierenstau/

Funktionsverlust Niere

IIIC Lymphknotenbefall

IIIC₁ (*) nur Befall der pelvinen Lymphknoten

IIIC₂ (*) Befall der paraaortalen Lymphknoten

FIGO IV Befall außerhalb des Beckens oder Rektum-/Blasenmukosa

IVA Übergang auf anliegende Beckenorgane

IVB Fernmetastasen

(*) „r“ für „radiologisch“ und „p“ für „pathologisch“ werden hinzugefügt

Relevante Diagnostik zur Stadieneinteilung nach FIGO:

- bimanuelle, bilaterale rektovaginale Untersuchung
- Endoskopie (Kolpo-, Zysto- und Rektoskopie)
- Röntgen (Thorax, i.v. Urogramm)
- Biopsie/ Kürettage
- US-Nieren, TVUS-Zervix
- CT, MRT, PET-CT

TNM Klassifikation (2010)

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 kein Anhalt für einen Tumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Befall der Zervix

T1a nur mikroskopischer Tumor, Invasionstiefe ≤5 mm und Oberflächenausdehnung <7 mm

T1a₁ Invasionstiefe <3 mm, horizontale Ausdehnung <7 mm

T1a₂ Invasionstiefe ≥3 mm, horizontale Ausdehnung <7 mm

T1b Klinisch sichtbarer Tumor, horizontal ≥7 mm

T1b₁ klinisch erkennbare Läsion, <4cm

T1b₂ klinisch erkennbare Läsion, ≥4cm

T2

T2a

T2a₁ Tumor <4 cm

T2a₂ Tumor ≥4 cm

T2b

T3 Beckenwand und/oder unteres 1/3 der Vagina und/oder Nierenstau

T3a

T3b

T4

T4a

T4b

Nx keine Aussage zu Lymphknotenbefall mgl.

N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in regionäre Lymphknoten

M0 keine Fernmetastasen nachweisbar

M1 der Tumor hat Fernmetastasen gebildet

M1a Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten

M1b Metastasen in den Knochen

M1c Metastasen in anderen Organen

3. Primärtherapie

3.1 Therapiestrategien für das Zervixkarzinom allgemein

3.1.1 Entscheid: Besteht eine OP-Indikation?

- Diagnostische OP: z.B. Konisatio
- Staging-OP: Vor Radiochemotherapie
- Kurative OP: Radikale HE, einfache HE oder fertilitätserhaltende OP
- Palliative OP

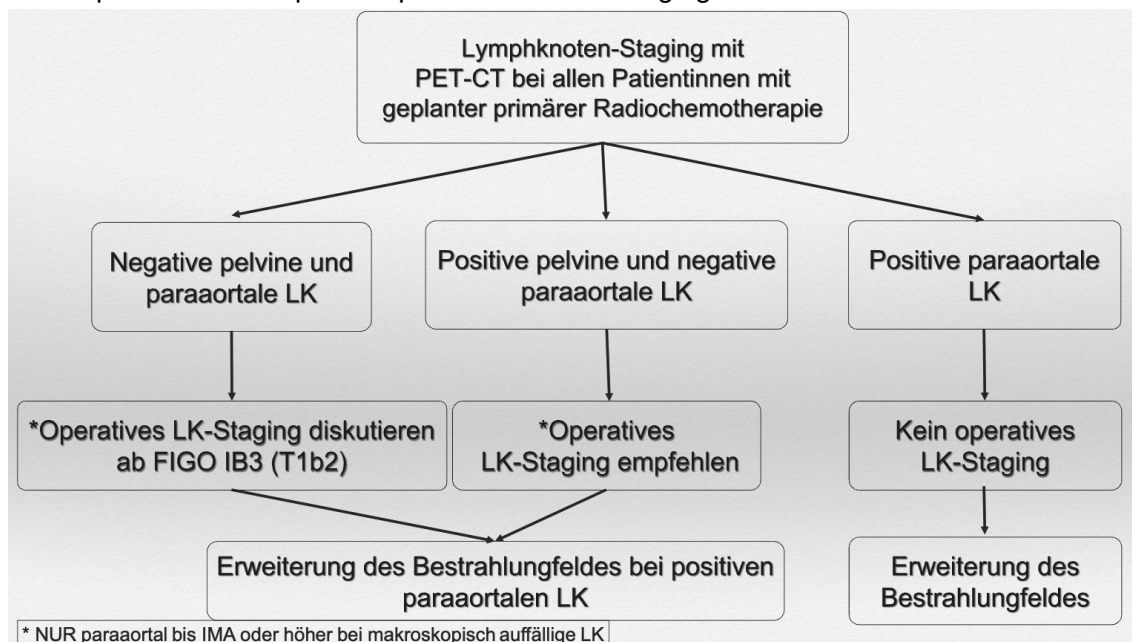
Wenn im Rahmen der Routineuntersuchungen die Indikation für eine primäre Radiochemotherapie gestellt wird, bildgebendes Staging mittels PET-CT komplettieren (Kostenübernahme).

Hiervon abhängig dann weiteres Management:

M1: Primäre Systemtherapie

N1 paraaortal: EBRT + paraaortales Feld

N0/N1 pelvin: Endoskopisches para-aortales LK-Staging



3.1.2 Entscheid: Was ist die optimale Therapiesequenz?

In Beurteilung bereits bekannte Risikofaktoren* einbeziehen und überlegen, ob diese bereits für z. B. eine primäre Radiochemotherapie ausreichen, denn die trimodale Therapie mit OP, strahlensensibilisierende Chemotherapie und Radiatio, ist möglichst zu vermeiden

- Primäre OP, ggf. gefolgt von adjuvanter Therapie
- Ggf. Staging OP, gefolgt von primärer Radio-Chemotherapie (s. Kapitel – primäre Radiochemotherapie) (OP nach neoadjuvanter Therapie: ggf. zu erwägen bei Kinderwunsch und fertilitätserhaltender Operation)

3.1.3 Entscheid: Welche Operation, welche Technik?

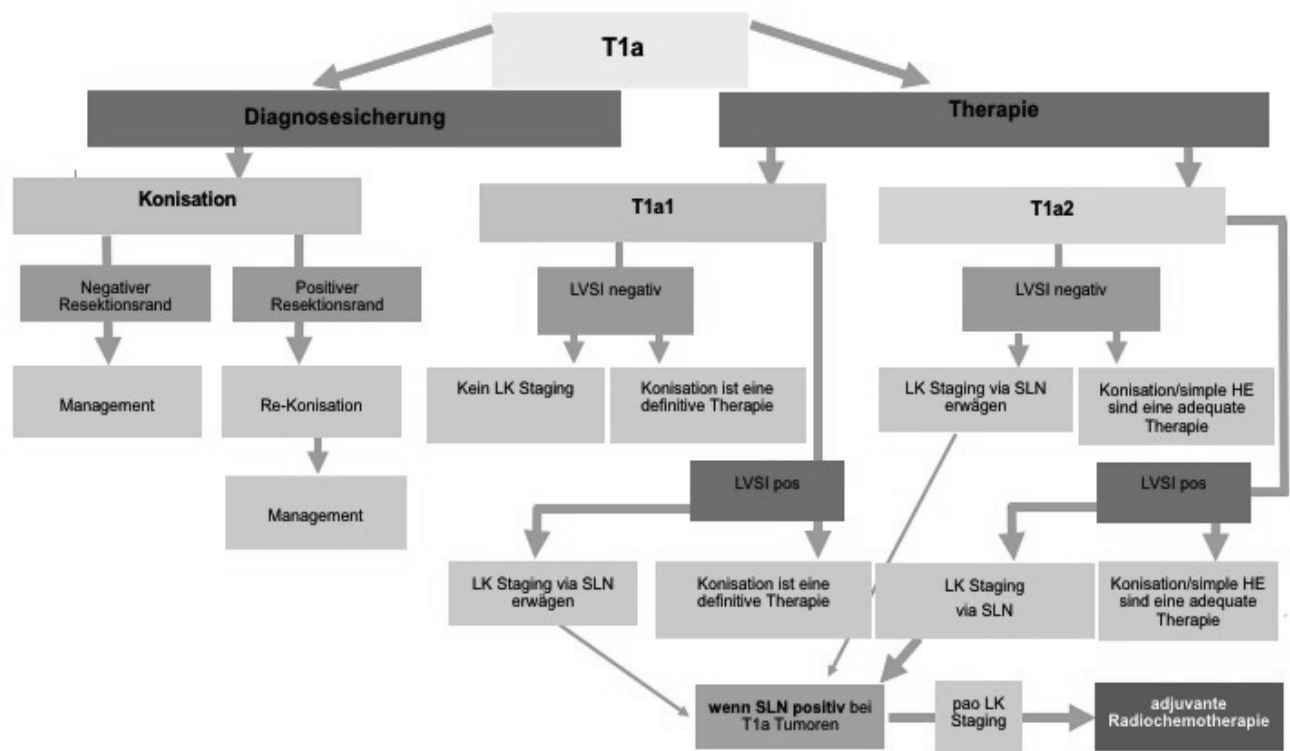
- Definition der operativen Radikalität: Konisation vs einfache Hysterektomie (HE) vs radikale HE; Typ der radikalen HE (Radikalität der Parametrienresektion, Querleu-Morrow Klassifikation)
- Fertilitätserhaltende Operation (s. 3.5.3)

- Erweiterte Eingriffe (z. B. Adnexexstirpation, paraaortale LNE, (partielle) Kolpektomie, inguinale / supraclaviculäre LNE, ableitende OP Darm / Nieren)
- Bei geplanter Radiatio: Prämenopausal: Ovariopexie mit Clipmarkierung; bei Adenokarzinomen Adnexektomie diskutieren. Postmenopausale Patientin: Adnexektomie bds.

***Risikofaktoren:**

- **Positiver Lymphknotenstatus**
- **Resektionsstatus R1, R2**
- **Parametrane Infiltration**
- Tumordurchmesser (< 2 cm vs 2-4 cm vs ≥ 4 cm)
- Lymphangiosis (LVSI)
- Maximale Stromainvasion (innere 1/3 vs > 1/3)

3.2 Therapiestrategien



Bei T1a: Diagnose durch Konisation

- Bei negativen Resektionsrändern → siehe Therapie
- Bei positiven Resektionsrändern (außer für CIN I im Bereich der Ektozervix) → Re-Konisation → siehe Therapie

Therapie:

T1a1

- LVSI neg: kein Lymphknotenstaging indiziert, Konisation ist ausreichend bei R0
- LVSI pos: Lymphknotenstaging im Sinne einer Sentinel Lymphknoten (SLN) sollte angeboten werden, Konisation ausreichend bei R0

T1a2

- LVSI neg: Lymphknotenstaging im Sinne einer SLN Biopsie erwägen, Konisation (ausreichend bei R0) oder einfache Hysterektomie

Bei radiologisch positiven pelvinen LK (& negativen para-aortalen LK):

Endoskopisches para-aortales LK Staging. Makroskopisch auffällige pelvine LK werden dokumentiert, aber nicht entfernt → im Anschluss primäre Radiochemotherapie mit Anpassung des Feldes an den histologischen Befund

Bei radiologisch/klinisch negativen LK → Primäre Chirurgie per Laparotomie

Intraoperatives Lymphknotenstaging mit SLN Biopsie → s. 3.3.3.2 Lymphonodektomie Resektion SLN + klinisch auffällige Lymphknoten → Schnellschnitt

Bei positiven LK → Abbruch der primären OP und para-aortales Staging ggfs. Ovaropexie gefolgt von Radiochemotherapie

Bei negativen LK → Radikale Hysterektomie, Ausmaß der Radikalität abhängig von Risikofaktoren wie Tumorgroße, LVSI und Stromainvasion

- Sonderfall: Bei FIGO Stadium IB1 (< 20 mm) mit < 10 mm Stromainvasion am Konisat und < 50% Stromainvasion im MRT kann eine einfache Hysterektomie angeboten werden (SHAPE Studie) → Selektion bzgl. operativer Radikalität im Zentrum! Wahl des Zugangsweges auch für die einfache Hysterektomie im Kontext der LACC-Studie

Risikogruppe	Tumor-Größe	LVSI	Stroma Invasion	Typ der rad. HE
Niedriges Risiko	< 2 cm	negativ	innere 1/3	B1 (A), ggf. einfache HE
Intermediäres Risiko	≥ 2 cm < 2 cm	negativ positiv	jede jede	B2 (C1)
Hohes Risiko	≥ 2 cm	positiv	jede	C1 (C2)

T2b, T3a/b, T4a

- Endoskopisches para-aortales LK Staging. Makroskopisch auffällige pelvine LK werden dokumentiert, aber nicht entfernt → im Anschluss primäre Radiochemotherapie mit Anpassung des Strahlentherapiefeldes an den histologischen Befund

Bei T4a gegebenenfalls Harnleiterableitung/AP

Bei T4a und N0, M0 ist eine Exenteration eine Option, Einzelfallentscheidung

3.3 Operative Therapie

3.3.1 Klassifikationen Operative Therapie

Querleu-Morrow Klassifikation der Radikalen Hysterektomie

Typ der radikalen Hysterektomie	Paracervix/ laterales Parametrium	Ventrales Parametrium	Dorsales Parametrium
Typ A	Halber Weg zw. Zervix und Ureter (medial des Ureters, Ureter identifiziert, aber nicht mobilisiert)	Minimale Exzision	Minimale Exzision
Typ B1	Am Ureter (auf der Ebene des Ureter-Bettes, Ureter ist von der Zervix und dem lateralen Parametrium mobilisiert)	Partielle Exzision des vesicouterinen Ligaments	Partielle Resektion des rektouterinen-rektovaginalen Ligaments und der uterosakralen peritonealen Falte
Typ B2	Identisch zu B1 plus paracervicale Lymphadenektomie ohne Resektion vaskulärer Strukturen/Nerven	Partielle Exzision des vesicouterinen Ligaments	Partielle Resektion des rektouterinen-rektovaginalen Ligaments und der uterosakralen peritonealen Falte
Typ C1	Transversal an den iliakalen Gefäßen, der kaudale Teil bleibt erhalten	Exzision des vesicouterinen Ligaments (kranial des Ureters) an der Blase. Proximaler Teil des vesicovaginalen Ligaments (Blasennerven werden präpariert und gespart)	Am Rektum (Hypogastrischer Nerv wird präpariert und gespart)
Typ C2	Medial der iliakalen Gefäße komplett (inklusive des kaudalen Anteils)	An der Blase (Blasennerven werden geopfert)	Am Sakrum (Hypogastrischer Nerv wird geopfert)
Typ D	An der Beckenwand, inklusive Resektion der iliaca interna Gefäße und/oder Anteilen der Beckenseitenwand	An der Blase. Nicht zutreffend, wenn Teil einer Exenteration	Am Sakrum. Nicht zutreffend, wenn Teil einer Exenteration

3.3.2 OP-Vorbereitung

Vorbereitung: Blutgruppe, ggf. 2 EKs kreuzen
prae-OP Thromboseprophylaxe (s.o.), Pneumatische Strümpfe, Haare im OP Gebiet kürzen
Peri-OP Antibiotika-Prophylaxe mit Cefuroxim +/- Metronidazol

Aufklärung: Zugang: offen versus endoskopisch
Blase – ggf. suprapubischer Katheter
Lymphödeme / Thrombose (Embolie)
Transfusionen – Infektionen
Fertilität + Endokrinium (bei Adnektomie)
Sekundärheilung, Narben – Hernien
Drainagen, Infusionen (evtl. ICU)
adjuvante Therapie (*vergleichbare Effektivität d.h. Alternative von OP und RCTX erklären*)

3.3.3 Operation

Bei Patientinnen mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt siehe Kapitel 3.5.3. Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ 2 cm, kann erwogen werden primär eine Konisation durchzuführen. Wenn in der definitiven histologischen Aufarbeitung ein Tumor ≤ 2 cm vorliegt, mit einer Stromainvasion < 10 mm im Konus und $< 50\%$ Stromainvasion im MRT kann eine einfache Hysterektomie durchgeführt werden. Wenn bei der Konisation eine R0 Resektion erfolgt ist, kann eine einfache laparoskopische Hysterektomie erwogen werden (wobei die höhere Evidenz bezüglich onkologischer Sicherheit bei der offenen Operation liegt).

Bei der Durchführung der radikalen Hysterektomie gilt prinzipiell, dass diese per Laparotomie durchgeführt werden sollte. In der LACC-Studie wurde die offene mit einer endoskopischen/roboter-assistierten radikalen Hysterektomie verglichen. Dabei zeigte sich ein DFS- und OS-Vorteil für die offenen Operationen (DFS: 97% vs. 86%; OS: 99% vs. 96%. Über diese Daten soll eine Patientin aufgeklärt werden.

3.3.3.1 Exploration des Situs und Überprüfung der OP – Indikation

- Makroskopisch intraperitoneal

3.3.3.2 Lymphonodektomie

- Präoperativ bildgebend auffällige LK (pelvin / para-aortal):
 - gezielte TE und Schnellschnitt
 - Keine Routine (therapeutische) Lymphonodektomie von auffälligen para-aortalen LK ggf. Clip Markierung cranialster positiver LK, i. d. R. keine radikale HE
- Klinisch unauffällige LK:
 - Die SLN-LNE als alleiniges Verfahren hat nur Aussagekraft bei beidseitiger Darstellung und pathologischem Ultrastaging

Sentinel-Markierung:

- Bei 3:00 und 9:00 Uhr submukös und in 1 cm Stromatiefe peritumoral
- Tracer: ICG +/- Tc99
- Exzision aller mehrspeichernden Lymphknoten und aller suspekter Lymphknoten
- Pathologisches Ultrastaging
- Wenn einseitig nicht darstellbar folgt die systematische pelvine Lymphonodektomie auf der entsprechenden Seite und die Überprüfung, ob ein medialer Lymphkanal direkt nach präsakral drainiert.
- Bei Tumoren < 2 cm gilt die SLN-LNE Biopsie als alleiniges Verfahren als sicher.
- Bei Tumoren 2-4 cm soll zusätzlich zur SLN-Biopsie eine systematische pelvine LNE durchgeführt werden, inkl. Schnellschnitt und Vorgehen je nach Schnellschnitt-Befund
 - Die Phenix-Studie hat die Sicherheit des SLN auch bis 3 cm gezeigt, Ergebnisse weiterer Studien hierzu werden zeitnah erwartet
- Abbruch bzw. Modifikation des Vorgehens bei intra-OP Up-Staging
 - wenn SS negativ: Fortsetzen der Operation und HE, rad. HE oder rad. Trachelektomie
 - wenn SS positiv: paraaortale Staging-LNE und keine HE

Sonderfälle / Ausnahmen:

„an-konisiertes“ Zervix-CA:	OP innerhalb 1 oder nach 6 Wochen
„Zufallsbefund“ bei einfacher HE:	Stadiengerechte Therapie i.d.R. Staging OP inkl. LNE Level 1-2 und Parametrienentfernung oder Radiochemotherapie

Neuroendokrines Zervixkarzinom:

FIGO I-IIA

Radikale Hysterektomie, optional gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (oder primäre NACT) mit Etoposid und Cisplatin / Carboplatin (PE) oder Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid (VAC)

FIGO IIB-IVB oder Rezidiv

Kombinierte Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie

Kleinzelliges Zervixkarzinom:

NACT gefolgt von mod. radikaler HE + LK

Dokumentation:

Krankenblatt:	Art der OP, besondere Anordnungen (Be-) Zeichnung der Drainagen
OP-Bericht:	prä-OP Situs (inkl. Metrik), Gang der OP, post-OP Situs (OP-Doku-Bogen ausfüllen)
nach Histo-Befund	post-OP TNM-Stadium = FIGO Stadium

3.4 Nicht operative Therapie

3.4.1 Primäre Radio-Chemotherapie (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

Indikation

Immer:	FIGO III
i.d.R. / alternativ zu OP	FIGO IB3, IIB - IV A und jedes N1
primär bzw. Post-OP:	FIGO IB2 und bei IIA mit Risikofaktoren
bei schlechtem AZ oder KI gegen OP:	FIGO IA, FIGO IB1

Durchführung

- Wenn möglich, als simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly
 - Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO 2018 IIIA, IIIB und pT3, pT4a N+= IIIC und IVA): Präferentiell kombinierte simultane Radiochemotherapie unter Zugabe von Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab Erhaltungstherapie
 - Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO 2018 IIIC1 bei pT1 und pT2) ist die Therapie mit Pembrolizumab nicht zugelassen. Für diese Patientinnen, aber auch Patientinnen mit Kontraindikationen für eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor ist die Induktionstherapie vor Radiochemotherapie nach INTERLACE Protokoll eine Option. Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (80mg/m²) werden wöchentlich über die Dauer von sechs Wochen gegeben. CAVE: In INTERLACE-Studie waren keine FIGO IIIC2 eingeschlossen.
- Wenn immer möglich Kombination aus perkutaner und brachytherapeutischer Radiotherapie. Ohne Brachytherapie ist die notwendige Gesamtdosis am Tumor nicht zu erreichen und damit ist kein kurativer Therapieansatz möglich. Stereotaktische Verfahren sind kein adäquater Ersatz.
- Die Gesamtbehandlungszeit sollte 50 Tage nicht überschreiten
 - perkutan (EBRT): Rückenlage; CT-gestützte 3D-konformale oder IMRT (VMAT-)-Technik; Planung/Radiotherapie mit reproduzierbarer Blasenfüllung (meist gefüllte Blase); Zielvolumen: Uterus, oberes Vaginadrittel, Parametrien einschließlich Tumorregion, iliakale Lymphabflusswege; bei Paraaortalbefall entsprechend erweitertes Feld nach cranial; 5-mal 1,8-2 Gy/Woche bis 45-50 Gy (bei ausgeprägtem Parametrien-/Lymphknotenbefall ggf. simultan integrierter Boost bis 55-57,5 Gy)
- Brachytherapie (HDR-Aferloading): ab 2. Bestrahlungshälfte, abhängig von Sondierbarkeit des Zervikalkanals; Applikation 1- bis 2-mal/Woche (an diesen Tagen keine perkutane RT) 3-5-mal 6-8,5 Gy intrakavitäre ± interstitielle Applikatoren. Definition der Zielvolumina und Risikoorgane gemäß den Empfehlungen der GEC-ESTRO. Isoeffektive Dosis in 2-Gy-Fractionen (EQD2) (Gesamtdosis perkutan und Brachytherapie) am Hochrisiko-Klinisches Zielvolumen (HR-CTV) ≥ 85 Gy. Dosisgrenzwerte für die Risikoorgane (EQD2): Rektum ≤ 75 Gy, Harnblase ≤ 90 Gy auf 2 cm³ (D2cm³).

Sonderfälle / Ausnahmen:

- „nur“ primäre kombinierte Radiatio bei KI gegen Cisplatin

- Bei nicht-sondierbarem CK (EXTREM seltener Fall) und keine alleinige interstitielle Applikation möglich bzw. keine Expertise vorhanden: „nur“ perkutane Radiatio mit adäquatem Boost (endgültige Entscheidung frühestens bei Zwischenuntersuchung nach Applikation von ca. 50% Dosis der externen Radiotherapie)

3.4.2 Neoadjuvante Chemotherapie (wenn möglich in Studien)

Indikation

- Einzelfallentscheidung, ggf. zu erwägen bei Kinderwunsch und fertilitätserhaltender Operation.

Durchführung

- MRT-Becken, CT Abdomen/ Thorax mit oberer Thoraxapertur vor Therapiebeginn
- Bei positivem pelvinen LK im apparativen Staging → Paraoartales LK-Staging: R(CH)T. Dadurch Definition des Strahlenfeldes möglich. Clipmarkierung des kranialsten entfernten Lymphknotens, Entfernung der Lymphknoten bis mindestens Art. mesenterica inferior
- Klinische Kontrolle des Ansprechens vor jedem Zyklus
- 3 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel q21
- Bei Progress unter NACT → Radiochemotherapie oder Radiatio

3.4.3 Adjuvante Radiochemotherapie (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

Indikation

- Vorliegen eines Hochrisikofaktors:
 - Lymphknotenbefall
 - Parametrienbefall
 - Non-in-sano-Resektion (alleiniges HDR-AL, wenn im Bereich des Scheidenstumpfes ohne weitere Risikofaktoren)
 - nicht erfolgte adäquate Lymphadenektomie
- Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren:
 - Lymphangiosis carcinomatosa (LVSI)
 - Tumor größer als 4 cm
 - Tiefe Stromainvasion der Zervix (>2/3)

Durchführung

- Wenn möglich, als Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly
- Rückenlage; CT-gestützte 3D-konformale oder IMRT (VMAT-)
 - Technik; Planung/Radiotherapie mit reproduzierbarer Blasenfüllung (meist gefüllte Blase); Zielvolumen: ehemalige Region von Uterus, oberes Vaginadrittel, Parametrien einschließlich Tumoregion, iliakale Lymphabflusswege; bei Paraaortalbefall entsprechend erweitertes Feld nach cranial; 5-mal 1,8-2 Gy/Woche bis 50-50,4 Gy (bei ausgeprägtem Parametrien-/Lymphknotenbefall ggf. simultan integrierter Boost bis 57,5-61,6 Gy)
- Bei R1 am Scheidenstumpf: alleinig oder anschließend bildgeführte adaptive HDR-AL 1-mal 7,5 Gy oder 2-mal 6 Gy

Sonderfälle / Ausnahmen:

- „nur“ Radiatio bei KI gegen Cisplatin. Dann Kombination mit 5-FU optional
- Radiatio nach neoadjuvanter Therapie (wenn möglich in Studienprotokoll)

3.5 Sonderfälle

3.5.1 Therapie bei Stadium FIGO IV B (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

Histologische Sicherung Stadium FIGO IV B anstreben, dann:

- Primäre Chemotherapie: Platinbasierte Therapie
 - Bei CPS < 1: Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab (CAVE: Fistelrisiko ca 8-9%)
 - Bei CPS ≥ 1: Cisplatin/Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab +/- Bevacizumab
- Bei Ansprechen der Fernmetastasen (PR, CR) - individuelle Entscheidung:
 - ggf. lokale operative Sanierung (i.d.R. durch Hysterektomie)
 - ggf. Lokaltherapie durch Radiochemotherapie des Beckens
 - ggf. Lokaltherapie singulärer oder oligolokulärer Fernmetastasen
- Individuell adaptierte Palliativtherapie
 - z.B. Harn- / Stuhl-Ableitungen (bei Fisteln)
 - z.B. mod. Radiatio / Brachytherapie (bei Blutung)

3.5.2 Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Grundsatz: *das Vorgehen ist immer interdisziplinär mit Geburtshilfe/Neonatalogie, Radiotherapie, Anästhesie, Psychoonkologie/Heilpädagogik, pelvic care nurse und ggf. Seelsorge zu beraten. Wichtige Faktoren für die Entscheidung sind Gestationsalter, Tumorstadium, Histologie, und vor allem der Wunsch der Patientin und ihre Familienplanung. Auch die Frage des Schwangerschaftsabbruchs wird nicht durch den Tumor automatisch, sondern nach Beratung durch die Patientin beantwortet. Primäres Ziel des Behandlungsplans sind die onkologische Sicherheit der schwangeren Frau und das Überleben des Feten ohne zusätzliche Morbiditäten.*

Stadienadaptierte Therapie in der Schwangerschaft (s. ESGO-Empfehlungen)

Staging:

- Bevorzugt mittels MRT oder Experten-Sonographie
- Suspekte Lymphknoten in der Bildgebung sollen histologisch gesichert werden, möglichst endoskopisch (aufgrund der prognostischen Signifikanz und des Einflusses auf das Management bis zur 24. SSW)

Therapie:

Folgende Therapie-Optionen in Abhängigkeit von Tumorstadium und Gestationsalter sollten mit der Patientin in einem individuellen Behandlungsansatz diskutiert werden:

- Adaptierte Operation mit Entfernung des Tumors: Konisation, Trachelektomie, LK-Staging (abhängig vom Stadium) mit dem Ziel des Erhaltes der Schwangerschaft
- Radikale Operation oder definitive Radiochemotherapie ohne Erhalt der Schwangerschaft, mit oder ohne vorausgehenden Schwangerschaftsabbruch
- Aufschieben der onkologischen Behandlung bis zum Erreichen der fetalen Reife (wenn möglich > 34 Schwangerschaftswochen) und Beginn der onkologischen Behandlung unmittelbar nach der Entbindung mittels Sectio caesarea.
- Chemotherapie bis zum Erreichen der fetalen Reife und Weiterführen der onkologischen Behandlung unmittelbar nach der Entbindung via Sectio caesarea. Die Behandlung nach der Entbindung muss die vorausgegangene Chemotherapie während der Schwangerschaft berücksichtigen. Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom oder mit Restumor nach Konisation (z.B., wenn keine

komplette Resektion möglich ist wegen des Risikos eines vorzeitigen Blasensprunges und/oder zervikaler Insuffizienz), kann eine platin-haltige Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/Paclitaxel) ab frühestens der 14. Schwangerschaftswoche erwogen werden.

- Fetale Biometrie, Kontrolle der Fruchtwassermenge und Doppler-Sonographie der A. cerebri media (Vmax) soll während der Chemotherapie in 2-wöchentlichen Abständen durchgeführt werden. Platinhaltige Chemotherapie ist mit frühzeitiger Wehentätigkeit assoziiert, aus diesem Grund wird Zervixlängenmessung alle 2-4 Wochen empfohlen.
- Der empfohlene Entbindungsmodus ist die Sectio caesarea, falls möglich nach der 34. SSW. 3 Wochen vor der Entbindung soll keine Chemotherapie gegeben werden (Myelosuppression der Mutter und des Feten).
- CAVE Supportivtherapie: Kein Betamethason/Dexamethason in der Schwangerschaft. Kortikosteroide, die angewendet werden können: Methylprednisolon, Prednisolon, Hydrokortison. Unklare Datenlage für Neurokinin-1-Inhibitoren und G-CSF-Anwendung.
- Nach der Entbindung Beginn der stadiengerechten onkologischen Therapie entsprechend der Therapie des Zervixkarzinoms bei nicht-schwangeren Frauen unter der Berücksichtigung der bereits in der Schwangerschaft durchgeführten Therapie.

3.5.3 Fertilitätserhalt

Selektion von Patientinnen für fertilitätserhaltenden Therapieansatz:

Alle Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt und histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom oder „usual type“ (HPV-assoziiertem) Adenokarzinom < 2 cm im größten Durchmesser und negativem Lymphknotenstatus in der Bildgebung sollten über die Möglichkeit einer fertilitätserhaltenden Operation aufgeklärt werden. Bei größeren Tumoren < 4 cm kann diese Option individuell geprüft werden.

- (z. B. erweiterte Konisation, einfache oder radikale Trachelektomie, + LNE +/- SLN bei Tumolvolumen < 2 cm und fehlenden Risikofaktoren). Ggf. Anbindung an Perinatalzentrum.
 - Ein negativer SLN-Status ist eine Voraussetzung für jede fertilitätserhaltende Operation/Therapie.
 - Konisation und einfache Trachelektomie – bei T1a1 und T1a2 Tumoren, unabhängig vom LVSI-Status.
 - Konisation oder einfache Trachelektomie ist eine Option bei T1b1, LVSI-negativen Tumoren mit Stromainvasion <10mm; bei T1b1 und LVSI-positiven Tumoren – kann eine radikale Trachelektomie erwogen werden.
 - Trachelektomie sollte eine permanente Cerclage eingelegt werden!
 - Eine fertilitätserhaltende OP bei Tumoren 2-4 cm kann im Einzelfall erwogen werden.
 - Keine fertilitätserhaltende Therapie bei kleinzellig neuroendokrinen Tumoren oder HPV-negativen Adenokarzinomen (Ausnahme: Adenoid basales Karzinom) oder Karzinosarkomen
- Von einer fertilitätserhaltenden Behandlung wird bei seltenen histologischen Subtypen (inkl. neuroendokrinen Karzinom, nicht-HPV-assoziiertem Adenokarzinom (außer adenoid basales Karzinom) abgeraten.
- Vor Durchführung einer fertilitätserhaltenden Operation wird eine Konsultation in einem Kinderwunschzentrum empfohlen
- Prognosefaktoren, klinisches Staging und prä-operative Abklärung/Vorbereitung unterscheiden sich nicht von Patientinnen ohne Wunsch nach Fertilitätserhalt
- Ein negativer Lymphknotenstatus (pN0) ist die Grundvoraussetzung für eine fertilitätserhaltende Behandlung.

Daher ist der erste operative Schritt immer ein Lymphknotenstaging mit intra-operativem Assessment via Schnellschnittdiagnostik (Ausnahme: T1a1 LVSI negativ, hier ist kein LK-Staging indiziert):

- Bilaterale SLN Biopsie (mit nachfolgendem Ultrastaging)
- Alle SLNs und suspekten LK ad Schnellschnittuntersuchung (wenn kein bilateraler SLN detektierbar ist, alle pelvinen LK zum Schnellschnitt)
- Bei T1b1 < 2cm SLN UND pelvine LNE
- bei positiven intraoperativen LK → Abbruch der fertilitätserhaltenden OP, paraaortales LK Staging und Planung definitive Radiochemotherapie.
- Ziel einer fertilitätserhaltenden Operation ist die Resektion des invasiven Tumors mit ausreichenden freien Resektionsrändern, daher Durchführen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung des kranialen Resektionsrandes bei Trachelektomie oder large Cone Biopsy
- T1a1 und T1a2, LK negativ, LVSI neg → Konisation oder simple Trachelektomie, permanente Cerclage
- T1a1 und T1a2, LK neg, LVSI pos → radikale Trachelektomie (Typ A) (Konisation oder simple Trachelektomie mit permanenter Cerclage können erwogen werden/sind eine Option)
- T1b1 < 2 cm im größten Durchmesser, LK neg, LVSI negativ/positiv → radikale Trachelektomie (Typ B), pelvine LNE, permanente Cerclage
- Bei simpler oder radikaler Trachelektomie intraoperative Anlage einer permanenten Cerclage erwägen
- Jede Schwangerschaft nach fertilitätserhaltender OP ist als Hochrisiko-Schwangerschaft anzusehen und verlangt nach einer Überwachung und Entbindung in einem Perinatalzentrum. Nach Trachelektomie mit permanenter Cerclage erfolgt die Entbindung via Kaiserschnitt
- Eine routinemäßige Hysterektomie nach abgeschlossener Familienplanung ist nicht notwendig.
- Experimentell kann diskutiert werden: bei FIGO IB1 von $\geq 2\text{cm}$ – NACT gefolgt von pelviner LNE und bei negativen LK, dann Konisation oder Trachelektomie mit pelviner LNE

4. Nachsorge

(siehe „Essener Nachsorgekonzept“)

5. Rezidivtherapie (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

5.1 Lokalrezidiv

- Radiochemotherapie in kurativer Intention, falls die Patientin nicht vorbestrahlt ist
- OP-Indikation in Einzelfällen:
 - Voraussetzung: guter AZ, Pat.-Wunsch
 - Abhängig von Lokalisation und Vortherapie
 - Nach Ausschluss von Fernmetastasen
 - ggf. exenterative Verfahren oder erweiterte Beckenwandresektion
 - ggf. in Kooperation mit Strahlentherapie wegen Applikatoreinlage für Brachytherapie (CORT)
- Bei Kontraindikation gegen OP oder Radiatio besteht die Indikation zur Chemotherapie

5.2 Rezidiv außerhalb des Beckens / Fernmetastasen

- Keine Platinvortherapie
 - Bei CPS < 1: Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab
 - CPS ≥ 1 : Cisplatin/Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab +/- Bevacizumab

- Nach Platinvorthherapie im Rahmen einer Radiochemotherapie
 - Bei CPS < 1: Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab
 - CPS ≥ 1: Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab +/- Bevacizumab
- Nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie
 - Therapie in aktueller AGO Studie: AGO-ZX20/Trofuse005
 - Tisotumab-Vedotin
 - IO- naiv, oder nach langen therapiefreien Intervall nach IO: Cemiplimab
 - Bei HER2/neu 3+: Trastuzumab-Deruxtecan (Kostenübernahmeantrag)
 - Monotherapie (z. B. Topotecan, Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid)
- Ggf. Chemotherapie in Kombination mit gezielter Strahlentherapie zur lokalen Kontrolle oder palliativen Symptomkontrolle
- Individuell adaptierte Palliativtherapie
 - z.B. Harn- / Stuhl-Ableitung (bei Fisteln)
 - z.B. mod. Radiatio / Brachytherapie (bei Blutung)
 - Schmerztherapie
- Nodales und oligometastatisches Rezidiv:
 - Lokalisiertes para-aortales, mediastinales, periclaviculäres Rezidiv → EBRT, ggfs in Kombination mit Chemotherapie
 - Isolierte Organmetastasen: Multidisziplinäre Besprechung: lokale Resektion/Radiofrequenzablation/interstitielle Brachytherapy/Stereotaktisch ablative Radiotherapie

Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms

1. Diagnostik

Spezielle Anamnese

Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf • ggf. <i>Bescheinigung, Dauer AU besprechen</i> • ggf. <i>Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren</i> Verwandte / Beziehungspersonen • ggf. <i>Auskunftsrecht an- und besprechen</i> Partnerschafts- und Sexualanamnese
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten Antikonception / Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Npl? (vorausgegangene CIN/ HSIL bzw. VIN/ HSIL, Zervix-/ Vulvakarzinomerkrankung) • ggf. <i>Bestrahlungspläne besorgen</i> Vor-OP (was, vaginale/ abdominale OP?) • ggf. <i>OP-Berichte + Histo-Befunde besorgen</i> Infektionen (HPV / Impfung, Adnexitis, HIV) Auffällige Abstriche (ValN?) Medikation, Allergien
Symptome:	was und seit wann? z.B. Schmerzen (Dyspareunie), Blutungen, Miktionsprobleme, Dysurie, Pruritus, Fremdkörpergefühl
Voruntersuchungen:	regelmäßige Vorsorge? wann zuletzt KVV und Pap-/ HPV-Abstrich? • <i>Rücksprache Einweiser/ Zyto besorgen</i> auswärtige Befunde? • <i>Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen</i>
Untersuchungen	
• allgemeine körperliche Untersuchung • Einschätzung Allgemeinzustand <i>AZ-Klassifikation n. ECOG → KEM Standards Systemtherapie</i> • Comorbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie	
Gyn. Untersuchung:	bi-manuell, rekto-vaginal re. u. li. LK axillär, supraclavikulär, inguinal Vulvoskopie (inkl. perianale Region) Vagino-Kolposkopie (inkl. Essig- und Lugol-Probe) ggf. zuvor lokale Östrogenisierung ggf. (multiple) Knipsbiopsien, HPV

Ultraschall:	vaginal, inguinal (13 MHz-Schallkopf) abdominal (inkl. Leber, Nieren)
Röntgen:	CT Abdomen/Becken/Thorax MRT Becken Ggf. PET-CT bei geplanter primärer Radiochemotherapie (bei lokal fortgeschrittenem Befund oder positivem Nodalstatus) (bei Symptomen: Skelett-Szintigraphie/Röntgen)
Narkoseuntersuchungen:	immer Chef / Vertreter(in) Zystoskopie / Rektoskopie Zervixkurettage (bei Befall: Zervix-Ca!) ggf. Hysteroskopie (bei Adeno-Ca)
Jetzt:	Formulierung der Diagnose inkl. FIGO Stadium klinische = endgültige Diagnose (bei OP: Angabe pTNM als endgültiges Stadium)

2. Stadieneinteilung Vaginalkarzinom nach TNM 2017/ FIGO 2020

Tis	Carcinoma in situ, VaIN III
T1a/ FIGO I	Tumor beschränkt sich auf die Vaginalwand, < 2 cm
T1b/ FIGO I	Tumor beschränkt sich auf die Vaginalwand, > 2 cm
T2a/ FIGO II	Ausdehnung auf das paravaginale Gewebe, die Beckenwand ist jedoch nicht betroffen, < 2 cm
T2b/ FIGO II	Ausdehnung auf das paravaginale Gewebe, die Beckenwand ist jedoch nicht betroffen, > 2 cm
T3/ FIGO III	Das Karzinom wächst in die Beckenwand und/ oder das untere Vaginaldrittel und/ oder blockiert den Harnabfluss
T1-3 N1/ FIGO III	Regionäre LK-Metastasen (pelvin und/ oder inguinal)
T4/ FIGO IV A	Das Karzinom hat die Schleimhaut der Harnblase und/ oder das Rektum befallen und/ oder das kleine Becken überschritten Ein bullöses Ödem wird nicht dem Stadium IV zugeordnet
M1/ FIGO IV B	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen inkl. pelvine LK-Metastasen)

3. Allgemeine Therapiestrategien (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

Die Primärtherapie des Vaginalkarzinoms ist i. d. R. die Radiochemotherapie. Die Option einer primären Operation (ggf. mit adjuvanter Radiochemotherapie) ist abhängig von der Tumorausdehnung (v.a. Infiltrationstiefe der Scheidenwand und des Parakolpiums).

Therapieoptionen beim Vaginalkarzinom:

Stadium (FIGO)	Therapie
T1a	- lokale Exzision (umschriebene Tumoren) - partielle Kolpektomie - komplette Kolpektomie mit Parakolpien, + ggf. rad. HE - bei $\leq 2\text{cm}$ und $\leq 7\text{mm}$ Invasionstiefe kann nach operativem LK-Staging eine alleinige Brachytherapie erwogen werden - SLN-LNE (bis 2 cm) (Tc+ICG) +/-systematische LNE (pelvin/ inguinal)
T1b – T4	Die Therapie der Wahl ist die primäre, kombinierte Radiochemotherapie. Die OP ist als Einzelfallentscheidung als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts zu diskutieren. - Ggfs. Lymphknotenstaging zur Therapieplanung mittels systematischer LNE (pelvin/ inguinal) bei neg. PET-CT; Einbeziehung von nicht operativ abgeklärten Region(en) ins Strahlenfeld erforderlich, auch bei unauffälliger Bildgebung - Durchführung der SLN-LNE bei Tumorgroße bis 4 cm möglich – cave: 4 potentielle Abflussgebiete (inguinal bds/pelvin bds)

4. Operative Therapie

4.1 Allgemeines

Vorbereitung: Blutkonserven (Indikation durch Operateur)
Haare kürzen im OP-Gebiet (am Morgen der OP mit elektr. Rasierer)
Sentinel-LK markieren (Tc99) und intraoperativ peritumoral ICG
Thromboseprophylaxe: am Vorabend (siehe Anhang), Antibiotika intraoperativ (Cefuroxim / Metronidazol)

Aufklärung: Blase – ggf. suprapubischer Katheter
Lymphödeme
Thrombose – Embolie, Infektionen
selten: Transfusionen / Transfusionsreaktion
Sekundärheilung, Lymphozelen, Drainagen
Einfluss auf Sexualität / Aussehen
Bei Kolpektomie ist ein Scheidenersatz mit der Patientin zu diskutieren
psychoonkologisches Konsil präoperativ
ggf. Partner einbeziehen

OP auswählen: Radikalität lokal
Lymphonodektomie

4.2 Primär-OP

Allgemeines zum SLN:

- Nicht dargestellte Abflussgebiete sollten formal mittels systematischer LNE abgeklärt werden oder in die Radiochemotherapie mit einbezogen werden
- Es sollte ein Ultrastaging der Sentinellymphknoten durchgeführt werden.
- Bei positivem Sentinel unilateral inguinal ist eine ipsilaterale systematische inguinofemorale LNE indiziert, die kontralaterale inguinofemorale LNE kann diskutiert werden.
- Bei positivem Sentinel pelvin soll keine systematische LNE dieser Region erfolgen, sondern eine Einbeziehung der betroffenen Seite im Rahmen der Radiochemotherapie.

Stadium T1a

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

- Oberes kraniales bis mittleres Drittel:
 - Vaginale Fadenmarkierung Absetzungsrand
 - Resektion der kranialen Vagina als partielle Kolpektomie oder komplette Kolpektomie mit Parakolpium
 - Ggfs. zusätzlich rad. HE
 - Pelvine LNE beidseits je nach Darstellbarkeit der SLN und Ergebnis der SLNB
- Unteres Drittel:
 - (Partielle) Vulvovaginektomie von vaginal
 - inguinofemorale LNE beidseits je nach Darstellbarkeit der SLN und Ergebnis der SLNB

5. Systemtherapie/ Radiatio

Indikation zur Radiotherapie

- Primär: als Standardtherapie >T1a nach LK Staging; bei Inoperabilität
- Postoperativ: bei Risikofaktoren (R1-/ R2-Resektion, N+, Up-Staging)
- Ggf. palliativ bei (symptomatischem) Lokalrezidiv, Metastasen

Zielvolumen

- Festlegung anhand des Planungs-CT unter Berücksichtigung der vorab erfolgten bildgebenden Diagnostik
- Beachtung der internationalen Konturierungsempfehlungen
- Tumorregion: gesamte Vagina, bei proximalem Sitz Einschluss des Uterus, bei distalem Sitz Einschluss der Vulva
- Lymphabflusswege: an Gefäßstrukturen orientiert
 - inguinal: Empfehlungen bei nachgewiesener Metastasierung orientieren sich an den Empfehlungen zur Therapie des Vulvakarzinoms
 - pelvin: bei nachgewiesener Metastasierung wird eine beidseitige pelvine Strahlentherapie empfohlen, auch wenn nur einseitig Metastasen nachgewiesen wurden.
 - paraaortal: bei gesichertem paraaortalen Lymphknotenbefall, ggf. auch bei jungen Patientinnen mit gesichertem iliakalem Lymphknotenbefall (kontrovers diskutiert)
 - Bei vorhandener Indikation zum operativen Lymphknotenstaging, aber nicht durchgeführtem operativen Staging, sollten die Lymphabflussgebiete inguinofemoral und pelvin beidseits in das Strahlenfeld einbezogen werden.

Dosierung

Die Gesamtbehandlungszeit EBRT + HDR-AL sollte 7-8 Wochen nicht überschreiten

Primäre Radiotherapie (sollte als Radiochemotherapie angeboten werden):

- Alleiniges High Dose Rate-Afterloading (HDR-AL): 4-7 x 5–7 Gy, 1-2x/Woche
- Kombinierte perkutane Radiotherapie und HDR-AL:
 - perkutan: 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy (Boost auf extraluminales Tumorwachstum bzw. befallene Lymphknoten sequenziell bis 59,4 Gy oder simultan bis 61,6 Gy)
 - HDR-AL: Beginn in der 2. Bestrahlungshälfte; z. B. 3-4 x 6-7 Gy, 1-2 x/Woche (dosiert auf 5 mm Gewebetiefe); bei stark blutenden Tumoren evtl. Beginn mit HDR-AL, z. B. 1 x 10 Gy
 - Ziel: Isoeffektive Dosis in 2-Gy-Fraktionen (EQD2) am Primärtumor mindestens 70 Gy (T1) bzw. 80 Gy (T2-T4)
 - Dosisgrenzwerte für die Risikoorgane analog zu den Empfehlungen für das Zervixkarzinom

Postoperative Radiochemotherapie:

- Perkutan: 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy (bei Non-in-sano-Resektion Boost auf Tumorregion bis 59,4–66,6 Gy (bei makroskopischem Resttumor Orientierung an Dosisempfehlungen zur primären Radiotherapie)
- kombinierte perkutane Radiochemotherapie und HDR-AL: ggf. alternativ bei Non-in-sano-Resektion
 - perkutan 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy
 - HDR-AL Boost auf Tumorregion z. B. 2 x 6 Gy (dosiert auf 5 mm Gewebetiefe)

Palliative Radiotherapie:

- Individuelle Entscheidung abhängig von Vorbelastung, Zielvolumengröße, Allgemeinzustand u.a.; z. B. 5 x 1,8 Gy/Woche bis 39,6–50,4 Gy (ggf. als Radiochemotherapie), 5 x 3 Gy/Woche bis 30–45 Gy; 5 x 5 Gy; HDR-AL
z. B. 4 x 7 Gy

Technik

Afterloading:

- Bildgeführte adaptive Brachytherapie unter Verwendung eines Multi-Channel-Applikators ± interstitielle Nadeln (Zielvolumen >7mm Dicke)
- bei Tumoren mit gering invasivem Wachstum kleiner 5 mm (Tis/Stadium I) alleiniges HDR-AL; ansonsten in Kombination mit perkutaner Radiotherapie
- ggf. halbseitig geblockter Zylinder
- ggf. interstitielle Brachytherapie bei größeren Tumoren

Perkutane Radiotherapie:

- Rückenlage
- gefüllte Harnblase
- CT-gestützte IMRT- (VMAT-)Technik

Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie

- Platin/Taxan in Analogie zum Zervixkarzinom
- Einzelfallentscheidung: bei M0-Status möglicher Benefit durch Tumorverkleinerung – geringere Radikalität/ Organerhalt etc.

Indikation zur primären Systemtherapie

Stadium FIGO IVB

- Primäre Systemtherapie mit Platin/Paclitaxel oder Platin mono
- Ggf. Kostenübernahme klären für die Addition von Bevacizumab und Pembrolizumab bei CPS>1 (in Analogie zur Therapie des Zervixkarzinoms Keynote 826)

6. Nachsorge

(siehe „Essener Nachsorgeplan“)

7. Therapie beim Vaginalkarzinom-Rezidiv (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

- Histologische Sicherung des Rezidivs
- Beckenrezidiv
 - Operation (ggf. Exenteration)
 - Radiochemotherapie bei nicht vorbestrahlter Pat.
 - Palliative Radiatio, z.B. bei Schmerzen oder vag. Blutungen
- Rezidiv außerhalb des Beckens/ Fernmetastasen
 - individuell adaptierte Palliativtherapie
 - Harn-/ Stuhl-Ableitung bei Fisteln
 - mod. Radiatio / Brachytherapie bei Blutungen
 - Schmerztherapie
- Systemtherapie
 - Nach Radiatio und KI gegen OP mit Platin/ Paclitaxel oder Platin mono
 - Ggf. Kostenübernahme klären für die Addition von Bevacizumab und Pembrolizumab bei CPS >1 (in Analogie zur Therapie des Zervixkarzinoms Keynote 826) - Therapiewahl je nach Allgemeinzustand und Resilienzfaktoren
 - Therapie mit Cemiplimab (in Analogie zur Therapie des Zervixkarzinoms), sofern eine Behandlung mittels Radiatio oder Operation nicht mehr möglich ist (Kostenübernahmeantrag).
 - Ggf. Targeted therapy nach entsprechender Analyse/ MTB (z.B. MMR, PD-L1, NTRK) und Kostenübernahme

Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms

1. Diagnostik

Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf • ggf. Bescheinigung, Dauer AU besprechen • ggf. Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren Verwandte / Beziehungspersonen • ggf. Auskunftsrecht an- und absprechen Partnerschaftsanamnese Sexuelanamnese Nikotinabusus
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten – Stillen Antikonzeption (Pille – Dauer) Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Npl? • ggf. Bestrahlungspläne besorgen Vor-OP / Vortherapien • ggf. OP-Berichte + Histologiebefunde besorgen Medikation Allergien Anamnese mit Lichen sclerosus?
Infektionen:	HPV und Impfung (s. Kapitel Dysplasie), HSV, HIV, (Chlamydien)-Adnexitis, Kondylome
Symptome:	Was und seit wann? z. B. Pruritus, Schmerzen, Blutungen, (Dyspareunie, Dysurie, Brennen)
Voruntersuchungen:	Regelmäßige Vorsorge? wann zuletzt KVU und Pap-/ HPV-Abstrich? • Rücksprache Einweiser / Zyto besorgen auswärtige Befunde? • Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen

Untersuchungen

allgemeine körperliche Untersuchung:

Einschätzung Allgemeinzustand
AZ-Klassifikation n. ECOG → KEM Standards Systemtherapie
Comorbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie

Gyn. Untersuchung:

Inspektion des Anogenitalbereichs
Bi-manuell, rektal-vaginal re. u. li.
LK axillär, supraclavikulär, inguinal
Beurteilung von vorbestehenden Ödemen der unteren Extremität,
Veneninsuffizienzen, Durchblutungsstörungen
Kolposkopie (+ Zytologie), Vaginoskopie und

Vulvoskopie (inkl. perianale Region) mit Essigprobe zum Ausschluss einer Multifokalität
 HPV-Abstrich
 (multiple) Punchbiopsien in LA, bei klitorisnahe Sitz in Narkose („Mapping“; alle suspekten Läsionen müssen histologisch abgeklärt werden)
 Feinnadelbiopsie suspekter Lymphknoten empfohlen, sofern das Ergebnis der Primärtherapie davon beeinflusst wird
 Fotodokumentation und genaue Dokumentation von maximalem Durchmesser und Abstand zur Mittellinie, mit Bezug zu Anus, Klitoris und Vagina

Ultraschall: Vaginal, inguinal (13 MHz-Schallkopf)

Nur bei Indikation: CT Thorax/Abdomen/Becken (ab FIGO IB oder cN1)
 (Facharzt) MRT Becken
 Ggf. PET-CT bei positivem Nodalstatus und/ oder fortgeschrittenem Tumorstadium (≥T3)
 Zysto-/Rektoskopie (ab FIGO II und bei M. Paget zum Ausschluss eines Zweitmalignoms)

Jetzt: **Formulierung der (Verdachts-) Diagnose inkl. TNM- und FIGO-Stadium**
Endgültiges Stadium postoperativ / histologisch!

2. Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms nach FIGO (2021) / TNM (2017)

FIGO I	Tumor auf Vulva begrenzt
FIGO IA	auf Vulva / Perineum begrenzt, ≤ 2 cm u. Stromainvasion ≤ 1 mm, negative LK
FIGO IB	auf Vulva / Perineum begrenzt, > 2 cm und/oder Stromainvasion > 1 mm, negative LK
FIGO II	Infiltration von Vagina (unteres Drittel), Urethra (unteres Drittel), o. Anus, negative Lymphknoten
FIGO III	Tumorbefall anderer angrenzender regionärer Lokalisationen ohne Fixation am Beckenknochen oder regionäre Lymphknotenmetastasen (= inguinale und femorale Lymphknoten) ohne Fixation und ohne Ulzeration
FIGO IIIA	Tumorbefall der Vagina (obere zwei Drittel), Urethra (obere zwei Drittel), Mukosa von Harnblase, Mukosa vom Rektum oder regionäre Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm
FIGO IIIB	Regionäre Lymphknotenmetastasen > 5 mm
FIGO IIIC	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum
FIGO IV	Tumorbefall mit Fixation am Beckenknochen, fixierte, ulzerierte Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen
FIGO IVA	Tumorbefall mit pelviner ossärer Fixation, oder fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknoten
FIGO IVB	Fernmetastasen (inklusive pelvine Lymphknoten)

Tis	Carcinoma in situ, VIN III
T1	auf Vulva und Perineum begrenzt T1a grösste Ausdehnung ≤ 2 cm und Stromainvasion ≤ 1 mm T1b grösste Ausdehnung > 2 cm und/oder Stromainvasion > 1 mm
T2	Infiltration von Vagina (unteres Drittel), Urethra (unteres Drittel) oder Anus
T3	Infiltration der oberen zwei Drittel von Urethra / Vagina, Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut oder fixiert mit dem Beckenknochen
N0	regionäre LK nicht befallen
N1a	ein oder zwei Lymphknotenmetastasen < 5 mm
N1b	eine Lymphknotenmetastase ≥ 5 mm
N2a	drei oder mehr Lymphknotenmetastasen < 5 mm
N2b	zwei Lymphknotenmetastasen, mindestens eine ≥ 5 mm
N2c	extrakapsuläre Ausbreitung
N3	fixierte/ ulzerierte Lymphknotenmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich pelvine Lymphknoten)

3. Operative Therapie

3.1 Allgemeines

Vorbereitung:	Blutkonserven (Indikation durch Operateur) Haare kürzen im OP-Gebiet Sentinel-LK markieren (Tc_{99} – Nuklearmedizin) und intraoperativ peritumoral ICG Thromboseprophylaxe: am Vorabend (siehe Anhang), 12h präoperativ Antibiotika intra-OP (Cefuroxim / Metronidazol)
Aufklärung:	Blase – ggf. suprapubischer Katheter Lymphödeme Ggf. präoperativ Kompressionsstrümpfe nach Maß Thrombose – Embolie, Infektionen selten: Transfusionen / Transfusionsreaktion Einfluss auf Sexualität / Aussehen • psychoonkologisches Konsil präoperativ • ggf. Partner einbeziehen Sekundärheilung, Lymphozelen, Drainagen, Rezidivrisiko bei SLN ggfs. adjuvante Radio(chemo)therapie

3.2 OP-Techniken

Separate Inzisionen für Tumorentfernung und LK-Diagnostik wählen

Tumorentfernung

- Wide excision
- vordere/ hintere Hemivulvektomie
- komplette Vulvektomie
- Vulva bis zur Perinealfaszie resezieren
- Gefäße über Klemmen absetzen, Lymphbahnen durch Ligasure versiegeln oder ligieren
- Klitorisshenkel absetzen (Aa. dorsalis + profunda clitoridis)
- Pudendabündel absetzen (A. labialis posterior)
- Hintere Kommissur A. transversa perinei absetzen
- auf Sphinktererhalt achten
- ggf. Resektion der distalen Urethra (ohne Inkontinenz möglich)
- Defektdeckung durch Mobilisation, Transpositionsflappen (Mons-Pubis, Rhomboid), V-Y-Flappen, Lotus-Flap oder myokutane Flappen (z.B. Gluteus- oder Gracilis-Flappen)

Lymphknotenentfernung

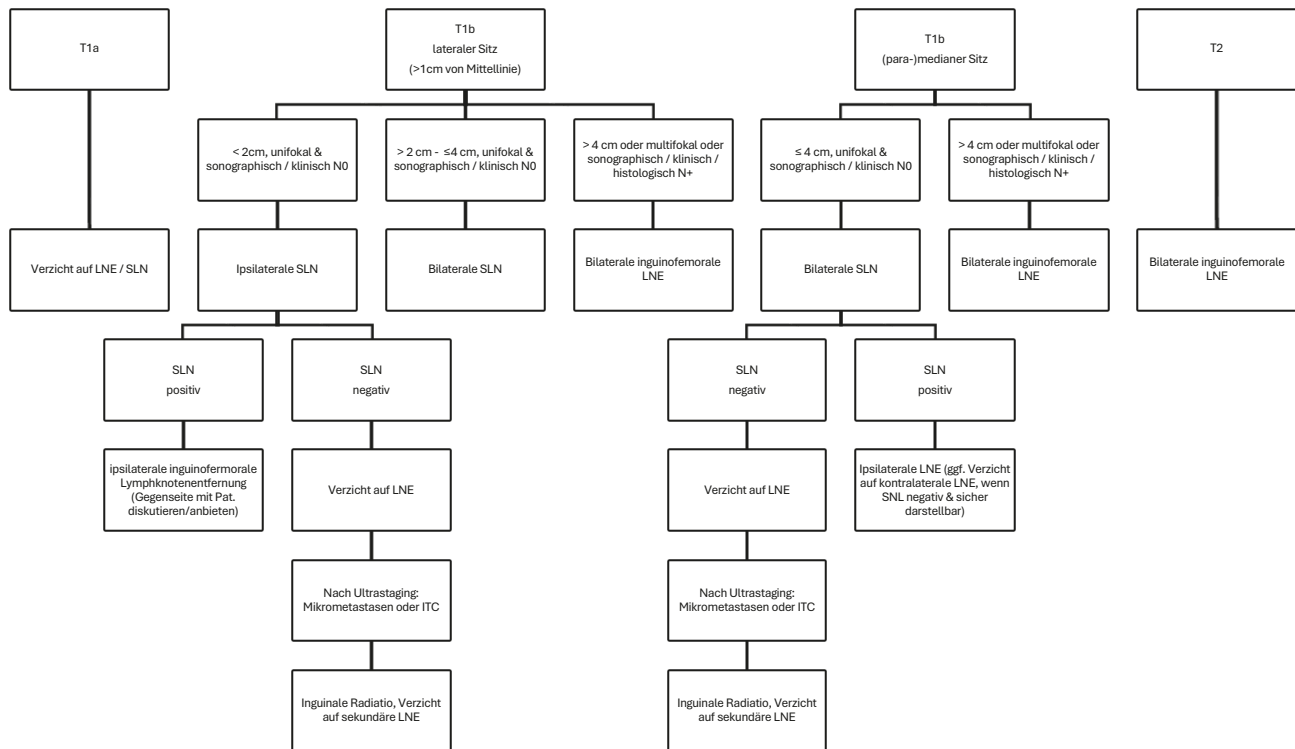
- Schnittführung zur Leistendiagnostik zwischen Spina iliaca anterior superior und Tuberculum pubicum (1 cm caudal Leistenband)
- Erhaltung V. saphena magna anstreben, aber nicht auf Kosten der Radikalität
- Unilaterale SLN
- Bilaterale SLN
- Systematische inguino-femorale LNE (oberflächlich und tief)
- Pelvine LNE

3.3 Operative Therapie - Primärtumor

- Lokale Exzision in sano
 - Umgebungs-VIN/HSIL mitentfernen
- Indikation zur Nachresektion bei R1-Resektion des Karzinoms
- T1a: Lokale Exzision
- T1b: Lokale Exzision / Radikale Vulvektomie / vordere/hintere Vulvektomie – Defektdeckung s. OP-Techniken
- T2: ggf. mit Urethra-/Vaginateilresektion
- T3 immer individuelle Entscheidung (Anpassung an AZ, Alter und Co-Morbidität)
 - Neoadjuvante/definitive Radiochemotherapie
 - OP innerhalb 1 Woche nach Radiatio und Remission
 - Resektion Resttumor/ bei pCR ggf. Verzicht auf Tumorbettresektion
 - LNE vor oder nach Radiochemotherapie (Adaptation des Strahlenfeldes nach Metastasen-nachweis)
 - Frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung

3.4 Operative Therapie – Lymphknotenmanagement

- Lymphknotenevaluation bei allen Tumoren mit > 1 mm Invasionstiefe
- Bilaterale Lymphknotenevaluation bei allen Tumoren mit (para-)medianem Sitz
- Tumor < 4 cm und klinisch/ sonographisch N0 → SLN ausreichend
- ≥ 4 cm und/ oder multifokal und/ oder klinisch/ sonographisch/ histologisch N1 → inguinofemorale LNE notwendig
- Bei sonografisch unklaren/ auffälligen inguinalen LK, sollte eine Stanzbiopsie angestrebt werden
- Bei bulky nodes der Leiste ist eine alleinige Entfernung der bulky nodes einer systemtischen LNE nicht unterlegen, bei jedoch reduzierter Morbidität. Die Entfernung von bulky nodes sollte zur Verbesserung der Strahlentherapieergebnisse immer in Erwägung gezogen werden, wenn der Zustand der Patientin dies zulässt.



SLN-Vorgehen

Bedingungen für alleinigen Sentinel:

- Expertise des gesamten Teams, insbesondere Operateur + Pathologie
- Aufklärung und Einverständnis der Patientin
- Unifokalität, Tumorgroße < 4 cm, cN0
- Unilateraler SLN: Tumor < 2 cm und lateraler Sitz > 1 cm von Mittellinie, cN0
- Sekundärer SLN nach vorheriger kompletter Tumorentfernung möglich

Kein Sentinel möglich bei:

- multifokalem Karzinom oder
- Tumor > 4 cm oder
- Klinisch / sonographisch N+ (ggfs prä-operativ stanzen)

Technik:

- Immer präoperative Markierung mit Radionuklid-Markierung (Nuklearmedizin) und intraoperative Markierung mit ICG
- Peritumorale Injektion durch Gynäkologen
- Präoperative Lymphszintigraphie empfohlen
- Bei medianem Sitz (< 1 cm zur Medianlinie) immer bds. SLN-Biopsie
- Wenn kein SLN dargestellt werden kann, sollte eine inguinofemorale Lymphadenektomie durchgeführt werden
- Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung bei SLN-Biopsie ist optional
- Ultrastaging SLN in Pathologie gemäß Leitlinie / GROINSS-Protokoll
- Bei positivem SLN im Schnellschnitt: mind. ipsilaterale LNE
- Bei Mikrometastase oder ITC (= isolierte Tumorzellen) nach Ultrastaging des SLN: Indikation zur inguinalen Radiatio und Verzicht auf sekundäre inguinofemorale LNE
- Bei bilateralem Sentinel und unilateralen Lymphknotenmetastasen: kontralaterale Metastasierung scheint selten (v.a. bei Tumor < 2cm und Infiltrationstiefe < 5 mm), Risiko befallener kontralat. non-SLN-LK jedoch leicht erhöht (7%) - daher Diskussion/ Angebot zur LNE

Pelvine LNE

- Bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Risiko für eine Beteiligung der pelvinen LK kann die Indikation zur pelvinen LNE mit nachfolgender Radiatio bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen erwogen werden
- Potenzielle Risikofaktoren
 - Multiple inguinale LK-Metastasen < 5 mm (≥ 3) (pN2a)
 - > 1 inguinale LK-Metastase > 5 mm Durchmesser (pN2b)
 - LK-Metastase mit Kapseldurchbruch (pN2c) / große Metastase > 10 mm
- Bei bildgebendem Nachweis vergrößerter pelviner LK kann eine pelvine LNE als Teil eines multimodalen Therapieplans mit zusätzlicher Strahlentherapie durchgeführt werden, Ziel: eine adjuvante pelvine Radiotherapie bei negativen pelvinen LK zu vermeiden

3.5 Operative Therapie – Dokumentation

Krankenblatt: Art der OP, bes. Anordnungen, (Be-) Zeichnung der Drainagen
OP-Bericht: präoperativer Situs (inkl. Metrik), Gang der OP, Blutverlust, post-OP Situs, Fotodokumentation, OP-Bogen ausfüllen

Fragen an Pathologie

- Dreidimensionale Tumorgroße und Lokalisation
- Histologischer Typ und Differenzierungsgrad
- p16/p53 Immunhistochemie als Marker für eine HPV-Assoziation/TP53-Mutation
- Invasionstiefe (zusätzlich bei Tumoren bis 5mm Invasionstiefe sowohl Angabe mit Messmethode nach alter und neuer Messung), Uni- oder Multizentrität
- Sicherheitssaum
- Zahl und Lokalisation der entfernten / befallenen LK / SLN-LK (Ultrastaging)/ Durchmesser der größten LK-Metastase bds.

Jetzt:

post-OP TNM-Stadium nach Histologie

3.6 Operative Therapie - Postoperative Pflege

- inguinale Redons belassen, solange sie fördern; ggf. Sog frühzeitig rausnehmen
- Okklusionsverband für die ersten 48 Stunden, danach keine weiteren Verbände, möglichst viel Luft an die Wunde
- tägliches Ausduschen der Wunde
- Ggf. supportive Medikation mit z.B. Traumeel oder Otriven

4. Strahlentherapie

- Die Gesamtbehandlungszeit EBRT + HDR-AL sollte 7 Wochen nicht überschreiten.
- Präferentiell als simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly
- Wenn trotz Nachresektion keine R0-Situation erreicht werden kann oder eine Nachresektion nicht möglich ist, dann Indikation zur Radiatio (es gibt keinen evidenzbasierten Cut-Off-Wert für den optimalen Resektionsrand zur Indikationsstellung einer postoperativen Strahlentherapie des Tumorbettes nach R0-Resektion)
- Postoperative Radio(chemo)therapie inguinal der betroffenen Seite bei:
 - ≥ 2 befallene inguinale LK, unabhängig von deren Größe
 - 1 befallener LK ≥ 10 mm
 - Bei extrakapsulärem Wachstum oder fixierten LK
 - Bei SLN-Metastase ≤ 2 mm nach Ultrastaging als sichere Alternative zur ipsilateralen inguinofemorale LNE
 - Bestrahlungsdosis:
 - 5 x 1,8-2 Gy/Woche bis 50/54-59,4/60 Gy im Bereich des Primärtumors
 - 5 x 1,8-2 Gy/Woche bis 45/46-50/50,4(-55,8/56) Gy im Bereich der LAG
- Bei T3: Neoadjuvante oder definitive Radio(chemo)therapie
 - Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly oder Cisplatin/ 5-FU oder 5-FU/ Mitomycin
 - Bestrahlungsdosis:
 - neoadjuvant 5 x 1,8-2 Gy/Woche bis 45/46-50/50,4 Gy im Bereich des Primärtumors
 - definitiv EBRT 5 x 1,8-2 Gy/Woche bis 50-50,4 Gy und interstitieller Boost (6-7 x 3-4 Gy 2 x pro Woche) im Bereich des Primärtumors
 - im Bereich der LAG: abhängig von LK-Status 5 x 1,8-2 Gy/ Woche bis 50/50,4-54 (-59,4/60) Gy
 - Bestrahlungsfelder (Vulva, ing. LAG bds., ggfs. nach LK-Staging pelvine LK)
- Pelvine Radio(chemo)therapie bei gesicherten pelvinen LK-Metastasen. Bei > 3 LK Mets inguinal < 5 mm oder 2 LK Mets > 5 mm Radiatio pelvin, wenn keine pelvine LNE erfolgt ist.
 - Bei Hochrisikosituation, wie in C-Post definiert (z.B. LK Met ≥ 20 mm, ≥ 3 positive LK, T4 mit Knocheninvasion, Lokalrezidiv mit mindestens 1 Risikofaktor...) adjuvante Therapie nach OP + Radiatio mit Cemiplimab erwägen (Einzelfallentscheidung)
- Palliative Radio(chemo)therapie
 - Individuelle Entscheidung abhängig von Vorbelastung, Zielvolumengröße, Allgemeinzustand
 - z.B. 5 x 1,8-2 Gy/ Woche bis 39,6/40-50/50,4 Gy, oder 5 x 3 Gy/Woche bis 30-45 Gy; ggfs. Brachytherapie als Boost oder als alleinige Maßnahme

5. Sonderformen

5.1 Melanom der Vulva

Klassifikation analog TNM-Klassifikation für kutane Melanome (AJCC 2016)

Diagnostik:

- Ganzkörperuntersuchung mit Inspektion der gesamten Hautoberfläche
- Ggf. zusätzlich PET-CT durchführen (CAVE: Kostenübernahme vorher klären)

Operative Verfahren:

Wide Excision:

- in-situ-Carcinome: tumorfreie Resektionsränder von 5 mm
- für Breslow ≤ 2 mm: tumorfreie Resektionsränder von 1 cm
- Breslow > 2 mm: tumorfreie Resektionsränder von 2 cm

Sentinelbiopsie/ Lymphknotenentfernung:

- Bei Breslow < 1 mm nicht notwendig, außer bei zusätzlichen Risikofaktoren, wie Alter unter 40 Jahren, Ulzeration oder Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$
- Die SLN-Biopsie wird immer angewandt, falls möglich.
- Die Datenlage zur elektiven regionalen LNE beim Melanom der Vulva zeigt eine verbesserte lokale Kontrolle, jedoch kein Benefit bzgl. Gesamtüberleben.

In Abhängigkeit von Risikofaktoren neoadjuvante oder adjuvante Therapie gemeinsam mit Dermato-Onkologen, internistischen Onkologen und Radiotherapeuten planen.

Pathologie: Mutationsanalysen (ckit, braf, kras)

5.2 Extramammärer Morbus Paget der Vulva

Extramammäre seltene Form einer intra-epithelialen Neoplasie ausgehend von Zellen der inter-follikulären Epidermis bzw. der follikulo-apokrinen Einheiten der Schweißdrüsen (Adenocarcinoma in situ). Häufigkeit $< 1\%$ aller vulvärer Präkanzerosen, die überwiegend postmenopausale Frauen betrifft. In bis zu 20% assoziiert mit lokoregionären Malignomen. In 3–20% kann bereits eine (Mikro-) Invasion im Sinne eines Pagetkarzinoms vorliegen.

Einteilung nach Wilkinson und Brown:

- Typ 1: Primärer kutaner Morbus Paget
 - Typ 1a: Intraepithelialer M. Paget ohne Invasion
 - Typ 1b: Intraepithelialer M. Paget mit Invasion
 - Typ 1c: Intraepithelialer M. Paget auf dem Boden eines Adenokarzinoms der Hautanhangsgebilde oder subkutaner Drüsen
- Sekundärer nicht-kutaner Morbus Paget
 - Typ 2: M. Paget als Metastase eines nicht-kutanen Adenokarzinoms des Rektums oder Anus
 - Typ 3: M. Paget als Metastase eines nicht-kutanen Adenokarzinoms des Urogenitaltraktes

Zusätzliche Diagnostik bei Morbus Paget

- Mammographie
- Zystoskopie
- Koloskopie
- Aktueller Pap-Abstrich

Therapie des primären Morbus Paget ohne Invasion

- Lokale Exzision in sano; falls R1-Resektion vorliegt und die klinische Untersuchung keine Auffälligkeiten zeigt, so ist eine Kontrolle und keine Re-Exzision empfohlen.
- Mögliche Alternativen zur Operation bei ED oder Rezidiv: Imiquimod topisch („off label-Indikation“, z.B. 2-3x/ Woche für 4 Monate), CAVE präinterventionell Invasionsausschluss zwingend erforderlich, Lasertherapie nach Mapping, photodynamische Therapie, ggf. Radiatio
- Balance zwischen Übertherapie und Morbidität bei hohem Lokalrezidivrisiko

Therapie des primären Morbus Paget mit Invasion

- Lokale Exzision in sano
- Stellenwert der Lymphonodektomie unklar, ggf. (Sentinel-)Lymphonodektomie
- Keine adjuvante Therapie etabliert, individuelle Therapieentscheidung (Chemotherapie, Radiatio, ggf. Her2-gerichtete Therapie)

Therapie des sekundären Morbus Paget

- Therapie des Primär-Tumors, darüber hinaus analog zur primären Form

6. Nachsorge

(siehe „Essener Nachsorgeplan“)

7. Rezidivtherapie

- Histologische Sicherung des Rezidivs und Staginguntersuchungen
- Rezidiv Vulva nach SLN: wide excision, ggf. Exenteratio, plastische Deckung und bds. LNE.
- Rezidiv Leiste: OP und Radio(chemo)therapie, falls möglich und noch keine Radiatio erfolgt ist.
- Immer Einzelfallentscheidung: Best supportive care

Systemtherapie

- Keine Standardtherapie etabliert
- Individuelles Konzept bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom
- Einbringen in aktuelles AGO-Protokoll: PIERCE-Studie (Lenvatinib + Pembrolizumab)
- Präferiert Platin in Kombination mit Taxan oder Platin mono, ggf. Kostenübernahme klären für Addition von Bevacizumab und Pembrolizumab (in Analogie zur Therapie des Zervixkarzinoms); alternativ 5-FU, Vinorelbine, Mitomycin C oder Bleomycin
- Cemiplimab 350 mg q21 gemäß Zulassung bei kutanem Plattenepithelkarzinom
- EGFR targeting - Erlotinib 150mg/d (Phase II Studie Horowitz et al. 2012), antibiotische Prophylaxe mit Minocyclin 50mg 2x täglich empfohlen (KÜA)
- Checkpointinhibition – Nivolumab 240mg alle 2 Wochen (Checkmate 358), ggf. Kombination mit Ipilimumab (KÜA)
- Ggf. Targeted therapy nach entsprechender Analyse/ MTB (z.B. MMR, NTRK) und Kostenübernahme

Diagnostik und Therapie von gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen

**mit Anhang:
medikamentöse Behandlung der EUG**

1. Diagnostik

Spezielle Anamnese:

Reproduktion: Geburten / Interruptiones / Aborte / EUG
jeweils mit Zeitangaben
Blasenmole in Anamnese?

Symptome: Was und seit wann? (z.B. vaginale Blutungen, Übelkeit / Erbrechen, Hypertonie, Dyspnoe, GI-Blutungen, Hämaturie, klin. Zeichen der Hyperthyreose wie Schwitzen, Tachykardie / Palpationen, etc.)

Untersuchungen: Allgemeine körperliche Untersuchungen / Einschätzung AZ

Gyn. Untersuchung: Knoten in Vagina, Introitus?
Blutung / Material ex CK?
Keine PE (CAVE Blutungsrisiko)
Adnexbefunde

Ultraschall: Uterus: Uterusgröße? Fruchthöhle – Embryo?
Breite, Echomuster und Abgrenzbarkeit EM?
Farbdoppler: Vaskularisation?
Adnexe: zyst. Adnextumoren?
Abdominal: freie Flüssigkeit?

Labor: β -HCG im Urin und Serum (ggf. Verlaufskontrollen);
CAVE: Hook Effekt: falsch negative HCG Werte bei eigentlich massiv erhöhten HCG Werten von > 500000 mIU/ml durch Versagen des HCG assays.
SD-Werte: Hyperthyreose?, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Blutbild, BG (Rhesus), Gerinnung inkl. aPTT und Fibrinogen

Bildgebung: Röntgen-Thorax bei V.a. Blasenmole
CT Abdomen / Becken / Thorax und MRT ZNS bei histologisch gesicherter Diagnose einer GTN MRT ZNS und (!) oder bei klin. Symptomen (z.B. Dyspnoe)

2. Klassifikation

WHO Klassifikation gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen

1. Neoplastische Erkrankungen

- 1.1 Gestationsbedingtes Chorionkarzinom
(Nicht zu verwechseln mit Chorion-Ca des Ovars= Keimzelltumor)
- 1.2 Placental site trophoblastic tumor (PSTT)
- 1.3 Epithelioider Trophoblasttumor (epithelioid trophoblastic tumor: ETT)
- 1.4 Gemischte trophoblastäre Tumoren

2. Molare Schwangerschaften: Hydatiforme Mole

- 2.1 Komplette Mole
- 2.2 Partialmole
- 2.3 Invasive Mole

3. Nicht-neoplastische, nicht molare Erkrankungen

- 3.1 Exaggerated placental site reaction: EPS
- 3.2 Placental site nodule and plaque: PSN

4. Abnormale (nonmolare) villöse Läsionen

Molare Trophoblasterkrankungen

Partialmole

- 3/1000 Schwangerschaften
- Embryonalgewebe vorhanden
- i. d. R. triploider Chromosomensatz (2 Spermien + 1 Ei)
- Risiko persistierender GTD: 0,5-5%, Chorionkarzinom < 0,5%
- Diagnose: häufig histologisch bei Abort („reichlich Material“)
- β -HCG Werte i. d. R. nur mäßig erhöht
- Sonderform: (partielle) Mole bei intakter Gravidität

Blasenmole (komplette Mole, hydatiforme Mole)

- 1/1000 Schwangerschaften
- Kein embryonales Gewebe vorhanden
- i. d. R. diploider Chromosomensatz paternalen Ursprungs, diploid biparental komplette Mole nur beim NLRP7 oder KHDC3L Mutationsträgerinnen
Risikofaktoren: Alter (<16 LJ oder >45 LJ), Vitamin-A Mangel, β -HCG > 100 000 IU/L, Thekaluteinzysten > 6 cm
- Risiko persistierender GTD: 15-20%, Risiko Chorionkarzinom 2-3%
- Diagnose: großer Uterus (large-for-date), blasiger Cavuminhalt bei fehlenden embryonalen Strukturen, exzessive β -HCG Werte, Blutungsstörungen, Thekaluteinzysten

Invasive Mole (destruierende Mole, Chorioadenoma destruens)

- Molenzotten im Myometrium (Hysterektomiepräparat)
- Erhöhtes Risiko für Blutungen und Metastasen

- i. d. R. nach partieller oder Blasenmole
- Diagnose: i. d. R. bei persistierendem β -HCG Spiegel

Risikofaktoren einer molaren Schwangerschaft:

- Alter: < 15 Jahre
- Alter: > 45 Jahre (10-15x erhöht)

Wiederholungsrisiko:

- Nach einer Molarenschwangerschaft: ca. 1–2 %
- Nach > 1 Molenschwangerschaft: ca. 15–20 %

Bei rezidivierenden (≥ 2) Molenschwangerschaften $\rightarrow$ familiäres Blasenmolen-Syndrom ausschliessen:

- Mutation NLRP7 Gen
- Autosomal-rezessiv
- Sehr selten

3. Operative Therapie

3.1 OP-Vorbereitung (Kürettage = Diagnostik und Therapie)

Labor:	prä-OP Routinelabor + BG Bestimmungen und Kreuzblut (2 EK)
Aufklärung:	Blutung – Transfusion (Infektion / Transfusionsreaktion) – Hysterektomie bei nicht beherrschbarer Blutung (selten). Uterusperforation – Laparoskopie – bei Darmverletzung Laparotomie. postoperative β -HCG-Kontrollen u. Kontrazeption (6-12 Mon.), CAVE: erhöhte Perforationsgefahr bei IUD Risiko persistierende GTD
CK-Priming:	CK Priming erwägen, ggf. einmalig 1 mg Gemeprost (Prostaglandin E1 Analoga) ca. 3 h präoperativ intravaginal (klin. Kontrolle wg. Gefahr starker Blutung) Oxytocintropf bereits vor der OP starten und postoperativ fortführen
EK-Bereitstellung:	überprüfen
Antibiotikaphylaxe:	(1,5 g Cefuroxim i.v.) mit OP geben 1 AMP. Sulproston (500 μ g) und fertige 250 ml NaCL-Infusion mit Infusomat mit OP geben
Cave:	Die Saugkürettage bei Blasenmole ist immer ein „Oberarzt- Eingriff“! Die Saugkürettage bei Blasenmole findet immer unter sog. Hysterektomie-Bereitschaft und unter sonografischer Kontrolle statt.

3.2 Operatives und postop. Vorgehen bei Blasenmole

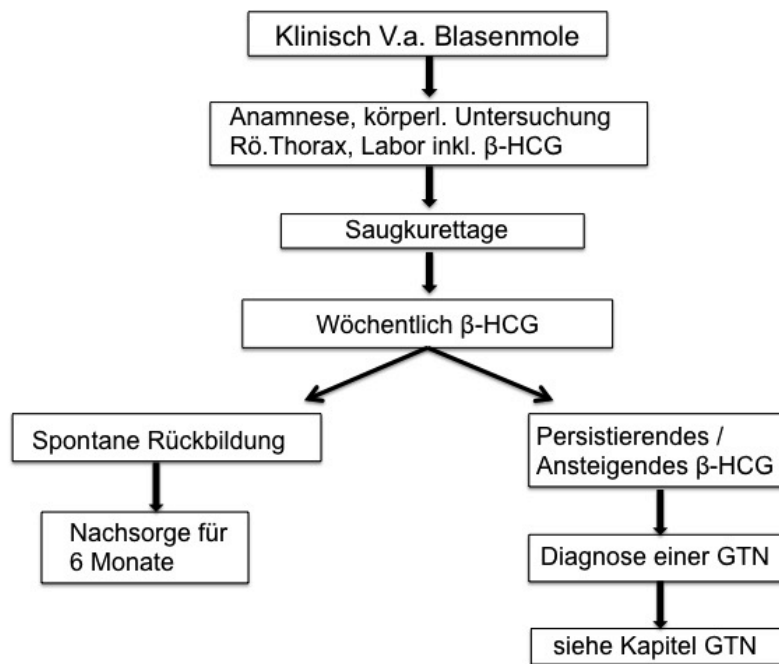
- Saugkürettage (12er – 14er Sauger) unter laufender Oxytocininfusion bei starker Blutung Sulproston-Infusion. Vorsichtige instrumentelle Nachkürettage mit größter Kürette. Sonografische Kontrolle am Ende/während Abrasio
- Gewebsfraktionen getrennt in Pathologie geben; Material unfixiert für Zytogenetik asservieren
- Oxytocininfusion 24h postop. weiterlaufen lassen.
- Hysterektomie bei invasiver Mole;
bei Blasenmole nur bei definitiv abgeschlossener Familienplanung
(Ausnahme! Einzelfallentscheidung Chef / OA). Risiko gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie (GTN) bei Frauen 40+ liegt bei 54% und 60% bei 50+. HE scheint das Risiko auf GTN zu reduzieren und reduziert die Notwendigkeit für Chemotherapie. HE senkt Risiko der lokalen Persistenz, aber nicht das Risiko für Metastasierung.
- Intensivüberwachung und β -adrenerge Blockade intra-OP bei später Diagnose
(> 16 SSW, HCG $>500\,000$ U/mL), prä-op. Zeichen von Hyperthyreose, SIH / Präeklampsie, intra-OP starker Blutung, oder Zeichen pulmonaler Insuffizienz (Risiko molarer pulmonaler Embolien!)
- Bildgebende Diagnostik komplettieren (falls prä-OP nicht erfolgt) (s.Bildgebung)
- Anti-D Gabe bei Rh-negativen Frauen
- Beratung Reproduktion
 - Kontrazeption über mind. 6 (-12) Monate (niedrig dosierte Pille),
da Risiko für Abort etc. bei zu schneller Schwangerschaftsfolge erhöht ist

Obligat: β -HCG-Verlaufskontrolle (→ s. Nachsorge)

Prophylaktische Chemotherapie wird kontrovers diskutiert, immer Einzelfallentscheidung, nur bei ggf. hohem Risiko eine postmolare GTN zu entwickeln

4. Nachsorge bei Blasenmole / Partialmole

- Wöchentliche Kontrolle des β -HCG bis Negativierung
 - Bei Partialmole nach Negativierung des HCG: einmalige Kontrolle nach 4 Wochen
 - Bei Blasenmole nach Negativierung des HCG: noch zweimalige wöchentliche Kontrolle und dann weiter 4-wöchentliche Kontrollen für 6 Monate
- Effektive Kontrazeption für 6 Monate nach HCG-Negativierung
- Ein Schwangerschaftsabbruch ist nicht angezeigt, wenn eine versehentliche Schwangerschaft während der Überwachung auftritt, nachdem sich der HCG-Spiegel wieder normalisiert hat.
(Risiko GTN nach 1x nl HCG $< 1\%$)
- Bei Kinderwunsch
 - Schwangerschaft frühestens nach 6 Monaten
(bei schnellem β -HCG Abfall, bei langsamem Abfall eher länger warten)
 - Sono 6.-8. SSW (Ausschluss Mole), β -HCG bestimmen
 - Histologische Untersuchung der Placenta
 - β -HCG –Kontrolle 6 und 10 Wochen postpartal



5. Kriterien für die Diagnose einer gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie (GTN)

1. Plateaubildung β -HCG bei 4 Messungen über 3 Wochen oder länger an Tag 1, 7, 14, 21
2. Anstieg des β -HCG um jeweils mindestens 10% bei 3 aufeinander folgenden wöchentlichen Messungen oder länger, über eine Periode von mindestens 2 Wochen oder mehr an den Tagen 1, 7, 14
3. Metastasen in Leber, Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder suspekte Verdichtungen > 2 cm in Rö-Thorax, oder
4. Histologische Diagnose eines Chorionkarzinoms

Ein erhöhter HCG-Level für 6 Monate oder mehr ist keine absolute Therapieindikation, solange die o.g. Kriterien nicht erfüllt sind (Mehr als 80% spontane Remission)

Die unbehandelte GTN hat eine Mortalität von 90%. Mit der richtigen Therapie besteht eine Heilungschance von 99%!

6. Stadieneinteilung

TNM / FIGO Staging gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (= gestational trophoblastic disease; GTD)

TNM		FIGO
T1	Tumor auf den Uterus beschränkt	I
T2	Tumor breitet sich auf inneres Genital aus (inkl. Ovar, Vagina, Tuben, Lig. Latum)	II
M1a	Lungenmetastasen (unabhängig von Genitaltumor)	III
M1b	alle anderen Fernmetastasen	IV

Cave: Chorionkarzinom als Sonderform der Keimzelltumoren wird analog zu Keimzelltumoren klassifiziert (s. FIGO Klassifikation Ovarialtumoren)

7. Diagnostik und GTN Prognosescore

erweiterte Diagnostik (vgl. Diagnostik Blasenmole) MRT ZNS,
CT Thorax und CT/MRT Abdomen/Becken
PET bei fehlendem Tumornachweis
Histopathologische Zweitbegutachtung?
p57 IHC: komplette Mole: negativ, partielle Mole: positiv

Prognosescore GTN (FIGO 2002)

Prognosefaktor	0	1	2	4
Alter (Jahre)	<40	≥ 40		
vorausgegangene Schwangerschaft	hydatiforme Mole	Abort oder unbekannt	Schwangerschaft am Termin	
Monate nach Schwangerschaft	< 4	4-6	7-12	≥ 13
Serum HCG vor Therapie (IU/l)	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	> 10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
max. Tumordurchmesser	< 3 cm	3-5 cm	≥ 5 cm	
Metastasenlokalisation	keine oder Lunge, Vagina	Milz, Niere	GI-Trakt	Leber, Gehirn
Anzahl Metastasen*	0	1-4	5-8	> 8
Vorthérapien	0	0	Monotherapie	Poly-Chemo-Therapie

Prognosescore: 0 – 6: niedriges Risiko; ≥ 7 hohes Risiko; ≥13 sehr hohes Risiko

*bei Lungenfiliae Anzahl im Röntgen-Thorax

Bei Rezidiv/Progression wird der Prognosescore neu berechnet!

8. Therapie GTN

8.1 Therapie low risk Situation

= nicht metastasierte Erkrankung (FIGO I) oder metastasierte Erkrankung und low risk (Score ≤ 6)

Operation

- Bei Diagnose einer Komplet- oder Partialmole bei erster Abrasio, persistierendem oder ansteigendem β -HCG, nicht-metastasierter Erkrankung (Vaginalsono + CT Thorax), chemo-naiv und Score ≤ 6 : Re-Curretage
- Keine Indikation für > 2 Abrasionen → Systemtherapie!

Alle anderen Szenarien keine OP bzw. Einzelfallentscheidung: (Chef / OA)

- einfache Hysterektomie
- bei abgeschlossener Fam.-Planung
- bei stärkerer Blutung vor / unter der Therapie
- i. d. R. bei PSTT/ETT (wenig chemosensibel!)

Chemotherapie

Primäre Chemotherapie:

- Actinomycin D 1,25 mg/m² q14 (pulse Regimen)
oder
- 8 Tage MTX Schema (Methotrexat / Folinsäure)
Methotrexat: 1 mg/kg KG i.v. oder i.m. d 1, 3, 5, 7
Calciumfolinat: 15 mg p.o. d 2, 4, 6, 8
Pause Tag 9 – 15

Therapiekontrolle während Chemotherapie:

- β -HCG 1x pro Woche

Therapiedauer:

- 2-3 weitere Zyklen nach Normalisieren des HCG (bei MTX eher 3 anstreben)
- Primäre Resistenz: bei Plateaubildung (< 10% Abfall in 3 Wo.) trotz 3 Gaben von Chemotherapie oder β -HCG-Anstieg trotz 2 Gaben von Chemotherapie
- Erworbene Resistenz: bei Plateaubildung (<10% Abfall in 4 Wochen nach 2 Gaben oder HCG Anstieg nach initialen Ansprechen)
→ Actinomycin-D-Therapie beenden und umstellen auf MTX bzw. vice versa

Salvage-Regime bei nicht metastasierter Erkrankung

Bei Versagen der ersten bzw. zweiten Monotherapie oder bei persistierend hohem β -HCG > 1000 U/L oder eindeutigen Progress

→ = High-risk-Konstellation, siehe dort.

8.2 Therapie high risk Situation und ultra high risk (Score ≥ 7)

Operation

In der Regel keine OP, auch keine histolog. Sicherung von Metastasen (hohes Blutungsrisiko).

Metastasen Chirurgie: selten, i. d. R. nur bei Therapierefraktarität

Chemotherapie

Primäre Chemotherapie:

EMA-CO Schema (Details s. Chemo-Ordner)

Bei ultra high risk Situation (Score ≥ 13): Induktion mit Etoposid 100mg/m² + Cisplatin 20 mg/m² d1+2 wöchentlich für 1 bis 3 Zyklen (reduziert das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen wie beispielsweise Blutungen ausgehend von Metastasen)

Therapiedauer:

- bei regelrechtem β -HCG-Abfall
 - 2-3 Zyklen nach β -HCG- Normalisierung bei Act-D bzw. MTX
- bei inadäquatem HCG-Abfall (< 5% / Zyklus) bzw. Plateaubildung oder β -HCG Anstieg:
 - Therapie beenden und Behandlung umstellen

Eine operative Resektion von radiologischen Residuen bei serologischer Komplettremission ist nicht indiziert (evtl. Ausnahme PSTT/ETT)

Salvage-Regime high risk GTN:

- EMA-EP Schema (Details s. Chemo-Ordner)
- bei Versagen:
 - Taxankombination (TP/TE) oder
 - Ifosfamid / Cisplatin / Etoposid (ICE) oder
 - Cisplatin / Etoposid / Bleomycin (BEP) oder
 - Methotrexat/Bleomycin/Etoposide (MBE) oder
 - Hochdosistherapie (Entscheidung mit Hämatologie)
 - Pembrolizumab, Avelumab (nach KÜA, PD-L1 Bestimmung)

Rezidiv GTN:

Anstieg von HCG im Serum von 2 Werten, mind. 1 Woche Abstand und mind. 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie (CAVE: immer Ausschluss Schwangerschaft)

→ Immer erneutes Staging mittels Bildgebung

8.3 Sonderfälle

Hirnmetastasen

Risiko bei Chorion-Ca: bis 20%, selten bei post-Molen GTN

Umgehend interdisziplinäre Therapieplanung gemeinsam mit Hämato-Onkologen, Strahlentherapie und Neurochirurgie

- Systemische Chemotherapie (hochdos. MTX erreicht bei systemischer Applikation therapeutische Liquorspiegel, MTX 1000 mg/m² im Rahmen des EMA-CO-Protokolls), ggf. intrathekale Chemotherapie (MTX)
- Bei okkulten Hirnmetastasen intrathekale Chemotherapie (MTX) über mindestens 3 Zyklen
- Radiatio (z.B. 30 Gy Ganzhirn- oder stereotaktische Bestrahlung)
- Neurochirurgische Resektion i. d. R. bei lokalisierter neurolog. Symptomatik, Komplikationen (Blutung), Rezidiv

Lebermetastasen

- Systemische Chemotherapie, ggfs. EMA-EP (ohne d2 EMA) anstatt EMA-CO
- u. U. elektive Embolisation oder Chirurgie bei Einblutung

Lungenmetastasen

- Thorakotomie und Resektion i. d. R. nur, wenn im Staging (CTs, Serum-Liquor HCG-Quotient) kein extrapulmonaler Tumor vorhanden ist und singuläre Läsion(en) vorliegen
- Eher bei niedrigem HCG (< 1000 mU/ml – PSTT?)
- Keine Resektion pulmonaler Restbefunde nach Normalisierung des β -HCG (aber weitere Kontrolle)

APSN:

- Zweitbegutachtung Pathologie
- TVUS und MRT Becken
- Abgeschlossene Familienplanung: Hysterektomie
- Kinderwunsch: Follow-up alle 6-12 Monate mit TVUS, MRT Becken, Hysteroskopie und HCG – nach Erfüllung Kinderwunsch: Hysterektomie

PSTT/ETT

< 0.5% der GTN

- Diagnostik: MRT ZNS, CT Thorax/Abdomen, MRT Becken (das FIGO Scoring wird NICHT benutzt, Stadium siehe 6. Stadieneinteilung)
- Faktoren für schlechte Prognose: Intervall von ≥ 48 Monaten seit der letzten Schwangerschaft, Stadium IV
- Weniger chemosensitiv, beste Ergebnisse mit EP-EMA oder TP/TE
- FIGO stage I: Hysterektomie + Salpingektomie bds.
- FIGO stage I und vorherige Schwangerschaft ≥ 48 Monate: Hysterektomie + Salpingektomie bds. gefolgt von EP-EMA
- FIGO Stadium II & III < 48 Monate: Hysterektomie + Salpingektomie bds. gefolgt von EP-EMA, Resektion von visible residual disease nach Chemotherapie
- FIGO Stadium II & III ≥ 48 Monate: Hysterektomie + Salpingektomie bds. gefolgt von EP-EMA, Resektion von visible residual disease nach Chemotherapie, ggf. Einsatz von Pembrolizumab, ggf. Hochdosischemotherapie
- Stadium IV: Hysterektomie + Salpingektomie bds. gefolgt von EP-EMA, Resektion von visible residual disease nach Chemotherapie, ggf. Einsatz von Pembrolizumab, ggf. Hochdosischemotherapie
- Laparoskopie versus offen: Laparoskopie falls OP ohne Tumorkontamination möglich
- Suspekte Lymphknoten sollen mit entfernt werden
- Bei Tumorpersistenz bzw. Progression: ggfs. Hochdosischemotherapie
- Nachsorge: lebenslang; falls HCG zu Therapiebeginn negativ, radiologische Verlaufskontrollen

Chorionkarzinom

Bei operativ komplett reseziertem (low risk) Chorion-Ca mit Halbierung des Serum-HCG alle 2 Tage bis Erreichen des Normwertes, erscheint eine alleinige Observatio vertretbar (siehe Kapitel 9)

9. Nachsorge bei GTN: β -HCG Kontrollen

- Remission = Normale Serum hCG Werte über 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie
- 3 Monate n. Remission: 2-wöchentlich, anschl. monatlich im ersten Jahr, dann mind. 5 Jahre alle 6 Monate, kann ggf. nach 10 Jahre eingestellt werden (siehe auch „Essener Nachsorgeplan“)
- Bei high-risk und ultra-high risk GTN: nach Konsolidierender Chemotherapie soll die Bildgebung als neue Baseline Bildgebung wiederholt werden (residuelle Läsionen müssen nicht entfernt werden)
- Bei PSTT/ETT:
 - Remission: NED in der klinischen Untersuchung und/oder Bildgebung 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie
 - Wenn HCG bei Therapiebeginn nicht erhöht: Radiologische Verlaufskontrollen
 - „Lebenslange“ Nachsorge (Minimum 10 Jahre)
- Quiescent GTD: persistierender niedriger hCG Spiegel ohne klinischen/radiologischen Krankheitsnachweis, Messung von hyperglycosylated hCG (hCG-H) empfohlen zur Abklärung. Wenn normal, keine Therapie!
- „Phantom hCG“: falsch positiv → Ausschluss von heterophilen Antikörpern, Ausschluss von hypophysären hCG insbesondere bei peri-/postmenopausalen Frauen

10. Schwangerschaft nach GTN

- frühestens 12 Monate nach Abschluss der Chemotherapie (Kontrazeption für 12 Monate empfohlen)
- Sono 6. – 8. SSW (Ausschluss Mole), β -HCG bestimmen
- histologische Untersuchung der Placenta erwägen
- β -HCG-Kontrolle 6 und 10 Wochen postpartal
- Bei Diagnose eines mütterlichem Chorion-Ca innerhalb 6 Monate nach Entbindung → HCG i.U. bei Neugeborenen zum GTN-Ausschluss

11. Survivorship issues

- Single-agent Chemotherapie: kein erhöhtes Risiko für Unfruchtbarkeit
- Multi-agent Chemotherapie: führt bei 35% der Frauen zu einer frühen Menopause (< 45 Jahre), Risiko steigt mit zunehmendem Alter
- Risiko für zweite Molare Schwangerschaft erhöht
- Im ersten Trimester vag. US zum Ausschluss molarer Schwangerschaft; hCG Kontrolle 6-8 Wochen postpartum
- Nach MTX Therapie: kein Langzeitrisiko für sekundäre Malignome
- Nach EMA-CO Therapie: Risiko für sekundäre Malignome wie Leukämie minimal erhöht

12. Medikamentöse Behandlung der EUG

Die Standardtherapie der Extrauterin gravidität ist die organerhaltende Laparoskopie. Die medikamentöse Therapie stellt eine Alternative für selektierte Patientinnen dar, die dies wünschen und folgende Kriterien aufweisen:

- sonographisch gesicherte, nicht blutende oder rupturierte EUG (< 3-4 cm), kein Nachweis Herzaktion, pregnancy unknown location (PUL mit HCG > 2000)

- fehlende akute Symptome, stabiler Kreislauf
- β -HCG: < 5000 mIU/ml (bei höheren Werten nur Ausnahme bei dringendem Pat.-Wunsch und entsprechender Aufklärung über „Versagerquote“)
- adäquate renale und hepatische Funktion, unauffälliges Blutbild
- gesicherte Compliance der Patientin (auch für follow-up)
- sichere Verhütung für 6 Monate nach MTX-Therapie
- Information und Kooperation Facharzt / Fachärztin

Therapie

- Methotrexat (MTX) 1 mg/kg KG i.v. Tag 1
- β -HCG-, BB- Kontrolle Tag 1, 4 und 7
- Wdhl. MTX-Gabe Tag 7, falls β -HCG zwischen Tag 4 und 7 nicht mindestens um 15% abfällt
- bei adäquatem HCG-Abfall wöchentliche HCG- und Sonographiekontrolle bis HCG < 5 mIU/ml
→ bei Rhesus negativen Patientinnen: Anti-D-Prophylaxe geben

Indikation zur operativen Intervention bei:

- Akuten Beschwerden, z.B. Ruptur / Blutung, Notfall-OP bei hämorrhagischer Schock
- Inadäquatem β -HCG-Abfall

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

1. Diagnostik

Die Vorstellung in der senologischen Sprechstunde erfolgt zur Abklärung von unklaren Tastbefunden in der Brust/ Axilla und von unklaren extern erhobenen bildgebenden Befunden.

Dabei sollte folgendes berücksichtigt werden:

- Eigene Befunderhebung mittels hochauflösendem Mamma-Ultraschall (US)
- Sichtung und Zweitbefundung von extern erhobenen Befunden (Mammographie, Mamma-MRT) oder Durchführung einer aktuellen Mammographie/ Tomosynthese
- Ggf. ergänzende Untersuchungen indizieren z.B. Mamma-MRT, Tomosynthese, Kompressionsziel-aufnahme
- Histologische Sicherung der unklaren Läsion anstreben
- Clipmarkierung der gestanzten Läsion (v.a. bei Verdacht auf Malignität – BIRADS analog IV/ V oder wenn nach Biopsie der Befund möglicherweise nicht mehr nachweisbar wäre).
- Bei bildgebend suspektem axillären Nodalstatus: Stanzbiopsie und Clipmarkierung.
- Fallvorstellung in der interdisziplinären Fallkonferenz zur Planung des weiteren Procedere
- Bei Nachweis einer Malignität: Vorstellung Breast Care Nurse, ggf. Anbindung an die Psycho-Onkologie.

Besonderheiten der Anamneseerhebung

Symptome:	Was? Seit wann? Wo? • z. B. Knoten, Schmerzen, Juckreiz, Mamillensekretion, Hautveränderungen (insbesondere auch des MAK) • Diagnosesicherung MG-Screening, US, Tastbefund, etc.
Voruntersuchungen:	Wann und wo letzte Vorsorge / Mammographie Auswärtige Befunde besorgen
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie? ggf. Strahlentherapiepläne besorgen Vor-OP: was, wann letzte Mamma-OP? OP-Berichte, Histologie, Therapiepläne besorgen Medikation, Allergien? Medikamente, die einen Einfluss auf den Prolaktinspiegel haben (Psychopharmaka) können mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom einhergehen (Prolactin-Increasing Antipsychotics > 5 years adjusted OR 1·56 [1·27–1·92], p<0·001; Taipale et al., Lancet 2011). Cave: ggf. Gerinnungshemmung (z.B. Marcumar, Clopidogrel) vor minimal-invasiver Diagnostik absetzen und ggf. auf Heparine umstellen, kann aber auch in besonderen Fällen nach Aufklärung belassen werden, ggf. stat. Aufnahme nach Biopsie zur Observatio ASS kann bedenkenlos belassen werden. Lokale Kompression nach Stanzbiopsie, Kontrolle, Aufklärung

Familienanamnese:	Auftreten von Mamma-, Ovarial-, Tuben-, Peritoneal-, Endometrium-, Prostata-, Pankreas-, Colon-Ca? Lynch-Syndrom? Chronische Krankheiten in der Familie – z.B. Herz-Kreislaufsystem, Diabetes Mellitus etc. Alter bei Erstdiagnose/Verwandtschaftsgrad?
Wer sollte eine human-genetische Testung erhalten?	• <i>Siehe Screening-Checkliste</i> • Downloads – Informationen: Familiärer Brust-Eierstockkrebs Uniklinik Köln (uk-koeln.de), siehe Anhang • Beratung und Testung von Patientinnen mit Nachweis eines triple negativen Mammakarzinoms unabhängig von der Familienanamnese bis zum 70. LJ. • Information der Patienten, dass in aktuellen internationalen und nationalen Therapierichtlinien Frauen bis zum 65. Lj. mit der Diagnosestellung Brustkrebs - unabhängig der Familienanamnese - eine humangenetische Testung und Beratung empfohlen wird. (z.B. NCCN, AGO Guidelines 2024). • Beratung und Testung aller Patienten mit einem HER2 neg. Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie, die Olaparib analog der OlympiA-Studie erhalten könnten. Bei Indikation: Humangenetische Beratung in den vorgesehenen Zentren indizieren.
Soziale Anamnese:	Persönliche Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf? • ggf. Kontakt Betreuer, Vormund • ggf. Sozialdienst aktivieren • ggf. Pflegegrad? Patientenverfügung
Verwandte/Bezugspersonen:	Auskunftsrecht besprechen
Reproduktion/Kinderwunsch:	Menarche, Menopause (Adnexektomie), Blutungen Antikonzeption, Kinderwunsch

2. Untersuchungen

Nicht-invasive Mammadiagnostik:

Klinischer Befund:	Mamma: Inspektion und Palpation inkl. loko-regionärem Lymphabfluss axillär, infra- und supraclaviculär, cervical
Ultraschall:	Bei allen auffälligen Befunden erfolgt die Befundung deskriptiv und mittels BIRADS und ACR Klassifikation bds. Beurteilung der Lymphabflussgebiete bds. inkl. der LAW bis infra-claviculär Komplettierend bei unauffälliger MG und ACR a-d Dichte

Hochauflösender US inkl. LAW ggf. shear wave Elastographie und Dopplersonographie bei Befunden unsicherer Dignität

Mammographie: Digital mit elektronischer Bild und Befunddokumentation, wenn aktuell vorhanden ggf. Mitbefundung

Tomosynthese: Additives Verfahren zur Mammographie zur Abklärung auffälliger bzw. unklarer Befunde

Laborchemisch: Wenn indiziert, z.B. Bestimmung von Prolaktin bei Galaktorrhoe vor weiterer Diagnostik (mögliche Verfälschung bei Abnahme nach Palpation / US).

Reihenfolge der Untersuchungen, wenn möglich, nach statischen Verfahren (US, MG, MRT).

Mamma-MRT bei:

- Bei V.a. Rezidiv nach BET DD Narbe
- CUP-Syndrom
- okkultes Mammakarzinom
- BRCA- bzw. familiär bedingten Hochrisikopatientinnen nach Testung und humangenetischer Beratung i.R. eines intensivierten Vor- oder Nachsorgeprogramms (in gesonderten Zentren)
- ggf. bei gesichertem invasiv-lobulären Ca und schlecht beurteilbarer klinischer Untersuchung,
- ggf. M. Paget (wenn mammographisch und mammasono-graphisch kein intramammärer Befund darstellbar ist)
- ggf. ab ACR $\geq$ c, MG/US: BIRADS analog 0

(Allgemein: Kostenübernahme durch die Krankenkassen z.T. problematisch → ggf. Gutachten erstellen oder Selbstkostenleistung)

Die Möglichkeit der MRT-gestützten Markierung und/oder Biopsie ist Voraussetzung für die Mamma-MRT Untersuchung.

Beurteilung der Bildgebungen erfolgt anhand des Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) des American College of Radiology (ACR)

Kontrastmittel-Mammographie kann als Alternative zu Mamma-MRT angewendet werden, z.B. bei Kontraindikationen wie (Adipositas, Schrittmacher, Klaustrophobie usw.).

Breast Imaging Reporting and Data System

BIRADS analog	Dignitätseinschätzung	Karzinomrisiko	Konsequenz
0	Nicht beurteilbar	?	Weitere Bildgebung: US; MRT, Voraufnahmen
I	Normal	0%	Vorsorge
II	typisch benigne	0%	Vorsorge
III	wahrscheinlich benigne	< 2%	Verlaufskontrolle (in ca. 6 Mon.)
IV	Suspekt	2 - 95%	Histologische Sicherung (MIC)
V	typisch maligne	> 95%	Histologische Sicherung (MIC)
VI	histologisch gesichertes Ca	100%	Therapie

Tabelle 1: BIRADS Klassifikation beim Mammakarzinom

MIC, minimal-invasiv, z.B. mittels Stanzbiopsie

ACR Klassifikation (American College of Radiology) / Breast Composition*

Dichtetyp	Beschreibung
ACR a	Drüsengewebe überwiegend lipomatös, typische Erkennbarkeit von Herdbefunden ≤ 5mm
ACR b	Drüsengewebe fibroglandulär, typische Erkennbarkeit von Herdbefunden ≤ 10 mm
ACR c	Drüsengewebe inhomogen dicht, typische Erkennbarkeit von Herdbefunden ≤ 20 mm
ACR d	extrem dicht, keine typische Erkennbarkeit von Herden

Tabelle 2: ACR Klassifikation der Mamma

* Zur Einschätzung der Beurteilbarkeit einer Mammografie kann es im Sinn einer Verbesserung der Interobservervariabilität hilfreich sein, möglicherweise zu übersehende Herdgrößen zu definieren im Fall einer typischen Erkennbarkeit von Herden

Frauen mit hoher Brustdichte (ACR c-d) kann zusätzlich zur Mammographie, in 2-jährlichen Screeningintervallen, eine ergänzende Mammasonographie angeboten werden. Hierdurch können 4.4/1000 zusätzliche Karzinome detektiert werden.

Eine Mamma-MRT-Untersuchung ergänzend zur Mammographie detektiert 2.5/1000 zusätzliche Karzinome bei Frauen mit extremer Brustdichte und ohne erhöhtes familiäres Risiko und sollte daher nur nach ausführlicher Erläuterung der Datenlage (Erhöhung der Biopsierate) angeboten werden.

Interventionelle (i.d.R. minimal-invasiven) Diagnostik

Prinzipien:

- Minimal invasive Diagnostik (Stanzbiopsie) der offenen Biopsie vorziehen
- Minimal-invasive Abklärung vor jeder Operation anstreben
- Biopsie-Technik so minimal wie möglich (z.B. High-Jet Biopsie vor Vakuumbiopsie)
- Interventionstechnik abhängig vom Leitdiagnostikum (s.u.)
- Kritische Korrelation des klinischen Bildes mit der Histologie, ggf. interdisziplinäre Fallkonferenz bzgl. -korrelation der benignen Fälle
- Bei Unklarheiten / Diskrepanz: Re-Biopsie, ggf. MTE nach Markierung

Indikationen:

- Generell: großzügige Indikationsstellung der Stanzbiopsie und Aufklärung.

- Histologische Diagnosesicherung bei allen BIRADS analog IV / V- Befunden
- (Re-) Bestimmung tumorbiologischer Faktoren bei Malignität (z.B. Hormonrezeptoren, HER2neu, Ki67, Grading)
- Pathologisches Durchblutungsmuster bei einem unklaren Herdbefund
- Pathologische shear wave Elastographie bei einem unklaren Herdbefund
- Ausschluss von Atypien, Stromaveränderungen mit Architekturstörungen
- Bei V.a. Fibroadenom: histologische Abklärung bei Wachstumstendenz oder morphologischen Veränderungen, Wunsch, ggf. positiver Familienanamnese
- Positive Familienanamnese: großzügige histologische Abklärung auch z.B. von glattbegrenzten Tumoren
- V.a. Hautinfiltration bzw. subkutanen Metastasen

Kontraindikation:

- Ablehnung durch Patientin
- Lagebedingt / technisch nicht möglich
- Methode ungeeignet für die Patientin (mangelnde Compliance)
- Ggf. Unverträglichkeit von Lokalanästhetika
- Dauerhafte Antikoagulation (ggf. gerinnungshemmende Medikamente vor Stanzbiopsie absetzen, ggf. stat. Observatio nach Stanzbiopsie, ASS kann belassen werden. Kompression, Kontrolle, Aufklärung)
- Gerinnungsstörungen mit erhöhtem Blutungsrisiko

2.1 Technik und Methodenwahl

Punchbiopsie und / oder transkutane Stanzbiopsie

- Ambulant unter Lokalanästhesie
- Bei subkutanen/ kutanen Befunden (Eindringtiefe 5 mm)
 - Hautmetastasen / inflammatorisches Karzinom
 - Morbus Paget
 - zur prä-OP Definition von Resektionsrändern / Mapping
 - bei unklaren Hautläsionen

Jet Stanzbiopsie

- Ambulant unter Lokalanästhesie
- Wenn MRT/MG geplant sind, Stanze nachfolgend (Artefakte!)
- i.d.R. ≥ 3 Stanzzyylinder bei $\leq 14G$ Nadel ggf. mit Koaxial-Nadel bei allen Lokalisationen/ Herdgrößen BIRADS analog IV- V
- US-gesteuert (solide / diffuse Befunde)
- Stereotaktische Steuerung (Digital-Mammographie)
 - BIRADS analog IV- V Verdichtungen / Verschattungen ohne sonographisches Korrelat
 - BIRADS analog IV- V Mikrokalk ohne sonographisches Korrelat

Sonographisch gesteuerte Vakuumbiopsie

- Ambulant unter Lokalanästhesie
- Mindestabstand zur Haut: ≥ 3 mm
- Kompletentfernung von soliden benignen Befunden ≤ 25 mm möglich
 - intraduktale- bzw. intrazystische Proliferationen (BIRADS analog IV)
 - symptomatische, rezidivierende Zysten (zurückhaltende Indikation)

Stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie

- Ambulant unter Lokalanästhesie
 - i.d.R. ≥ 12 Proben bei Verwendung einer 9G Nadel
 - Steuerung via Digital-Mammographie
 - Mikrokalk BIRADS analog IV- V
 - mammogr. Verdichtungsherd ohne sonographisches Korrelat
 - BIRADS analog IV- V
 - histologische Sicherung Abstand zur Haut ≥ 10 mm
- **Clipseinlage zur Markierung der Läsion, insbesondere bei Verdacht auf Malignität oder bei sehr kleinen Herdbefunden**, BIRADS analog V oder wenn der Befund nach Biopsie potenziell nicht mehr nachweisbar ist.

Offene Exzisionsbiopsie (ggf. nach prä-OP Drahtmarkierung)

- i.d.R. in Vollnarkose/ ggf auch in Analgosedierung und Lokalanästhesie z.B. bei Ablehnung / KI für minimal-invasive Technik, wenn minimal-invasives Vorgehen technisch nicht möglich ist (z. B. aufgrund der ungünstigen Lage des Befundes), oder bei Diskrepanz zwischen klinischem Bild und histologischer Diagnose nach minimal-invasiver Diagnostik (trotz Re-Biopsie)
- Bei BIRADS analog (III) IV – V

Möglichkeiten:

- Diagnostische Exzisionsbiopsie = offene chirurgische Gewebeentnahme mit dem Ziel der repräsentativen Materialgewinnung zur histologischen Untersuchung.
- Therapeutische Exzisionsbiopsie = offen chirurgische Resektion eines Herdbefundes (oft histologisch bereits gesichert) mit dem Ziel der kompletten Entfernung der Läsion (z.B.: bei Fibroadenom, benigner Phylloides tumor).
- Diagnostisch – therapeutische Exzisionsbiopsie = kombinierte Zielsetzung bei hoch-gradigem Malignitätsverdacht
- Alle Tastbefunde sollten präoperativ sonographisch korreliert werden

Bei allen diagnostischen Exzisionsbiopsien Überprüfung des Resektates durch Präparateradiographie und/ oder Präparatesonographie.

2.2 Staging-Untersuchungen bei gesichertem high risk Karzinom (= bei geplanter Chemo- und Antikörpertherapie):

Gyn. Untersuchung:	Aktualisierung beim Frauenarzt veranlassen (wenn letzte Krebsvorsorgeuntersuchung > 6 Monaten)
Rad. Diagnostik:	<u>1. Wahl:</u> CT Thorax / Abdomen / Becken, Knochenszintigraphie <u>2. Wahl:</u> Rö.-Thorax, Leber-sonographie → geringere Sensitivität ggf. konventionell radiologische Korrelation bei unklaren Mehrspeicherungen. In speziellen Fällen: FDG PET-CT oder FAPI PET-CT möglich NeoB PET-CT/ -MRT z. Zt. in Studien

Anmerkung: Grundsätzlich können die Staging-Untersuchungen hilfreich sein, um die Ausgangssituation bei einem gesicherten invasiven Karzinom zu bestimmen. Die Sensitivität des CTs ist höher als die des Ultraschalls der Leber und des Röntgen-Thorax. Staginguntersuchungen sollten nur durchgeführt werden bei Patientinnen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, $\geq T2$) und / oder aggressiver Tumorbiologie (z. B.: HER2neu pos., triple negativ, G3, Ki67 > 20%), klinischen Zeichen, Symptomen einer möglichen

Metastasierung und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Bei Patientinnen mit einem gesicherten niedrig-Risiko (luminal A-like) Karzinom, bei denen keine Chemotherapie erfolgen wird, kann i.d.R. auf das Staging verzichtet werden. Bei aggressiver Tumorbilogie (HER2neu pos, TNBC) MRT/CT Schädel zum Ausschluss cerebraler Filiae bedenken.

Staging-Untersuchung bei low-risk Karzinom (keine Chemo- oder Antikörpertherapie geplant) nur bei Symptomatik/Laborauffälligkeiten (erhöhte alkalische Phosphatase, Transaminsasenanstieg usw), die auf eine Metastasierung hindeuten.

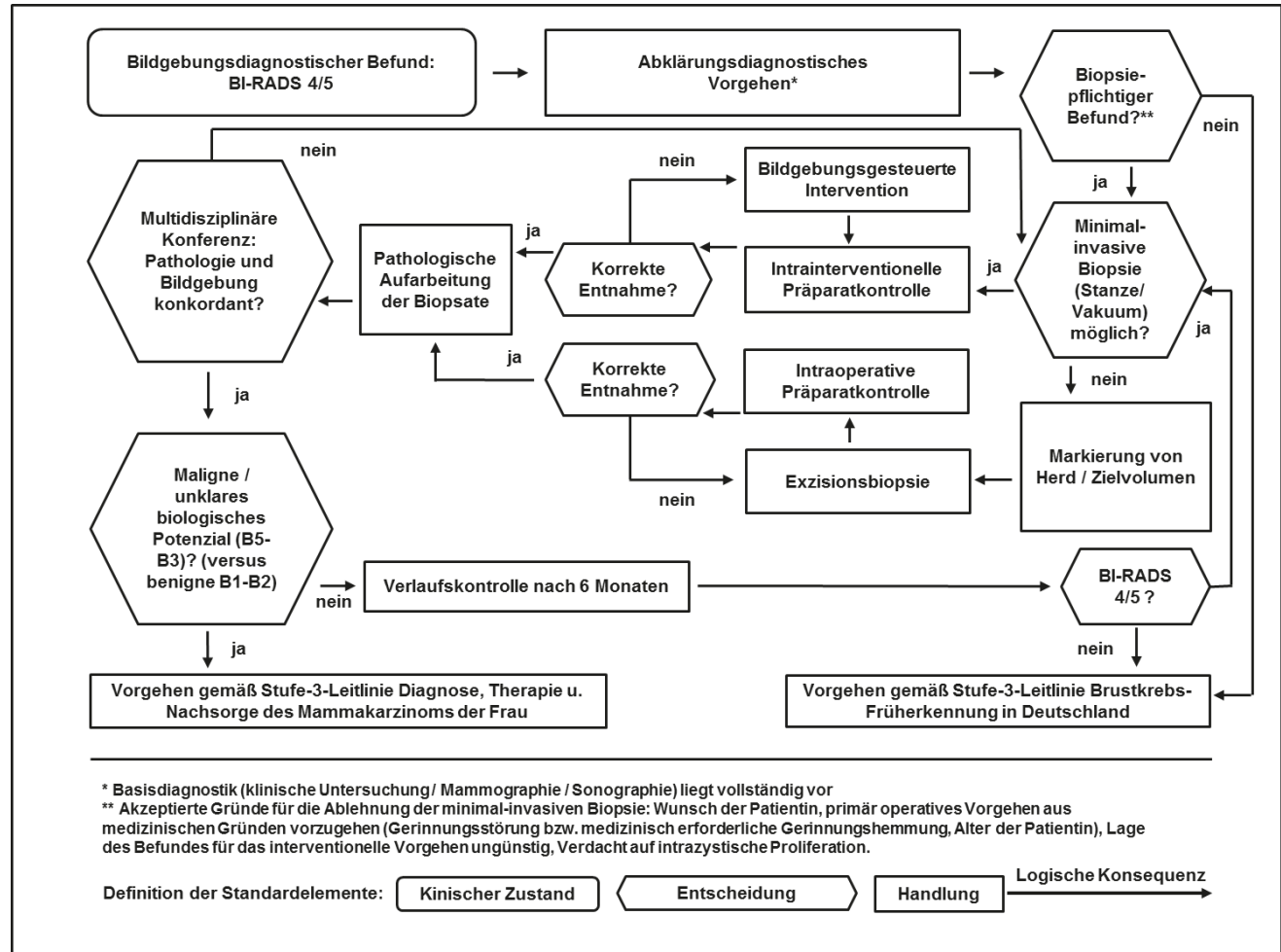


Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung eines Herdbefundes zur Diagnose/ Therapie.

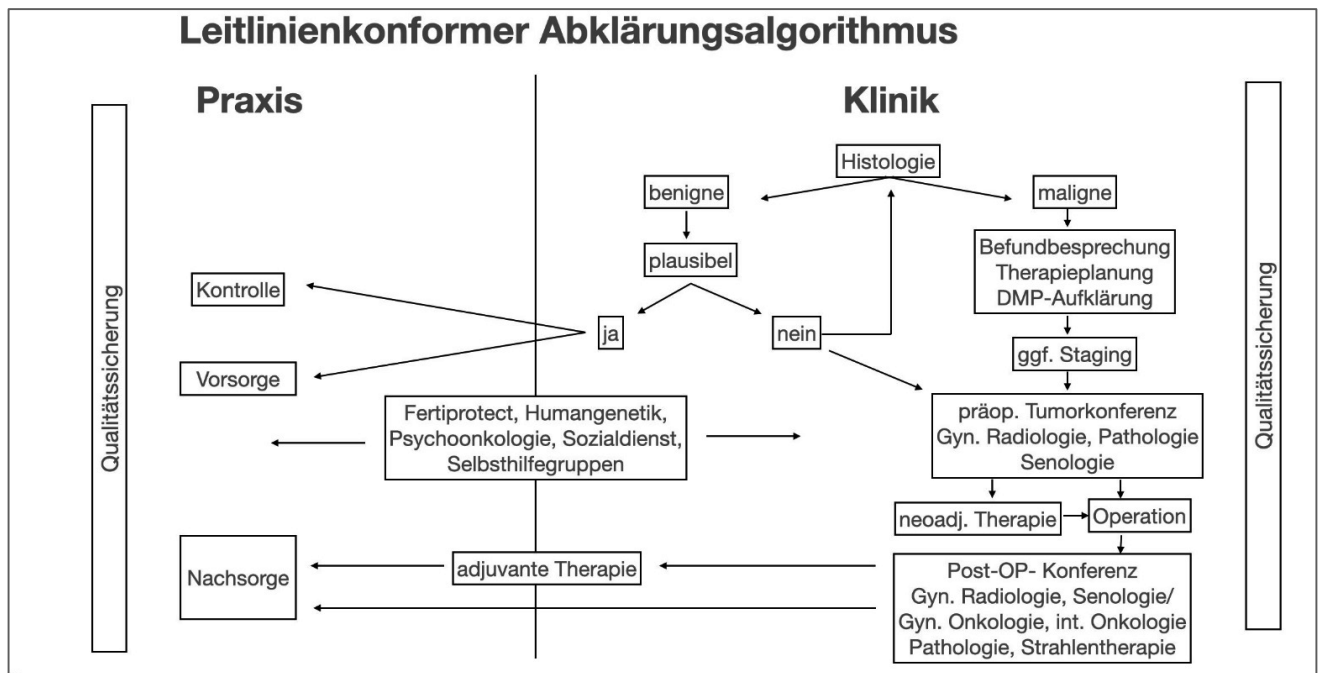


Abbildung 2: Leitlinienkonformer Abklärungsalgorithmus.

3. Therapie

3.1 Lokale Therapiewahl nach histologisch gesicherter Diagnose

Nach Vorlage des histologischen Befundes mit Nachweis einer Malignität erfolgt die weitere Therapieentscheidung im Rahmen der präoperativen interdisziplinären Konferenz.

Immer:

Zweitbegutachtung (inkl. MG-Bilder) durch erfahrene(n) Radiologen/Operator prä-OP.

3.1.1 Läsionen mit unklarem biologischem Potential (B3)

Die B-Klassifikation umfasst 5 Kategorien zur Gruppierung stanziobiotisch gesicherter Veränderungen der Mamma.

Klassifikation	Definition	Handlungsempfehlung	Häufigkeit
B1	Nicht interpretierbares oder normales Brustdrüsengewebe	Weitere Diagnostik erforderlich, kein histologisches Korrelat zum klinischen Befund	selten
B2	Benigne Läsionen	Diagnostik ist abgeschlossen	häufig
B3	Benigne Läsionen aber mit unklarem Malignitätspotential die häufigsten: • Atypische duktale Hyperplasie (ADH) • Lobuläre intraepitheliale Neoplasia (LN/LIN) unterteilt in ALH und LCIS • Flache epitheliale Atypie (FEA) • Radiäre Narbe • Komplexe sklerosierende Läsion • Papilläre Läsion • Zellreiche fibroepitheliale Läsion DD Phylloides • Adenomyoepitheliom • Atypische apokrine Adenose • Hämangiom	Interdisziplinäre Fallkonferenz: Pathologie und Bildgebung konkordant (BIRADS IV/V)? Offene Exzision des Befundes empfehlen. Verzicht in Einzelfällen möglich, wenn die Abklärung erfolgte bei isoliertem oder inzidentellem Befund mit Befall von $\leq 2-3$ terminale duktulolobuläre Einheit in der Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung vorliegt. Keine Nachresektion nötig, wenn Nachweis einer B3-Läsion im Resektionsrand	prospektiver und prädiktiver Wert für Malignität im Resektat (PPV) 9-40%
B4	Verdacht auf Malignität	Ggf. diagnostische Re-Biopsie erforderlich; vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilbarkeit aus technischen Gründen eingeschränkt.	Selten
B5	Maligne Läsion a) Ductales Ca in situ / auch: LN (CLIS) vom pleomorphen Subtyp, G3 LIN mit Komedonekrosen b) Invasives Karzinom c) Invasionsstatus nicht beurteilbar d) Andere maligne Tumore (z.B. nicht epithelial, metastatisch)	Therapie erforderlich	häufig

Tabelle 3: B-Klassifikation

Läsionen mit dem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms:

- FEA (flache epitheliale Hyperplasie)
- ADH (atypische duktale Hyperplasie)
- Lobuläre Neoplasie (ALH und LCIS)
- atypische apokrine Adenose

Inhomogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings:

- Benigner Phylloides-Tumor, zellreiches Fibroadenom
- Intraduktales Papillom ohne/ mit Atypien, wenn unvollständig entfernt
- Radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion
- Hämangiom

Seltene Veränderungen

- Adenomyoepitheliom, Mikrogländuläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Fasziitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

Cave: positiver prädiktiver Wert für Malignität:

- ADH: 20-30%
- LIN, FEA, Radiäre Narbe / komplexe sklerosierende Läsion, Papillome ohne Atypien: 0-10%
- Zellreiche fibroepitheliale Tumore / benigner Phylloides Tumor: 0%

FEA (Flache epitheliale Atypie)

- in der Regel offene Exzision
- keine weitere Exzision, wenn auffälliger Bildbefund komplett entfernt wurde und ein kleinherdiger Befund (≤ 2 terminale ducto-lobuläre Einheit) vorliegt
- FEA am Resektionsrand: keine Nachresektion bei FEA am Resektionsrand außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat (Präparateradiographie).
- Hohes Risiko für Mammakarzinom bei: Alter > 57 J., > 1 cm bildgebend, ≥ 4 Foci, ausgedehnten Kalzifikationen $\rightarrow$ repräsentative offene Biopsie

ADH (atypische duktale Hyperplasie)

- offene Exzision nach Biopsie
- Segmentresektion verzichtbar unter der Voraussetzung, dass der auffällige Bildbefund komplett entfernt wurde und ein kleinherdiger Befund (≤ 2 terminale ducto-lobuläre Einheit in der Vakuumbiopsie oder < 15 mm) vorliegt.
- ADH am Resektionsrand: keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein DCIS oder invasives Karzinom (hier R0 Resektion) begleitet. Bei isolierter ADH am Resektionsrand sollte ggf. eine Nachresektion zum Ausschluss höhergradiger Veränderungen erfolgen.

Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

- Beinhaltet atypische lobuläre Hyperplasia (ALH), klassische LIN/LCIS und nicht klassische LIN/LCIS (pleomorphe und floride LIN, LIN mit Komedonekrosen)
- Klassisches LIN: keine weitere Abklärung bei Befall von ≤ 3 terminalen ducto-lobulären Einheiten in der Biopsie und bildgebender Korrelation
- Pleomorphe LIN und LIN mit Nekrose werden als low grade DCIS klassifiziert $\rightarrow$ B5a
 - Offene Exzision bei pleomorpher LIN, florider LIN, LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn nach Korrelation mit der Bildgebung diese nicht eindeutig ist (häufige Assoziation mit höhergradigen Veränderungen mit Bildgebungsbefund, aber fehlender Erfassung durch Biopsie)

- LIN am Resektionsrand von BET → keine Nachresektion, außer wenn bildgebungsrelevante Veränderung nicht entfernt wurde oder eine pleomorphe, floride oder LIN mit Nekrosen besteht am Resektionsrand mit oder ohne Kombination mit einem invasiven Karzinom: → Nachresektion

Papillom

- **atypisches Papillom:** Offene Exzision nach Biopsie, R0 Resektion anstreben
- **solitäres Papillom ohne Atypien:** Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100mm²) und keine Diskordanz zur Bildgebung
- **Papillom am Resektionsrand:** keine verfügbaren Daten zur Notwendigkeit einer Nachresektion
- **Multiple Papillome:** Offene Exzision

Radiäre sklerosierende Läsion

- **Beinhaltet: radiäre Narbe und komplexe sklerosierende Läsion > 1cm (CSL)**
 - Offene Segmentresektion
 - Keine weitere Exzision, wenn auffälliger Bildbefund komplett entfernt wurde und ein kleinherdiger Befund vorliegt
 - Keine Nachresektion, wenn radiäre Narbe / CSL nach Segmentresektion am Resektionsrand

Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko bei B3 Läsionen:

- ADH: 3 - 5-fach nach 10 Jahren → die Patientin ist über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko aufzuklären
- LIN: 7-fach nach 10 Jahren → die Patientin ist über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko aufzuklären
- Papillom:
 - Assoziation mit in situ oder invasiven Karzinomen bis zu 6% bei Papillom ohne Atypie bei konkordanter Bildgebung, bei atypischen Papillomen bis zu 30%
 - erhöhtes ipsilaterales Karzinomrisiko 4,6%, bei atypischen Papillomen bis zu 13%
- Radiäre sklerosierende Läsionen: Risiko für höhergradige Läsion im Resektat nach Diagnose liegt bei 0-10%

Prävention bei Läsionen mit unklarem Malignitätspotential (B3-Läsionen) insbesondere LIN und ADH

Eine präventive Behandlung mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitor sollte nur nach ausführlicher individueller Beratung und ab dem 36. Lebensjahr (Tamoxifen) angeboten werden: der Netto-Benefit ist abhängig vom individuellen Risikostatus, Lebensalter und vorbestehenden Risiken oder vorliegenden Nebenwirkungen (z.B. www.mdcalc.com/gail-model-breast-cancer-risk). Bei Therapiewunsch kann die Behandlung mit Tamoxifen low dose (5 mg) erwogen werden (off label).

Nachsorge nach Sicherung einer B3 Läsion:

- ADH/ LIN (CLIS): kurative Mammographie nach 12 Monaten, jährliches Screening (Mammographie u./o. Mammasonographie bei ACR c + d) bis 5 Jahre.
Erwägung jährliche Kontrolle mittels Mamma-MRT (off label).
- FEA, Papillom ohne Atypien, radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion: reguläre Screening Mammographie alle 2 Jahre.
- Benigner Phylloides-Tumor: Nachsorge (Mammasonographie jährlich) für 3 Jahre nach vollständiger Operation

Zurzeit gibt es keine Empfehlungen zu abweichendem Vorgehen in Abhängigkeit der Brustdicke.

3.2 Invasives Mammakarzinom

- Staging (s. Kapitel Diagnostik)

Entscheidung über OP-Zeitpunkt und OP-Technik

Stadieneinteilung Mammakarzinom (bei bilateralem Karzinom nach Seiten getrennt angeben)

Die Tumorgöße (cT) wird ausschließlich an der invasiven Komponente gemessen. DCIS Anteile sollten auch vermessen werden, gehen aber nicht in die pT Kategorie ein.

EIC: extended intraductal carcinoma (25% des Gesamttumors).

T-Kategorie: Primärtumor		
T	X/O	Primärtumor nicht beurteilbar / kein Primärtumor
T	is	Karzinoma in situ (DCIS, CLIS, M. Paget), kein invasives Karzinom
T	1	Invasives Karzinom bis 2 cm
	1mi	Mikroinvasion ≤ 1 mm
	1a	> 1-5 mm
	1b	6-10 mm
	1c	11-20 mm
T	2	Invasives Karzinom > 2 cm bis 5 cm
T	3	Invasives Karzinom > 5 cm
T	4	Haut oder Thoraxwandbeteiligung (nicht: M. pectoralis major)
	4a	Infiltration der Thoraxwand
	4b	Haut (Ödem, Peau d'orange, Ulzera, Hautmetastasen der Brust)
	4c	= 4a + b
	4d	Inflammatorisches Karzinom (= Lymphangiosis carcinomatosa)

N-Kategorie: regionäre Lymphknoten (ipsilateral Axilla, mamma interna, supra /infraclaviculär)		
N	X	regionale LK nicht beurteilbar
N	0	i + isolierte Tumorzellen (Cluster < 200 Zellen oder Zellcluster 200 µm)
N1	mi	Mikrometastase > 0,2 mm aber ≤ 2 mm keine LK-Metastasen
N1		bewegliche ipsilaterale LK-Metastasen (Level I – II)
	1a	Metastase(n) in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
	1b	Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mamma interna mit Metastasen, nicht klinisch erkennbar

	1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung, und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nicht klinisch erkennbar
N2		ipsilaterale miteinander oder an anderen Strukturen fixierte LK oder ausschließlich A. mammaria interna LK-Metastasen
	2a	4-9 axilläre ipsilaterale axilla LK untereinander oder mit anderen Strukturen fixiert
	2b	ipsilaterale A. mammaria interna LK ohne axilläre LK-Metastasen
N3		ipsilaterale infra-/ supraclaviculäre LK / axilläre und mammaria interna LK
	3a	≥ 10 ipsilaterale axilläre LK-Metastasen (davon 1 > 2 mm) oder infraclaviculäre LK mit oder ohne axilläre LK-Metastasen
	3b	ipsilaterale axilläre und mammaria interna LK-Metastasen oder Metastasen in klinisch okkulten mammaria interna LK und ≥ 3 ipsilateralen axillären LK
	3c	Ipsilaterale supraclaviculäre LK mit oder ohne axilläre LK-Metastasen
M-Kategorie: Fernmetastasen		
M	X	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M	0	keine Fernmetastasen (Mindestanforderung: Röntgen-Thorax, Leber-Sonographie, Knochenszintigraphie)
M	1	Fernmetastasen (Lokalisation angeben), auch: kontralaterale LK
<u>Die Kategorie M1 kann wie folgt spezifiziert werden</u>		Lunge PUL Knochenmark MAR Knochen OSS Pleura PLE Leber HEP Peritoneum PER Hirn BRA Nebenniere ADR Lymphknoten LYM Haut SKI Andere Organe OTH
<u>Histopathologische Einteilung</u>		
Die pT Kategorien entsprechen den klinischen T-Kategorien		Die Tumorgöße (pT) wird ausschließlich an der invasiven Komponente gemessen. DCIS Anteile sollten auch vermessen werden, gehen aber nicht in die pT Kategorie ein. EIC: extended intraductal carcinoma (25 % des Gesamt tumors)
pN		regionäre Lymphknoten
pN	X	regionäre LK nicht beurteilbar
pN	0	keine LK Metastasen
pN	0 i+	isolierte Tumorzellen (Cluster < 200 Zellen oder Zellcluster < 200 µm)

pN1	1 mi	Mikrometastasen > 0,2 mm, aber ≤ 2 mm
pN	1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären, intramammären oder klinisch okkulten mamma interna LK
pN1	1a	1-3 axilläre LK mit Metastasen > 2 mm
	1b	Metastasen in klinisch okkulten mamma interna LK
	1c	pN 1a und pN 1b
pN2		Metastasen in 4-9 axillären LK oder klinisch erkennbare mamma interna LK
	2a	Metastasen in 4-9 axillären LK (davon 1 > 2 mm)
	2b	Metastasen in klinisch erkennbaren mamma interna LK ohne axilläre LK
pN3		Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären LK oder in infra/supraclaviculären LK oder in axillären LK und klinisch erkennbaren mamma interna LK oder in ≥ 3 axillären LK und in klinisch okkulten mamma interna LK
	3a	ipsilaterale infraclaviculäre LK oder ≥ 10 axilläre LK-Metastasen (davon 1 > 2 mm)
	3b	ipsilaterale axilläre und mamma interna LK-Metastasen oder Metastasen in klinisch okkulten mamma interna LK und ≥ 3 ipsilateralen axillären LK
	3c	ipsilaterale supracavivuläre LK-Metastasen
weitere Angaben Histologie/ Immunhistochemie (IHC)		
Präfix:	„C“	klinische/ bildgebende Diagnosesicherung
	„P“	pathologisch/histologisch gesichert (bei T, N,M)
	„Y“	Stadium nach neoadjuvanter Therapie (vor T,N; TNM vor Therapie angeben)
Suffix:	„m“	multizentrisches/multifokales Karzinom [T (m); T nach größtem Einzeltumor]
	„sn“	N-Kategorie, die auf Untersuchung des Sentinel-LK beruht [z.B. pN 1a sn]
Grading: X (nicht beurteilbar)		Differenzierungsgrad: G 1-3 (hohe bis geringe Differenzierung),
L0 / L1		Lymphangiosis vorhanden / nicht vorhanden
V0 / V1 / V2		keine / mikroskopische / makroskopische Veneninvasion

Tabelle 4: Stadieneinteilung beim Mammakarzinom

Nach: J.D.. Brierley: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 9. Auflage, Wiley & Sons Ltd 2025.

4. Operation

OP-Vorbereitung

Entscheidung:

- Zeitpunkt der Operation / Therapiesequenz
 - primäre OP vs primäre Systemtherapie (Chemotherapie, antiHER2- oder endokrine Therapie)

- Auswahl des Operationsverfahrens unter Einbeziehung plastisch-rekonstruktiver Verfahren, ggf. auch als zweizeitiges Vorgehen im Verlauf
- Prä-OP Markierung notwendig?
 - Technik: Ultraschall -, MG (stereotaktisch)- oder MRT- gesteuert
 - I.d.R. notwendig nach primärer systemischer Therapie und gutem Ansprechen
- Art der LK-Diagnostik (prä-OP axilläre Stanze ggf. bei cN+ erwägen)

Aufklärung:

- OP-Verfahren (mit Bildbeispielen), ggf. zweizeitiges Vorgehen besprechen
- Schnittführung besprechen
- Allgemeine OP-Risiken besprechen
- Bei axillärer OP: Lymphödem des Arms, Funktionseinschränkung des Arms (selten), i.d.R. passagere Parästhesien im Bereich des N. intercostobrachialis
- Wundheilungsstörungen, sekundäre Wundheilung, Narbenbildung, Gewebsnekrosen, Mamillennekrosen
- Sensibilitätsstörungen der Haut und des MAK je nach Schnittführung
- Asymmetrie – ggf. (zweizeitiges) Angleichung der Gegenseite besprechen
- Grenzen und Möglichkeiten des kosmetischen Ergebnisses
- Drainagen
- Geplante Dauer des stationären Aufenthaltes
- Bei Implantaten: Risiko des Wundinfekts, Kapselfibrose, Wrinkling mit dem Risiko zusätzlicher Folgeeingriffe (z.B. VAC-Anlage)
- Ggf. postoperative („adjuvante“) Therapie
- Ggf. Folge-Operationen
- Kopie der Aufklärung aushändigen

Vorbereitung:

- Histologische Sicherung erfolgt? Kongruent mit Bildgebung?
- Falls notwendig oder gewünscht: Genexpressionsanalyse zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie einleiten
- Staging komplett? z.B. CT Thorax/ Abdomen/ Becken ist dem US- Abdomen und Röntgen-Thorax in der Sensitivität überlegen und zusätzlich Ganzkörperszintigramm (Verzicht auf Staginguntersuchungen bei low risk Karzinom sinnvoll)
- OP-Fähigkeit? (prä-OP Abklärung individueller Risiken)
- Prä-OP ggf. Mammographie-Zweitbefundung
- Ggf. präoperativ MRT bei unklarer Ausdehnung und Therapierelevanz
- Präoperative Fallkonferenz
- Clipmarkierung? (Tumor/LK)
- Drahtmarkierung oder Verwendung von sog. Localizern (sonographisch/stereotaktisch) bei nicht palpablen Befunden, ggf. Ausdehnungsmarkierung bei ausgedehnten (Mikrokalk-) Befunden
- Ggf. Drahtmarkierung/ oder Verwendung von sog. Localizern des suspekten oder clipmarkierten axillären LK

- Ggf. Portanlage
- Präoperative Anzeichnung der Schnittführung
- Präoperative Markierung der Drahtspitze/Herdbefundes mit Ultraschall zur endgültigen Festlegung der Schnittführung und Rücksprache Radiologie nach stereotaktischer oder mittels MRT erfolgter Markierung
- Mammographie- und Markierungsbilder im OP vorhalten
- Haare kürzen Axilla/Brust (♂)
- Perioperative intraoperative Antibiotikaphylaxe (single shot nach Klinikstandard)
- Postoperative Thromboseprophylaxe nach Klinikstandards und individuell klinischer Situation

Ziel: Resektion in sano mit gutem kosmetischem Ergebnis

Präoperative Maßnahmen

- Persönliche Befunderhebung und präoperative Anzeichnung durch den Operateur
- Präoperative Fotodokumentation nach Anzeichnung/ Markierung
- Bei unklarem Tastbefund sonographisch, stereotaktisch oder MR-gesteuerte Drahtmarkierung oder Verwendung von sog. Localizern
- Festlegung der Indikation einer Kontrollmammographie vor Beginn einer Radiatio z.B. bei ausgedehntem suspektem Mikrokalk und durchgeführter BET

Intraoperative Maßnahmen

- Exakte intraoperative Präparatemarkierung (mind. 3-seitig) für die histopathologische Aufarbeitung
- Nach stereotaktischer Markierung: intraoperative Präparateradiographie
- Nach sonographischer Markierung: intraoperative Präparatesonographie oder Präparateradiographie
- Mitnahme einer Hautspindel bei Abstand Tumor-Haut < 2 mm
- Clipmarkierung der Nachresektate zur Zuordnung der Tumorseite

Indikation zur Nachresektion:

- Post-OP: bei Abstand zum Resektionsrand nach definitiver histologischer Aufarbeitung
 - <2 mm bei reinem DCIS
 - R1 bei invasivem Karzinom, Ziel: „no ink on tumor“.
 - Weiterhin suspekter Mikrokalk bei Kontrollmammographie vor Radiatio

Ziel: Brusterhaltung anstreben

- Ggf. Kombination mit onkoplastischen Verfahren
- Markierung des Tumorbettes mittels Titan-Clip bei BET (möglichst mindestens 1 Clip verwenden) für das radiologische Follow up und ggf. postoperativen Boost bei der Strahlentherapie.

Indikationen zur Mastektomie

- Ungünstige Volumenrelation Tumor / Brust
- Gesichertes inflammatorisches Mammakarzinom
- R1-Situation nach brusterhaltender OP trotz mehrfacher Nachresektion (relative Indikation, Berücksichtigung Patientenwunsch); Diskontinuität und multiple Satellitenherde stellen ein erhöhtes Risiko für eine R1-Situation dar.
- Diffuser ausgedehnter Mikrokalk

- Intramammäres Lokalrezidiv nach adjuvanter Strahlentherapie ohne Strahlenreserve, ggfs. bei kleinen low risk Karzinomen und älterer Pat. Strahlenreserve für die Teilbrustbestrahlung oder Einsatz der Brachytherapie prüfen
- Kontraindikationen gegen postoperative Strahlentherapie (Alter und Tumorbilologie beachten, ggf. Verzicht auf adjuvante Radiatio bei HR pos. Mammakarzinom und ≥ 70 Lj., Nutzen/Risiko Besprechung bei low risk T1 luminal A-like Karzinomen (bzw. abhängig von der Lebenserwartung))
- Wunsch der Patientin
- Multifokales Karzinom (relative Indikation)
- Multizentrisches Karzinom (relative Indikation)
- BRCA 1/2 und high risk Mutationen (z.B. PALB2) beachten und ausführlich Besprechung der Therapie/ Behandlungsalternativen. Risikoreduzierende Operationen bei erkrankten BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen zeigten einen Überlebensvorteil (Lambertini et al., SABCS 2024).

Bei Indikation zur Mastektomie: Möglichkeiten der einzeitigen ggf. zweizeitigen Brustrekonstruktion besprechen (siehe Kapitel 9)

- Immer: Beratung über mögliche Rekonstruktionsmaßnahmen und Zeitpunkte
 - Sofortrekonstruktion: auch möglich bei geplanter Radiatio, ggf. fungiert das Implantat als Platzhalter vor autologer Rekonstruktion
 - Skinsparing vs. Nipplesparing: Erhalt des Mammillenareolarkomplex in den meisten Fällen möglich und onkologisch sicher. Ggf. intraoperative retroareoläre Biopsie zum Ausschluss/Nachweis einer Invasion.
 - Individuelle Entscheidung – verschiedene Techniken
 - Heterologe Rekonstruktion mit Implantat, ggf. Einsatz azellulärer dermaler Matrix / titanisiertes Netz auch zur evtl. Musculus pector. maj. Fixation
 - Bei heterologer Rekonstruktion mit Implantat primär präpektoriale Einlage bevorzugen zur Vermeidung des Jumping Breast Phänomens
 - Bei Sofortrekonstruktion Implantat gegenüber Expander bevorzugen
 - Zu präferieren Schnittführung bei subkutaner Mastektomie: im Bereich der IMF von 6 Uhr beginnend nach lateral (nach Rancati et al.) geringeres MAK-Nekrose Risiko bei erhaltener Perfusion nach kaudal.
 - Freie Lappenplastiken (z.B. DIEP, msTRAM, PAP, SIEA, TMG, SGAP, FCI)
 - Gestielte Lappen: LADO, TRAM-Lappen
 - Rekonstruktion der Mamille und der Areola
 - ggf. Angleichung der Gegenseite
- **siehe auch Kapitel 9, plastisch-rekonstruktive Operationen**

Anmerkung:

- kleinere persistierende Volumendefekte können ggf. mit Lipotransfer ausgeglichen werden.
- Bei Makromastie und nach subkutaner Mastektomie sollte eine sekundäre Hautmantelreduktion mit Wechsel auf kleineres Implantat nach ca. 3-6 Monaten empfohlen werden.
- Nach subkutaner Mastektomie und Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation: 6-12 Monate postoperativ Mamma-MRT zum Ausschluss/Beurteilung Restdrüsengewebe in ausgewählten Zentren (Konsortium)

4.1 Sentinel Lymphknotenbiopsie

Ziel: so schonend wie möglich

- Prä-OP immer: klinisch-sonographisches LK-Status bestimmen (cN).

- Bei klinisch auffälligen Lymphknoten: Biopsie des LK anstreben und ggf. Clip- oder Localizermarkierung, wenn eine Chemotherapie indiziert ist.
- Bei low risk Tumoren (keine Chemotherapie- und CDK4/6i-Indikation, HR+, Stadium I: T $\leq$ 2cm, cN0, postmenopausal, Indikation zur antihormonellen Therapie) und Indikation zur Radiatio nach BET kann auf eine SLNB verzichtet werden (SOUND, INSEMA BOOG 2013-08 Studien). CAVE: in bis zu 15% positiver Nodalstatus in SLNB in diesem Patientenkollektiv zu erwarten. Bei Verzicht auf eine SLNB kann auf eine Strahlentherapie in dem low risk Kollektiv **nicht** verzichtet werden.

Voraussetzungen für SLNB	Kontraindikationen
• cN0 (Palpation + Sonographie, ggf. Stanzbiopsie der Axilla) • T1-4a-c Tumoren • multifokales und multizentrisches Mammakarzinom • bilaterales Mammakarzinom • Mammakarzinom beim Mann • in der Schwangerschaft (möglich nach abgeschlossenem 1. Trimenon, nur Technetium verwenden, 1 Tagesprotokoll zu bevorzugen) oder in der Stillzeit • nach vorausgegangener Tumorektomie ipsilateral • nach neoadjuvanter systemischer Therapie bei cN0 und ycN0. Sonderfälle • ggf. ipsilaterales intramammäres Rezidiv und cN0 bei Z.n. BET und vorheriger SLNB oder LNE (dann Lymphszintigraphie notwendig, u.a. zur Evaluation des Abflusses zur Gegenseite), individuelle Therapientscheidung. • High risk DCIS und Indikation zur Mastektomie im Rahmen der primär OP da die sek. SLNB technisch nicht mehr möglich ist falls zusätzlich Nachweis eines invasiven Karzinoms. • Targeted axillary dissection (TAD): SLNB und Resektion des clipmarkierten LK bei cN+ (stanzbiopsisch) und ycN0 nach neoadjuvanter Chemotherapie. Alternativ, wenn keine Clipmarkierung erfolgte, SLNB mit Entfernung von mindestens 3 LK.	• cN+ (Stanzbiopsie Axilla mit ggf. Clipmarkierung bevorzugen Ziel bei ycN0: TAD oder SLNB) • inflammatorisches Karzinom (relative Kontraindikation, eingeschränkte Datenlage) Sonderfälle • Ein SLNB ist bei DCIS und sekundärer Mastektomie (z.B. wegen R1 Resektion) nicht indiziert. • Verzicht auf axilläres Staging bei postmenopausalen ($\geq$ 50Lj.) Patientinnen mit low risk HR-positivem HER2neu-negativem cT1 cN0 G1/G2 Tumor und geplanter Radiatio und Antihormontherapie möglich, vor allem bei Patientinnen, bei denen Chemotherapie und CDK 4/6-Inhibitor wegen z.B. Komorbiditäten oder Allgemeinzustand nicht in Frage käme

Tabelle 5: Voraussetzungen und Kontraindikationen zur Sentinellymphonodektomie

Vorgehen bei Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (siehe auch Abbildung 3-5):

- Sichere Seitenlokalisation (präoperative Seitenmarkierung durch Anzeichnung)
- ^{99m}Tc am prä-OP-Tag, ggf. Verzicht auf Lymphszintigraphie möglich (Daten der SenSzi-Studie), alternativ kann die Markierung auch am OP-Tag erfolgen (Kurzprotokoll)
- Die ICG basierte Sentinellymphonodektomie scheint hinsichtlich der Detektionsrate des SLN vergleichbar zu sein. ICG ist für diese Indikation seit Dezember 2025 in Deutschland zugelassen.

- ggf. 0,5 bis 1 ml Patentblau 1:1 verdünnt mit NaCl präoperativ im OP subdermal über dem Tumor oder periareolär ca. 10-15 min vor Hautschnitt (Cave: allergische Reaktion möglich, intradermale Injektion vermeiden: Tätowierungseffekt, Pat. über mögliche Verfärbung des Urins informieren, Cave: anaphylaktische Reaktionen wurden beschrieben)
- Auch andere Markierungstechniken wie SPIO (superparamagnetic iron oxide) möglich (CAVE: Hautverfärbung und eingeschränkte Beurteilbarkeit der MR-Mammographie nach Anwendung)
- Ggf. intraoperativer Schnellschnitt (zurückhaltende Indikationsstellung):
 - Falls SLNB negativ aber weitere suspekten / auffällige LK vorliegen, sollten diese entfernt werden (Adaptation an Tumorbilogie)
 - Cave: falls Z.n. (Covid-) Impfung können die LK klinisch auffällig sein ohne dass ein Tumorbefall vorliegt, ggf. prä-OP durch Stanzbiopsie abklären.
- Endgültige Histologie (Paraffineinbettung):
 - Falls Nachweis einer Mikroinvasion (mic) oder isolierten Tumorzellen (i+) ist eine sek. axilläre Dissektion nicht indiziert (Wertung als pN0)
 - Ultrastaging mit IHC als Routineuntersuchung
 - bei bis zu 2 positiven SLNB mit oder ohne Kapseldurchbruch und bei geplanter adäquater adjuvanter Therapie ist der Verzicht auf Axilladisektion sicher auch bei Indikation zu einer Mastektomie (SENOMAC, ACOSOG Z0011, AMAROS Studien). Hinweis: Systemtherapie Indikation bedenken (Chemotherapie, CDK4/6i) – differente Datenlage in der INSEMA Studie – daher individuelle Nutzen/Risiko Erwägung hinsichtlich einer sekundären Axilladisektion beim Nachweis von Makrometastasen in der SLNB
 - bei bis zu 2 positiven SLN bei Mastektomie ohne geplante Radiatio: Nutzen / Risiko der sekundären Axilladisektion
 - ≥ 3 positiv SLNB: sekundäre Axilladisektion empfehlen
 - Keine Sentinellymphonodektomie bei Nachweis von Sarkomen

Bei geplanter neoadjuvanter Chemotherapie:

- Axilla-OP (egal ob SLNB oder Axilladisektion): nach Chemotherapie durchführen
- Stanzbiopsie mit ggf. Clipmarkierung von suspekten / abklärungsbedürftigen LKs und Karzinomnachweis vor neoadjuvanter Chemotherapie (cN1): bei ycN0 → TAD (targeted axillary dissection) = Resektion des clipmarkierten LK und SLNB oder SLNB alleine (mind. 3 LK) ; wenn ypN0: keine weitere Axilladisektion nötig (3-Jahres FU aus der Senta-Studie zeigt vergleichbares geringes axilläres Rückfallrisiko).
Ab ypN1a nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die Axilladisektion indiziert und bei ypN1mi (i+) sollte diese mit der Patientin diskutiert werden Ggf. in Anbetracht der Response in der Mamma (pCR/non pCR), des axillären Eingriffs (TAD vs SLNB) und abhängig von dem prätherapeutischem Nodalstatus (cN+/cN0). Bei ypN0i+ sollte eine Axilladisektion nicht erfolgen (s. Abbildung 3).
- Bei initial nur Nachweis von 1-2 pos. LK und gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (ycN0) kann unter Berücksichtigung der Datenlage auf die Axilladisektion verzichtet werden.
- Bei cN2-3 (bulky nodes) vor neoadjuvanter Chemotherapie: Axilladisektion nach Chemotherapie oder Studienteilnahme. Bei fortgeschrittenem Alter, reduziertem Allgemeinzustand und Komorbiditäten je nach Prognose ggf. nur Resektion der bulky nodes.
- Weiteres siehe Abbildung 3, 4 und 5

Systematische axilläre Lymphonodektomie (Level I-II)

- Je nach Lage des Mammatumors getrennter oder gleicher Zugang bei brusterhaltender OP, ggf. Wiederverschluss der Fascia axillaris zur Vermeidung eines Seromübertritts

- Schonende Präparation:
 - caudal der V. axillaris
 - Schonung N. thoracicus longus und N/A/V thoracodorsalis
 - Schonung Nn. intercostobrachiales
 - Ziel möglichst palpatorisch „R0“
- Keine Lymphonodektomie bei M1, ggf. axilläres Sampling (bulky nodes) je nach individueller Krankheitssituation oder bei drohenden Einflusstauungen / Morbidität
- Zurückhaltung bei älteren Patientinnen aufgrund möglicher Komorbiditäten
- Level III nur bei klinisch auffälligen LK
- Bei intramammärem Rezidiv keine erneute systematische LNE (ggf. Entfernung auffälliger LK), Re-SLNB möglich, dann inkl. Lymphszintigraphie (Cave: kontralateraler Lymphabfluss)
- Bei bilateralem Mammakarzinom individuelle Planung, ggf. Vermeidung einer beidseitigen systemat. Lymphonodektomie

Ein befallener intramammärer LK ist keine Indikation für eine Axilladisektion bei negativem Sentinel-LK. Bei Männern mit Mammakarzinom ist das LK-Vorgehen analog wie bei den Frauen durchzuführen.

Abbildungen 3, 4 und 5 stellen schematisch das Vorgehen der Lymphknotenevaluation in Abhängigkeit der Therapiesituation und Vortherapien dar.

Neoadjuvante Situation:

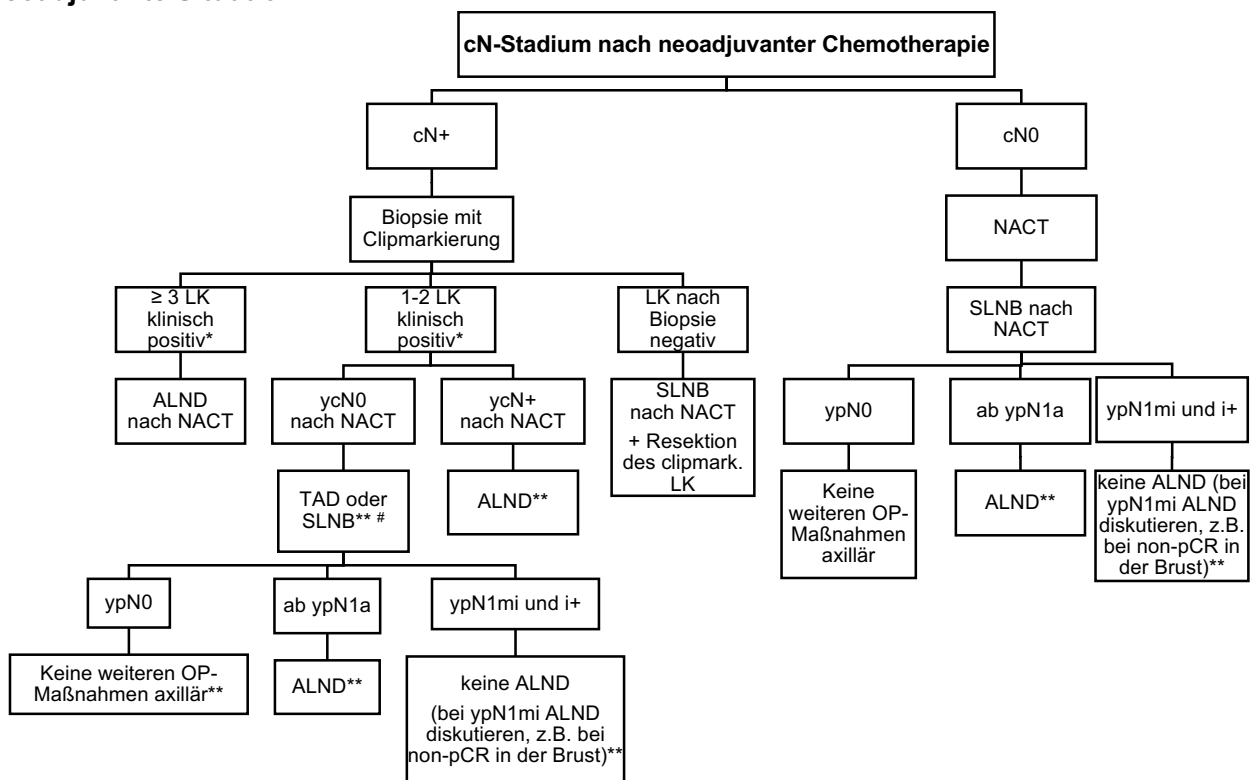


Abbildung 3: Algorithmus zur Evaluation des ipsilateralen axillären Lymphknotens vor neoadjuvanter Therapie

* an mind. 1 LK stanzbiologisch Tumornachweis

Bei ipsilateralen axillären positiven Lymphknoten ist als Alternative zum TAD auch die Axilladisektion zu evaluieren oder die Sentinel-Lymphonodektomie (falls vor der neoadjuvanten Chemotherapie kein Clip gelegt wurde).

** Individuelle Überprüfung der Indikation zur Strahlentherapie der Lymphabflusswege additiv bzw. als Alternative zur OP obliegt dem behandelnden Arzt (analog der AGO-Empfehlungen).

Adjuvante Situation:

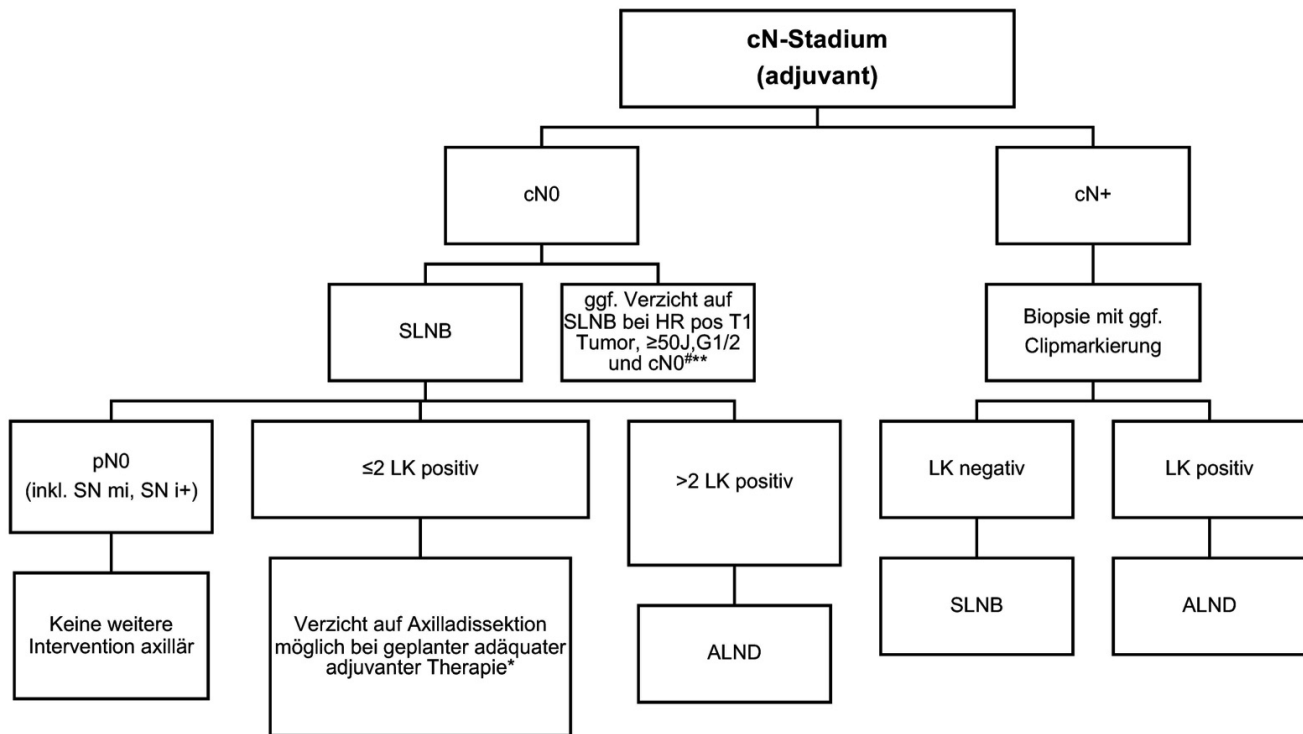


Abbildung 4: Algorithmus zur Evaluation des ipsilateralen axillären Lymphknotens bei gesichertem Mammakarzinom vor adjuvanter Therapie

* analog der SENOMAC, ACOSOG Z0011, und Amaro-Studien

** analog SOUND, INSEMA und BOOG 2013-08 -Studien

wenn Nodalstatus für die Indikationsstellung für die Chemotherapie, CDK 4/6-Inhibition oder Radioindikation nicht relevant ist

Rezidiv:

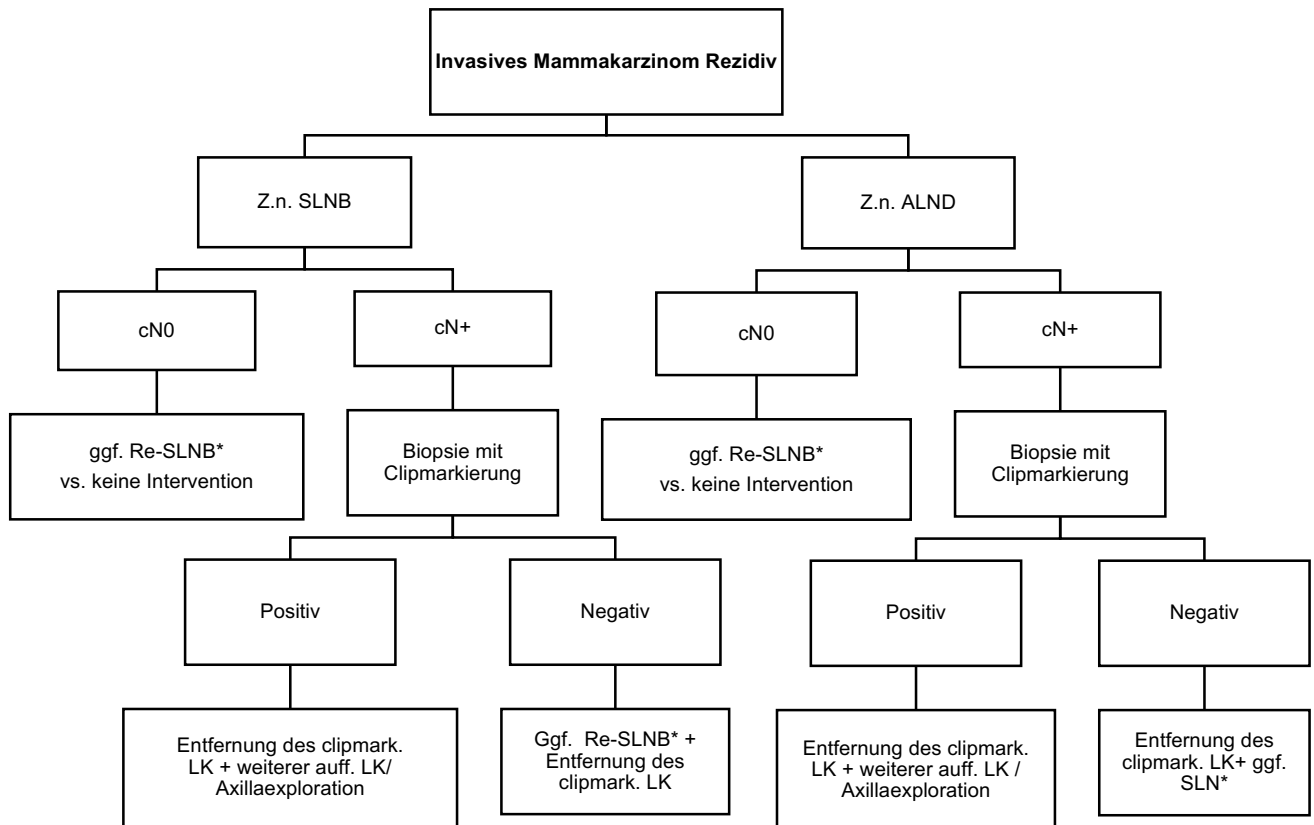


Abbildung 5: Algorithmus zur Evaluation des ipsilateralen axillären Lymphknotens in der Rezidiv Situation

* inkl. Lymphszintigraphie zur Evaluation kontralateraler Lymphabflusswege

4.2 Operatives Vorgehen beim Mammakarzinom

Falls Indikation zur CTX + /- Antikörpertherapie eindeutig, sollte diese neoadjuvant erfolgen, z.B.

- Triple negatives Mammakarzinom (ab cT1b – Einzelfallentscheidung bei cT1a)
- HER2neu positives Mammakarzinom (cT1 auch primäre Operation möglich, s. Kapitel Systemtherapie)
- Primär inoperables Mammakarzinom
 - Downstaging bei primär großem operablem Mammakarzinom, welches eine primäre Mastektomie bedingt und eine adjuvante CTX erfordert → OP-Ziel: BET und OP in neuen Grenzen
 - In vivo Testung des Ansprechens
 - Möglichkeiten der Therapieoptimierung durch postneoadjuvante Therapien
 - Therapieansprechen (pCR) ist insbesondere bei TNBC und HER2neu positivem Mammakarzinom ein prognostischer Marker
 - Zeit für genetische Beratung und Testungen, wenn indiziert

Vorgehen vor geplanter neoadjuvanter Therapie

- Clipmarkierung des Tumors vor geplanter BET
- Präoperatives Einzeichnen des Tumorsitzes nach Standard und Fotodokumentation

Vorgehen bei OP nach neoadjuvanter Therapie

- Präoperative Drahtmarkierung (sonographisch – ggf. intraoperativ oder stereotaktisch) bei fehlendem Tastbefund und geplanter BET, intraoperative Präparateradiographie
- Präoperatives Einzeichnen des Tumorsitzes/ Clips/ Drahtspitze gemäß Standard
- Fotodokumentation
- Resektionsvolumen an neue Tumorgrenzen adaptieren

Sonderfälle

- Primär metastasiertes Mammakarzinom:
 - Nutzen-Risiko der Brust-OP und sehr zurückhaltende Indikation zur LNE: dringender Patienten-Wunsch, Pflegeproblematik, Blutung, Schmerzen.
 - Nutzen/Risiko Abwägung bei reiner ossärer Metastasierung und zu erwartendem langen Krankheitsverlauf
 - Ggf. erweiterter kurativer Ansatz bei Oligometastasierung
- Angiosarkom: keine SLNB bei cN0, Schnittrand mindestens 2 cm
- Metaplastisches Mammakarzinom: Management ipsilaterale axilläre Lymphknoten nach Standard (SLNB/ Axilladisektion).
- maligner Phylloides tumor: keine SLNB, keine Axillaexploration bei cN0; ggf. gezielte Resektion falls palp. / bildgebend auffällige Lymphknoten
- exulzierendes, exophytisch wachsendes Mammakarzinom: weitgreifende Ablatio, evtl. passagere Anlage eines Vakuumverbandes bis zum Vorliegen der Histologie bzgl. der freien Schnittrandbeurteilung, mögliche Defektdeckungen mittels medial gestieltem thorakoepigastrischem Transpositionsflappen nach Bohmert, mittels Latissimus dorsi Flap oder per DIEP-Flap. Letztere können bei extrem großem Defekt auch kombiniert zur Anwendung kommen.
- Bei Indikation zur Ablatio: auf Wunsch Anwendung der sog. „**aesthetic fat closure**“ Technik
→ **siehe auch Kapitel 9, plastisch-rekonstruktive Operationen**

Operations-Dokumentation

Krankenblatt:	Diagnose, Art der OP, Anzahl der Operateure (beidseitige OP), Resektionsränder ggf. Ergebnis der Schnellschnittdiagnostik, Drainagen, bes. Anordnungen (z.B. Stütz-BH, Antibiose, Anzahl und Lage der Drainagen mit/ohne Sog, Analgesie, bei verlängerter Antibiotikagabe ggf. Unterstützung der Darmflora z.B. mit Mukofalk, Synerga), anschließende Krankengymnastik/Lymphdrainage (z.B. Kinesiotape) festlegen ggf. postoperatives Labor (je nach Vorerkrankungen und Operationsverlauf)
Patho-Zettel:	Präparate (standardisierte Seitenmarkierung und Lokalisationsangaben) Histologischer Tumortyp, klinische Tumorgroße, Anzahl und Lage der bekannten Tumoren, bisherige Therapie. Besonderheiten erwähnen (z.B. BRCA-Mutation?), Vorbefunde? ggf. externe Pathologiebefunde beifügen
OP-Bericht:	Diagnose, kurze Epikrise, Gang der Operation, Präparateradiographie/-sonographie, Clip/Kalk enthalten, Antibiose, Resektatgewicht, post-OP Situs, Clip-Markierung, Besonderheiten (z.B. Blutverlust, Blutungsneigung), Schnellschnitt-Diagnose

Fragen an die Pathologie

- Histologischer Typ (NST, ST; etc.) und Grading
- Ki67
- Östrogen α - und Progesteron-Rezeptor (IHC)
- HER2neu-Expression (IHC) 0-3, ggf. CISH/SISH/BDISH bei HER2neu Score 2+
- R-Status

- L0/1, V0/1-Bestimmung
- Ggf. Extraeinbettung von Gewebe für Referenzpathologie (Studien)
- Tumorgöße und Abstand zu den Resektionsrändern (mm), ggf. Bezug zur Dermis, zum M. pectoralis und anderen Strukturen
- Multizentrität / Multifokalität (Anzahl und Abstand der Herde zueinander)
- Anteil DCIS (< 25% → 25% = extended intraductal carcinoma (EIC), > 80% = PIC)
- Berücksichtigung Vorbefunde: z.B. Stanzbiopsie, frühere OP
- Anzahl der befallenen und der entfernten Lymphknoten
- SLNB mit Aufarbeitung nach Standard
- LK-Stadium (Kapseldurchbruch, Metastasengröße, isolierte Tumorzellen)
- Nach neoadjuvanter Chemotherapie: Regressionsgrad bestimmen (z.B. RCB-Score)
Ggf. Neubestimmung der IHC nach neoadjuvanter chemo- oder endokriner Therapie bei Residualtumor (bei initial negativen Befunden)
- Neubestimmung von Ki67 nach neoadjuvanter endokriner Induktionstherapie (Endokrine Response Ki-67: ≤ 10%)

Jetzt:

pTNM Stadium und detaillierter R-Status

**Datum der Erstdiagnose = Datum 1. histologische Sicherung
(= i.d.R. Stanzbiopsie)**

5. Systemische Therapie

Grundsätze

- Therapieplanung unter Beachtung der Vorerkrankungen
- Aufklärung unter Einbeziehung der Breast Care Nurse, ggf. Psycho-Onkologie und ggf. der Angehörigen
- Therapieablauf und -dauer besprechen (Familienfesttage/ Feiertage?)
- Wirkmechanismen (-prinzip) erklären
- Erwartete und relevante Nebenwirkungen erklären (inkl. Bezug zu Vorerkrankungen, vorbestehende Neuropathie? autoimmune Erkrankungen?), Überwachung und Gegenmaßnahmen planen
- Alternative/ ergänzende Therapiemöglichkeiten ansprechen
- Einfluss auf Partnerschaft / Sexualität / Familienplanung ansprechen (bei prämenopausalen Pat: Antikonception besprechen, zwingend bei Studienteilnahme)
- Bei bestehendem Kinderwunsch: mögliche fertilitätserhaltende Massnahmen besprechen und die Erfolgsaussichten erörtern (z.B. Fertiprotect, GnRH-Analoga unabhängig vom Rezeptorstatus) und Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum anbieten
- Einfluss auf soziales / berufliches Umfeld ansprechen
- Kontakt Integrative Onkologie (Naturheilkunde), Psychoonkologie, Selbsthilfegruppen anbieten
- Nachsorge planen (i.d.R. beim Frauenarzt)
- Wenn immer möglich: Studienteilnahme anbieten.

5.1 Adjuvante/Neoadjuvante Systemtherapie /

Flowcharts Therapieentscheidungen HR pos. Mammakarzinom

Eine adjuvante oder neoadjuvante Systemtherapie ist zu empfehlen, wenn eine relevante Größenreduktion des Karzinoms angestrebt werden soll und/oder eine Risikoreduktion für das krankheitsfreie

und/oder das Gesamtüberleben erwartet werden kann mit einem akzeptablen Ausmaß therapiebedingter Nebenwirkungen.

Einsatz von Multigen-Signaturen zur Risikoklassifizierung und Abschätzung des Nutzens einer Chemotherapie:

Derzeit stehen verschiedene Tests beim primären Mammakarzinom zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge) z.B.:

1. Endopredict® (Paraffingewebe)
2. MammaPrint® inkl. Blueprint® (Frisch- oder Paraffingewebe)
3. Oncotype DX® (Paraffingewebe)
4. Prosigna® (Paraffingewebe)

Die ältere Patientin (Elderly) > 70 Jahre

- Immer biologisches Alter berücksichtigen, keine Therapieentscheidungen nur anhand des chronologischen Alters treffen
- Geriatrisches Assessment durchführen vor geplanter zytotoxischer Therapie, ab 70. Lj. bzw. ECOG 2, Ki67 80% z.B. G-8 Score und CARG-BC Score (G-8 Score, Bellera et al., Ann Oncol 2012, CARG-BC Score Magnuson et al., JCO 2021)
- Die potenzielle Untertherapie der älteren, fitten Patientin verkürzt nachweislich das DFS und OS
- Medikamenteninteraktionen bei multimorbiden Patientinnen berücksichtigen (z.B. unter www.drugs.com/drug_interactions.html)
- Mögliche Therapieoptionen: Standardtherapie oder 4x DC, 4x AC, 6x CMF, 12x Paclitaxel + Carboplatin AUC 1,5-2 q1w, 12x Paclitaxel ggf. + doppelte Anti-HER2 Therapie, wenn HER2 überexprimiert ist.
- Nach Möglichkeit Studieneinschluss planen

Flowcharts zur Planung des Procedere und des Therapiemanagements des Hormonrezeptor positiven Mammakarzinoms in Abhängigkeit des Menopausen- und Lymphknotenstatus sowie des Risikoprofils (Genexpressionsanalysen und klinische Parameter)

Die folgenden Flowcharts sollen eine Hilfestellung bei der Interpretation der Daten und bei der Planung des weiteren Vorgehens liefern. Die Indikationsstellung nach sorgfältiger Risiko/Nutzen Abwägung für oder gegen eine bestimmte Therapie obliegt dem behandelnden Arzt.

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht der Therapieoptionen beim HR pos. frühen Mammakarzinom und das therapeutische Vorgehen entsprechend dem Risikoprofil.

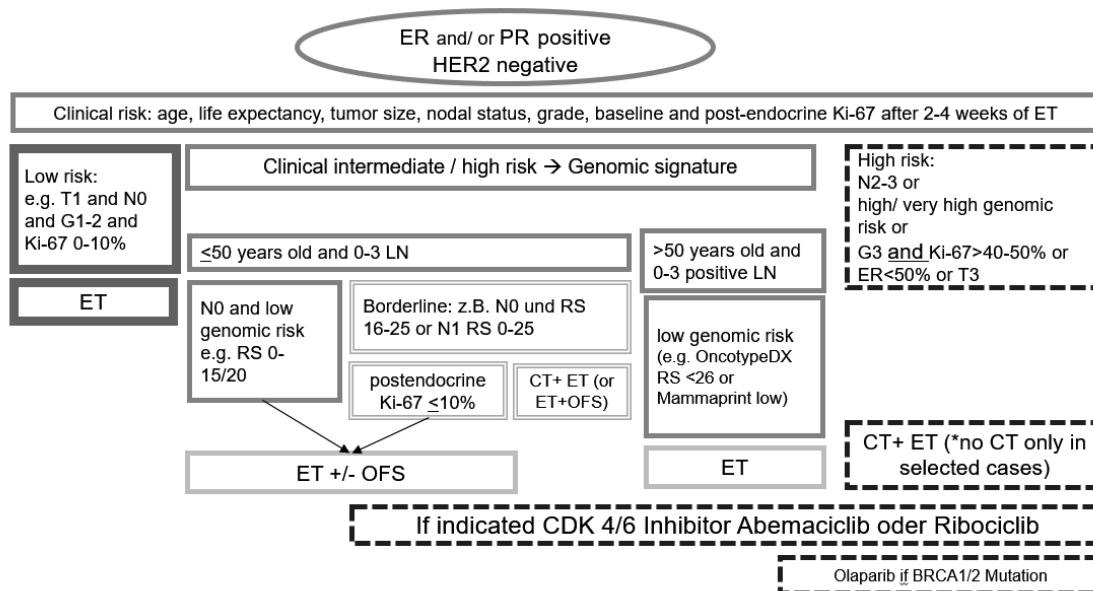


Abbildung 6: Aktuelle Evidenzlage für das Vorgehen bei HR pos. frühen Mammakarzinom entsprechend Genomischer Signaturen und klinischer Parameter.

ET: endokrine Therapie. OFS: Ovarielle Suppression, CT: Chemotherapie.

Die Datengrundlage dieser Flow Charts (Abbildung 7, 8, 9) sind vorrangig die Ergebnisse der ADAPT-Studie (Nitz et al., JCO 2022), TailorX Studie (Sparano et al., NEJM 2018, Sparano et al., NEJM 2019, Sparano et al., NEJM Evidence 2024, Chen et al., Ann Oncol 2025) und der Rxponder-Studie (Kalinski et al., NEJM 2021, 2024 ASCO Annual Meeting) sowie FLEX-Registry (O'Shaughnessy et al, ASCO Annual Meeting 2024). Sie geben eine Übersicht über mögliche Therapieempfehlungen für Patienten mit bei HR pos. frühen intermediate risk Mammakarzinom entsprechend des Menopausenstatus.

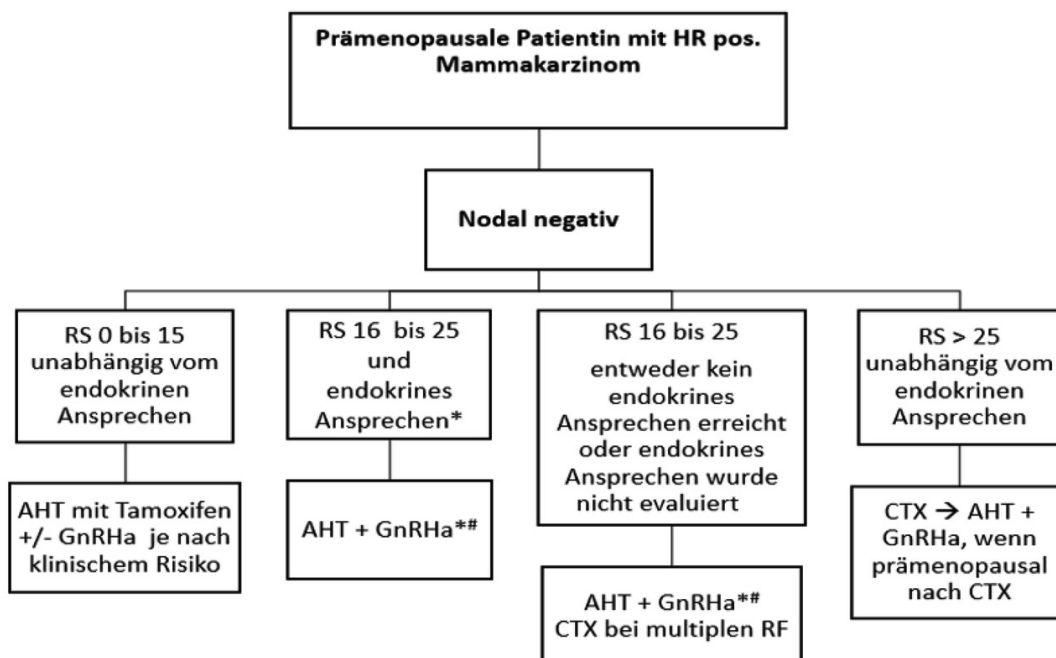


Abbildung 7: Vorgehen bei HR positiven nodal negativen Mammakarzinom der prämenopausalen Patientin

RS, Recurrence Score OncotypeDX; AHT, antihormonelle Therapie; CTX, Chemotherapie; GnRHa, Gonadotropin Releasing Hormone Analoga, RF, Risikofaktor.

Endokrines Ansprechen: Abfall des Ki67 nach 2-4-wöchiger präoperativer antihormoneller Therapie auf ≤ 10%.

MammaPrint kann zur Risikoevaluation ebenfalls berücksichtigt werden.

* Risikofaktoren: Tumorgroße >2 cm; Ki-67 ≥30%, PR ≤10% → Empfehlung zu + GnRHa; TailorX-Studie: CTX reduziert das Risiko der Fernmetastasierung nur bei hohem klinischem Risiko bei RS 16-20 (3,1%) und bei niedrigem (5,9%) und hohem klinischem Risiko (11,7%) bei RS 21-25. Ein endokrines Ansprechen wurde in dieser Studie nicht untersucht.
 # Wenn Hinzunahme von GnRHa: Knochengesundheit beachten.
 Hinweis: Nutzen einer anthrazyklinhaltiger Chemotherapie konnte in TailorX-Studie erst ab dem OncotypeDX RS von 31 (ab T2 Tumor) gesehen werden und in der FLEX Registry ab dem Mammaprint HIGH 2 – Index

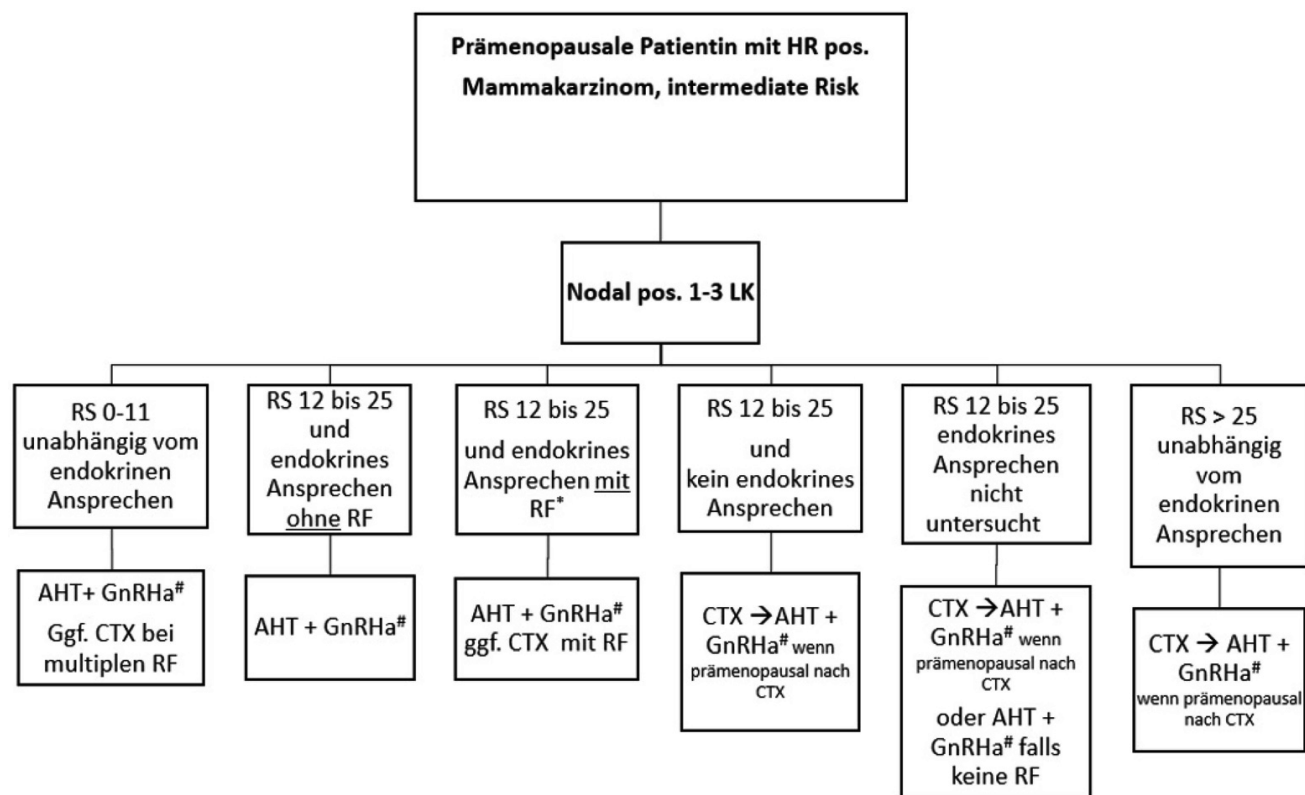


Abbildung 8: Vorgehen bei HR positiven und Nodal positiven Mammakarzinom der prämenopausalen Patientin

Indikation für eine Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren analog den Daten der Monarch E und NataLEE Studien. RS, Recurrence Score OncotypeDX; AHT, antihormonelle Therapie; CTX, Chemotherapie; GnRHa, Gonadotropin Releasing Hormone Analoga; RF, Risikofaktorenendokrines Ansprechen: Abfall des Ki67 nach 2-4-wöchiger präoperativer antihormoneller Therapie auf ≤ 10%

* Risikofaktoren: 3 positive LK; Tumorgroße >2 cm; Ki67 >30%, PR <10%

Wenn Hinzunahme von GnRHa: Knochengesundheit beachten.

RxPonder-Studie: Die Daten zeigen keinen Nutzen einer Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten und niedrigem AMH-Wert (<10 pg/mL) mit einem RS < 26. Endokrines Ansprechen wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Hinweis: Nutzen einer anthrazyklinhaltiger Chemotherapie konnte in TailorX-Studie erst ab dem OncotypeDX RS von 31 (ab T2 Tumor) gesehen werden und in der FLEX Registry ab dem Mammaprint HIGH 2 – Index

**Zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie
(sowohl in der Prä- als auch in der
Postmenopause):**

**Abemaciclib adjuvant ab cN2 oder cN1 mit G3
oder Tumorgroße ≥ 5cm**

**Ribociclib adjuvant
ab N+ oder ab T3 oder ab T2 mit G3 oder G2 mit
hohem genomischem Risiko oder Ki67 ab 20%**

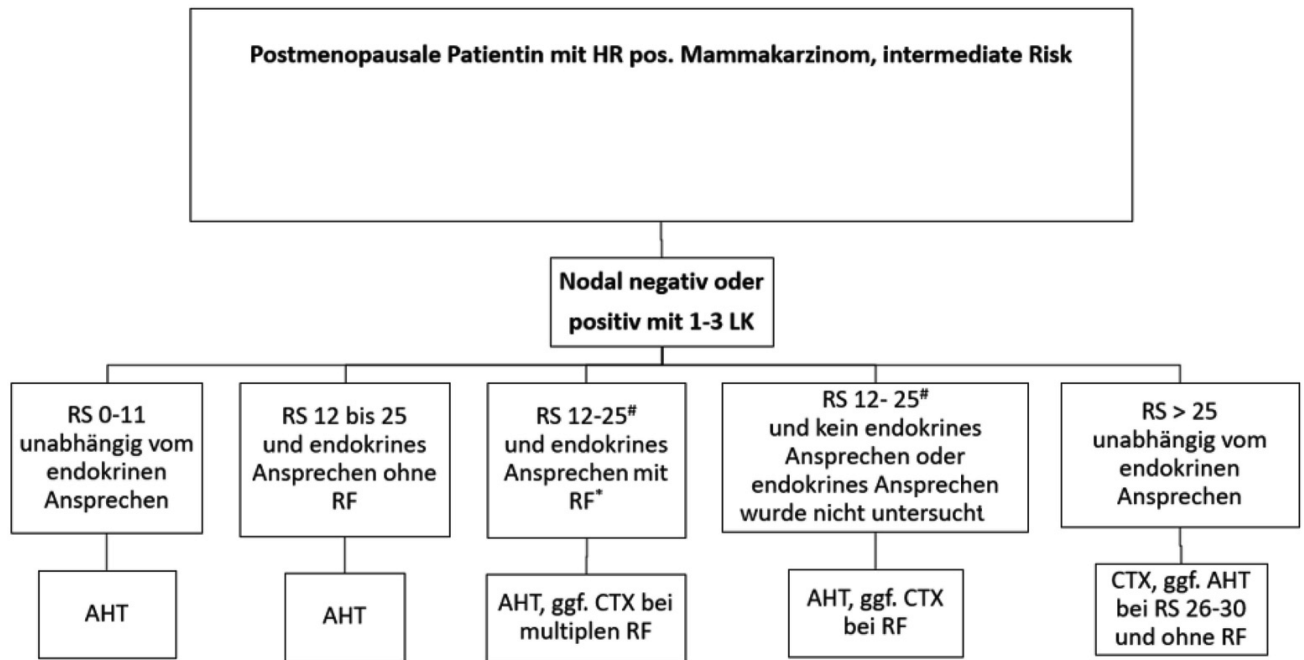


Abbildung 9: Vorgehen bei HR positiven und Nodal negativen und positiven Mammakarzinom der postmenopausalen Patientin

RS, Recurrence Score OncotypeDX; AHT, antihormonelle Therapie; CTX, Chemotherapie; RF, Risikofaktor
endokrines Ansprechen: Abfall des Ki67 nach 2-4-wöchiger präoperativer antihormoneller Therapie auf $\leq 10\%$

* Risikofaktoren: 3 positive LK; Tumorgroße > 2 cm; Ki-67 $\geq 30\%$, PR $\leq 10\%$:

RxPonder-Studie: Die Daten zeigen keinen Nutzen einer Chemotherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem RS < 26 nach 5-jähriger Nachbeobachtung unabhängig von der Anzahl der befallenen LK. Ein endokrines Ansprechen wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Hinweis: Nutzen einer anthrazyklinhaltiger Chemotherapie konnte in TailorX-Studie erst ab dem OncotypeDX RS von 31 (ab T2 Tumor) gesehen werden und in der FLEX Registry ab dem Mammaprint HIGH 2 – Index

5.2 Antihormonelle und zielgerichtete adjuvante Therapie der prä- und postmenopausalen Frau

- Menopausenstatus bestimmen vor Therapiestart: Anamnese, letzte Periode, Hysterektomie, Adnexektomie
Je nach Anamnese und Alter der Patientin Hormonstatus bestimmen: FSH und E2

Standard 5 Jahre antihormonelle Therapie, die Therapie darüber hinaus für weitere 2-5 Jahre wird als erweiterte antihormonelle Therapie (EAT) bezeichnet.

Die Therapiedauer, die Wahl und die Sequenz von AI oder Tamoxifen sowie die Hinzunahme von GnRHa hängen v.a. von dem Menopausenstatus, dem Rückfallrisiko (z.B. <https://www.cts5-calculator.com>) und der Verträglichkeit ab.

Cave: der Wechsel auf eine andere antihormonelle Therapie ist besser als der Therapieabbruch.

Eine endokrine Induktionstherapie von 2-4 Wochen vor der geplanten OP zur Bestimmung eines Ki-67 Abfalls auf $\leq 10\%$ sollte bei intermediate risk prä- und postmenopausalen Patienten empfohlen werden. Bei prämenopausalen Patienten ist durch die Hinzunahme von GnRH-Analoga in dieser Phase ein vergleichbarer Ki-67 Abfall wie bei postmenopausalen Patienten unter kurzfristiger AI-Einnahme nachgewiesen (ADAPT Studien).

Endokrine Therapieansätze

- Tamoxifen (SERM/ Antiöstrogen):
- Therapie mit 20mg über 5 Jahre steigert Überlebensrate und rezidivfreies Überleben prä- und postmenopausaler Frauen. Keine Indikation bei Hormonrezeptor negativen Karzinomen.
 - Protektiver Effekt auch für die kontralaterale Brust
 - Nebenwirkungsprofil bedenken. Östrogene Restaktivität birgt das Risiko der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms. Das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms unter Tamoxifentherapie ist 2 bis 6,9-fach erhöht. (0,1-1% der Patientinnen unter Tamoxifentherapie laut Fachinformation). Hierbei ist insbesondere die Dauer der Einnahme relevant. 2-faches Risiko bei einer Einnahme von 2-5 Jahren und 6,9-fach erhöht ab einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren (Bergman et al, Lancet 2000)
 - Kontrolle der Schilddrüsenwerte nach dem ersten Monat mit Tamoxifen ist sinnvoll, ggf. Dosisanpassung von L-Thyroxin (ggf. ↑ Bedarf an L-Thyroxin bei ↑ Serumkonzentration des Thyroxin-bindenden Globulins durch Tamoxifen).
 - Einsatz simultan zur Radiatio möglich
 - Sequenzieller Einsatz nach Chemotherapie
 - Vor Umstellung der Therapie auf einen AI: Menopausenstatus überprüfen (Alter, Anamnese, ggf. + FSH/ E2).
 - Vor Beginn der Therapie mit Tamoxifen augenärztliche Vorstellung und ggf. im Verlauf bei Sehstörungen (das Risiko der Katarakte steigt mit der Dauer der Tamoxifeneinnahme)

Metabolisierung über Cytochrom P450 2D6 → Interaktionen bedenken (www.drugs.com/drug_interactions.html). Keine CYP2D6 Metabolisierungsfähigkeiten bestimmen (entsprechend Datelage kein Nutzen der Bestimmung)

Bei gleichzeitiger Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Tamoxifen sollten regelmäßige Thrombozytenkontrollen im Blutbild erfolgen, um rechtzeitig eine mögliche thrombozytopenische Phase zu erkennen, welche durch Tamoxifen verstärkt werden kann. Dann ggf. Umstellen der endokrinen Therapie, um das Blutungsrisiko nicht zu erhöhen.

- Aromataseinhibitoren (AI):
 - Blockade der peripheren Östrogensynthese
 - „Upfront“ bei high-risk HR+ Mammakarzinom
 - Als „Switch“-Therapie (TAM/AI oder AI/TAM)
 - Erweiterte antihormonelle Therapie (EAT): AI für 2-5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen oder nach 5 Jahren AI bei high risk postmenopausalen Patienten.
 - Bei Kontraindikationen für Tamoxifen:
 - Familiär / genetisch bedingte Thromboseneigung
 - Anamnestisch Thrombose / zerebrale Durchblutungsstörung (v.a. ohne Antikoagulation)
 - Endometriumhyperplasie / PMP-Blutungen
 - Schwere vorbestehende Augenerkrankungen, die die Netzhaut betreffen
 - Antizipierten Medikamenteninteraktionen mit Tamoxifen durch sonstige Medikation (Cave: CYP2D6 Interaktionen möglich, ggf. Umstellung planen)
 - Bei vorbestehender Osteoporose individuelle Entscheidung und Nutzen-Risiko-Abwägung bzgl. AI. Generell unter Therapie mit AI Knochendichte mittels DXA-Scan im Verlauf beurteilen.
- GnRH-Analoga (= GnRHa):

Über 2-5 Jahre in Kombination mit AI oder Tamoxifen bei Patientinnen mit erhaltener ovariellen Funktion nach Chemotherapie (SOFT/ TEXT-Studie).

- Bei Patientinnen mit einer chemotherapieinduzierten Amenorrhoe kann nicht von einer sicheren postmenopausalen Situation ausgegangen werden, die den Einsatz von AI rechtfertigen würde, daher sind Laborkontrollen wichtig (E2, FSH bei Baseline und alle 3 Monate bis zu 2 Jahren; bis zum 50. Lj. erreichen ca. 40% der Patientinnen nach CTX wieder einen prä/perimenopausalen Hormonstatus). Erholung der ovariellen Funktion innerhalb von 6 Monaten nach CTX in ca. 50% (altersabhängig).
 - Bei prämenopausaler Erkrankung sollte bei allen Frauen mit höherem Risiko eine ovarielle Suppression in Betracht gezogen werden. Dies kann auch für prämenopausale Patientinnen ohne Indikation zur Chemotherapie indiziert sein. (s. ADAPT-Studie, ABCSG 5-Studie, SOFT/TEXT Studien)
 - Bei prämenopausalen Patientinnen mit HER2 und HR-positivem Mammakarzinom sollte die Kombination von AI und GnRHa diskutiert werden (Daten aus den HERA- und ALLTO-Studien)
 - Wenn mittels einer GnRH-Analoga Kombination mit Tamoxifen oder AI eine endokrine Response im Rahmen einer 3 bis 4-wöchigen präoperativen Induktionstherapie gezeigt wurde, kann diese Kombination postoperativ fortgesetzt werden (ADAPT-Studien)
 - Erweiterung der antihormonellen Therapie auf insgesamt 7 bis 10 Jahre erwägen, vor allem bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN+, G3, z.B. www.cts5-calculator.com bei postmenopausalen Patienten) und vor allem bei Patientinnen, die davor nur Tamoxifen erhalten haben (s. EBCTCG Metaanalyse 2025), individuelle Beratung.
 - Die perimenopausale Patientin mit einem erhöhten Rückfallrisiko profitiert nach 5 Jahren Tamoxifen von der erweiterten Therapie mit einem AI, wenn sicher postmenopausal (E2 + FSH Werte beachten).
 - Die bei Erstdiagnose prämenopausale Patientin und nach 5 Jahren antihormoneller Therapie weiterhin prämenopausale Patientin profitiert unabhängig vom Nodalstatus von der erweiterten antihormonellen Therapie (EAT) über 10 Jahre mit Tamoxifen.
 - Deutliche Zunahme der NW bei der Kombinationstherapie der antihormonellen Therapie mit Tamoxifen oder AI + GnRHa q4w kann zu einer möglichen Abnahme der Compliance führen. Besserer Therapieeffekt bei hoher Compliance der Tamoxifeneinnahme als bei geringerer Compliance in der Kombinationstherapie Tamoxifen oder AI+ GnRHa.
 - Bisher liegen keine hinreichenden Effektivitätsdaten für AI + GnRHa > 5 Jahre bei prämenopausalen Patientinnen vor.
- Cave:** Beim Einsatz von GnRHa Osteoprotektion bedenken, DXA Messungen und Kontrollen des Vit. D-Spiegels durchführen (DVO-Richtlinien beachten).
- Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko profitieren mehr von der erweiterten antihormonellen Therapie als Frauen mit geringem Rezidivrisiko (z.B. Nodal positiv vs. negativ).

Generell gilt:

Auswahl der endokrinen Therapie nach neoadjuvanter endokriner Induktionstherapie entsprechend der endokrinen Response. Falls keine Response, dann ist in der Adjuvanz ein Wechsel der endokrinen Therapie zu diskutieren (zum Beispiel bei einer prämenopausalen Patientin von Tamoxifen auf AI + GnRHa).

Adjuvante antihormonelle Therapie		
Prämenopausale Patientin		Postmenopausale Patientin
Ohne vorherige Chemotherapie	Mit vorheriger Chemotherapie ohne chemotherapieinduzierte Amenorrhoe (bzw. prämenop. FSH+ E2-Werte)	
Tamoxifen für 5 bis 10 Jahre	- Tamoxifen/ AI + GnRHa für 5 Jahre, ggf. Fortführen Tamoxifen als EAT - Bei AI + GnRHa für 5 Jahre, (Achtung: monatliche GnRHa Applikation bevorzugen) - Bei Kontraindikation gegen AI und Tamoxifen: GnRHa mono für 5 Jahre - Erweiterte antihormonelle Therapie erwägen bei high risk Patientinnen oder persistierend prämenopausal nach CTX: Fortführung Tamoxifen für insgesamt 10 Jahre - wenn Pat. nach 5 Jahren sicher postmenopausal und high risk (z.B. nodal positiv): Umstellung auf AI für EAT für insgesamt ca. 7-10 Jahre Therapiedauer	- AI 2-3 Jahre → Tamoxifen 2-3 Jahre - Tamoxifen 2-3 Jahre → AI 2-3 Jahre - Lobuläres Ca/ high risk: AI upfront 5 Jahre - Erweiterte antihormonelle Therapie mit AI auch nach initialer AI Therapie über insgesamt 7-10 Jahre möglich. Nutzen v.a. bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN+, G3) zu erwarten: www.cts5-calculator.com. Kein Einfluss auf das OS. - Evaluation bezüglich Rezidivrisiko nach 5 Jahren Therapie: www.cts5-calculator.com

Tabelle 6: Therapie-Algorithmus der antihormonellen Therapie in der Prä- und Postmenopause.

Erweiterte antihormonelle Therapie (EAT):

Indikation zur EAT sollte anhand des klinischen Rückfallrisikos evaluiert werden. Bei pos. Nodalstatus besteht ein höherer Nutzen als bei Pat. mit negativem Nodalstatus. Der CTS5 Score (www.cts5-calculator.com, Dowsett M et al., JCO 2018) kann eine Hilfestellung bei postmenopausalen Pat. geben (retrospektive Analyse). Bei einem molekularkonkologischen low risk Profil ist von einem eingeschränkten Nutzen der EAT auszugehen.

Indikationen für CDK4/6 Inhibition in der adjuvanten Therapie des HR pos. Mammakarzinoms

Bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko wird das Risiko für ein iDFS-Event um ca. 30% reduziert und das Gesamtüberleben um 1,8% verbessert (nach 7 J) durch die Hinzunahme von Abemaciclib für 2 Jahre zur antihormonellen adjuvanten Therapie im Vergleich zur antihormonellen Therapie allein. Das Risiko für Fernmetastasen wird um 28% gesenkt. Eine Kombination mit Tamoxifen möglich, führt aber zu mehr thromboembolischen Ereignissen (4.1% für Tamoxifen + Abemaciclib vs. 1.7% für AI + Abemaciclib) und sollte nur in Ausnahmefällen bzw. nach Nutzen-Risikoberatung eingesetzt werden. Die Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen scheint keinen negativen Einfluss auf die Effektivität von Abemaciclib zu haben. Der Effekt von Abemaciclib ist auch unabhängig von Ki67-Dynamik (vor vs. nach der Chemotherapie). Schrittweise Dosisescalation über 4 Wochen (beginnend mit 50 mg 1-0-1) führte in der TRADE-Studie zur Verbesserung der Compliance durch geringere Diarrhoeraten.

Hohes Rückfallrisiko wird laut Einschlusskriterien der MonarchE-Studie definiert als:

≥ 4 positive Lymphknoten oder 1-3 positive Lymphknoten + ≥ 5 cm Tumor oder G3

Abemaciclib (150 mg 1-0-1 für 2 Jahre) ist bei diesem Patientinnenkollektiv für die zusätzliche adjuvante Therapie zugelassen. Die Indikation kann sowohl aus dem prä- als auch postoperativen TNM Stadium gestellt werden.

Die Gabe von Ribociclib für 3 Jahre (400 mg 1x1 d1-21 q4w) in Kombination mit AI (+ ggf. GnRHa) wurde in der Natalee Studie untersucht. Die Daten zum iDFS zeigen eine vergleichbare Senkung des Rückfallrisikos (28%-Risikoreduktion für Rückfall oder Tod nach 5J), absolut führte Ribociclib zu einer Verbesserung des IDFS um 4,5% nach 5 J) für Patienten mit nodal positivem Mammakarzinom unabhängig von der Tumorgroße oder nodal negativem Mammakarzinom ab T3 oder ab T2 und zusätzlichen Risikofaktoren wie G3 oder G2 und Ki67 $\geq$ 20% oder hohem genomischem Risiko. Die Zulassung für Ribociclib in der adjuvanten Behandlung des HR pos. Mammakarzinoms liegt für dieses intermediate und high risk Patientenkollektiv vor. Bei der Anwendung von Ribociclib sollte keine endokrine Kombination mit Tamoxifen gewählt werden.

AJCC anatomical staging ¹	TN (M0)	NATALEE ^{2,3}	monarchE ⁴
Stage IA	T1N0		
Stage IB	T0N1mi		
	T1N1mi		G3 or Ki67 $\geq$ 20%
Stage IIA	T0N1		
	T1N1		G3 or Ki67 $\geq$ 20%
	T2N0	G3, or G2 with Ki-67 $\geq$ 20% or high genomic risk ^c	
Stage IIB	T2N1		G3 or Ki67 $\geq$ 20%
	T3N0		
Stage IIIA	T0N2		
	T1N2		
	T2N2		
	T3N1		
	T3N2		
Stage IIIB	T4N0		
	T4N1		
	T4N2		
Stage IIIC	Any TN3		

Tabelle 7: Indikationen für eine zusätzliche adjuvante CDK4/6Inh. Therapie

AJCC, American Joint Committee on Cancer; G, grade; M, metastasis; N0, no nodal involvement;; N1mi, nodal micrometastases; N1, 1-3 axillary lymph nodes; N2, 4-9 axillary lymph nodes; N3, $\geq$ 10 axillary lymph nodes or collarbone lymph nodes; RS, Recurrence Score; T, tumor; T0, no evidence of primary tumor; T1, tumor is 2cm or less; T2, Tumor is more than 2cm but less than 5cm; T3, tumor is more than 5cm; T4, tumor of any size growing into the chest wall or skin, includes inflammatory breast cancer. ^a Including stage IIIA (N1/N2), IIIB (N0/N1/N2), or IIIC (N3). ^b Capped at 40% ($\approx$ 2000 patients). Simplified inclusion criteria are used in the illustration. ^c High risk as determined by Oncotype DX, Prosigna PAM50, MammaPrint, or EndoPredict EPclin Risk Score.

References: 1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:587-636. 2. Slamon DJ, et al. J Clin Oncol. 2019;37(suppl 15) [abstract TPS597]. 3. Data on file. NATALEE CLEE011O12301C (TRIO033). Clinical study protocol. V4.0. Novartis Pharmaceuticals Corp; August 27, 2020; ⁵<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>

Selective estrogen receptor degrader (SERDs)

Die ersten Daten zeigen eine Verringerung des Rückfallrisikos bei der adjuvanten Anwendung von Giredestrant im Vergleich zur endokrinen Standardtherapie (IidERA-Studie). Der Einsatz von weiteren SERDs wird aktuell in Studien untersucht. Eine Zulassung liegt noch nicht vor.

Indikationen für Olaparib in der Adjuvanz:

Bei Hochrisiko-Patientinnen mit Nachweis einer Keimbahnmutation in BRCA 1 / 2 und nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie kann Olaparib (300mg 1-0-1) für die Dauer von einem Jahr in der Adjuvanz verabreicht werden. Ein hohes Rückfallrisiko wurde folgendermaßen definiert:

- TNBC: non-pCR (Neoadjuvanz) oder $\geq$ pN1a oder $\geq$ pT2 (Adjuvanz)
- HR pos. Mammakarzinom: CPS-EG Score $\geq$ 3 (Neoadjuvanz) oder $\geq$ pN2a (Adjuvanz). Die Kombination von Olaparib mit einer adjuvanten antihormonellen Therapie sollte erfolgen (allerdings nicht in Kombination mit CDK4/6 Inhibitionen).

5.3 Adjuvante endokrine Therapie des männlichen Mammakarzinoms

Die antihormonelle Standardtherapie des Mannes mit Mammakarzinom ist Tamoxifen 20 mg/Tag p.o. Die Kombination von AI + GnRHa kann als Alternative bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko oder bei Kontraindikationen für Tamoxifen erfolgen.

Es gibt keine Daten zur erweiterten antihormonellen Therapie > 5 Jahre bei Männern. Die Indikation hierfür sollte analog der Indikation der prämenopausalen Frau getroffen werden unter Berücksichtigung der eingeschränkten Datenlage.

Der Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren sollte unter gleichen Voraussetzungen beim Mann wie bei der Frau erfolgen (AI in Kombination mit GnRHa). Der Einsatz von AI als Monotherapie ist bei Männern kontraindiziert, ungeachtet des Alters des Mannes, da der Östrogenspiegel nicht ausreichend supprimiert wird. Die AI-Monotherapie sollte lediglich in der palliativen Situation als Therapieversuch erfolgen nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen. In der metastasierten Situation kann in Ausnahmefällen auch die antiandrogene Therapie erwogen werden (beim Mammakarzinom off-label use).

Die Lebensqualität des Mannes (inkl. Erektionsfähigkeit) bleibt unter Tamoxifen weitestgehend unverändert. Bei Hinzunahme von GnRHa oder bei Therapie mit AI + GnRHa sinkt die Lebensqualität deutlich (inkl. Zunahme der Libido- und Erektionsstörungen). Kontakt zu Selbsthilfegruppen herstellen. Meldung in die deutsche Registerstudie Mammakarzinom des Mannes dringend empfohlen (z.B. www.mammakarzinom-des-mannes.de).

5.4 Nebenwirkungsmanagement der endokrinen Therapie

Aufgrund der NW unter endokriner Therapie sinkt die Compliance der Patientinnen. Nach fünf Jahren nehmen nur noch 65% der Patientinnen die empfohlene endokrine Medikation ein. Nach 3- bis 6-monatiger Therapiedauer kann nach anfänglichen Nebenwirkungen ein Gewöhnungseffekt auftreten. Trotzdem klagen mehr als zwei Drittel der Patientinnen dauerhaft über Hitzewallungen, Erschöpfung und Schlafstörungen. Die Inzidenz von Libidoveränderungen und Schleimhauttrockenheit kann mit der Zeit zunehmen (SOFT/TEXT-Studie). Die frühe ärztliche Aufklärung und Begleitung sind wichtig für die Verbesserung der Adhärenz.

	Tamoxifen	Aromataseinhibitor	Fulvestrant
Osteoporose	-- *	++	
Myalgien	--	+++	+
Vaginale Atrophie	+	+++	
Hitzewellen	+++	++	+++

NW der endokrinen Therapie nach Substanzgruppen

* Tamoxifen hat einen agonistischen Effekt auf den Knochenstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen

Quelle: Mateya Trinkhau et al. The Oncologist 2008; 1:222-231

Behandlungsoptionen für Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Osteoporose:	DXA-Scan vor Therapiebeginn, Vit. D, Calciumsubstitution, Bisphosphonate, körperliches Krafttraining
Arthralgien:	Switching Therapie, analgetische Therapie mit NSAR (retard) und/oder Paracetamol, Duloxetin 60mg/d (SSNRI), körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme, Selen-Bromain- Papain-Lectin in Kombination, Akupunktur, lokale Wärme, Vitamin D im Normbereich halten Siehe Kapitel Integrative Onkologie
Vag. Atrophie:	Mittel der 1. Wahl bei hormonsensiblen Mammakarzinom ist die nicht-hormonelle Therapie, geeignet sind Lubrikativa und Feuchthaltemittel wie Remifemin Creme, Vagisan Creme, Delima feminin, Wirkung bis zu 3 Tagen, fraktionierter mikroablativer CO ₂ -Laser Hormonelle Lokalthherapie mit 0,03 mg E ₃ als Kur: 4 Wochen tägl. 1x1, dann 8 Wochen lang 3x1 pro Woche, bei längerer Dauer der Therapie ist der Wechsel von AI auf Tamoxifen zu bedenken zur Blockierung der peripheren Östrogenwirkung.
Sexuelle Gesundheit:	Nutzung von Patientinnenfragebögen, Nicht-hormonelle Gleitmittel/ Feuchtgele, Psychoedukative Unterstützung, Sexualberatung, Gruppentherapie Auflage von 4% aqueous lidocaine Kompressen auf die Vulva vor vaginaler Penetration
Hitzewellungen:	Venlafaxin (37,5-75 mg/d), Citalopram 10-20 mg/d, Desvenlafaxin 100-150 mg/d, Paroxetin 10 mg/d. Bei den SSRI und SNRI ist die Metabolisierung durch das CYP2D6 System und mögliche Wirkungseinschränkung des Tamoxifens zu beachten. Gabapentin (3x300 mg/d) ist gleichwertig in der Reduzierung der Anzahl von Hitzewellen um 65%. Clonidin zeigt eine etwas schwächere Wirksamkeit bei höherer Nebenwirkungsrate. Pregabalin 50 mg 0-0-1, danach ggf. erhöhen bis 50-150 mg PO 1-0-1 – Dosierung von max 75 mg 1-0-1 anstreben. Oxybutynin Beginn 2,5 mg (oder 5 mg bei fehlendem Ansprechen und vertretbarem NW-Profil) 1-0-1 p.o. als Therapieversuch („start at lowest dose possible“), kurzzeitige Pause der endokrinen Therapie, Gewichtsabnahme, stellate ganglion block procedure. Seit Ende 2023 ist der selektive Neurokinin-3-Rezeptors-Antagonist Fezolinetant (Veoza®), 45 mg per os. 1x1 Tbl., von der EMA zugelassen (nicht für die Mammakarzinom-Patientinnen unter adjuvanter endokriner Therapie). Es soll signifikant die Frequenz und Intensität von Hitzewellungen senken. Elinzanetant (Neurokinin-1/3-Rezeptoren-Antagonist) reduziert ebenfalls signifikant die Beschwerden und ist seit 12/25 von der EMA zugelassen auch bei Patientinnen unter endokriner Therapie beim Mammakarzinom ohne CDK 4/6i.

Schlafstörungen/ Fatigue:	Schlafhygiene, kognitive Verhaltenstherapie, Yoga, Ausdauersport, Entspannungsübungen, Akupunktur Melatonin 3 mg/Tag po. (0-0-1)
Lipidstoffwechsel:	Life-Style Schulung, Ko-Risikofaktoren minimieren HDL/LDL Ratio, Sport, ggf. internistische Mitbehandlung

Durch die regelmäßige sportliche Betätigung können signifikant die therapiebedingten anti-hormonellen Nebenwirkungen reduziert werden (mind. 150 Min. moderates Ausdauertraining pro Woche in Kombination mit kräftigendem Gerätetraining 2x /Wo.).

Für weitere ergänzende und unterstützende Maßnahmen verweisen wir auf das Kapitel Integrative Onkologie.

Tamoxifen und Endometriumkarzinom:

Das Risiko eines Endometriumkarzinoms in den ersten 14 Jahren nach 5-jähriger Tamoxifen- Behandlung ist 1,6% (Mortalität vom Endometriumkarzinom 0,2%) im Vergleich von 3,1% (Mortalität von Endometriumkarzinom 0,4%) nach 10 Jahren Tamoxifen-Behandlung. Ein sonographisch hochaufgebautes Endometrium ist unter Tamoxifen-Therapie häufig darstellbar, die Indikation zur Hysteroskopie hängt jedoch von der Klinik ab (vaginale Blutung). In 46 % stellt sich hysteroskopisch das sonographisch hochaufgebautes Endometrium atroph dar (Stromaödem des Myometriums).

5.5 Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie

Therapiegrundlagen

- Start neoadjuvante Chemotherapie 2-4 Wochen nach Diagnosestellung
- Mamma OP 2 bis 4 Wochen nach letzter Chemotherapie bei relativem Wohlbefinden und unauffälligem Labor (OP nach dem Nadir)
- Adjuvante systemische Therapie sollte ohne größere Verzögerungen innerhalb von 4-6 Wochen postoperativ begonnen werden
- Portimplantation ist vor jeder (anthrazyklinhaltigen) Chemotherapie sinnvoll
- Cave: biologisches und nicht chronologisches Alter therapieren
- Eine (neo-) adjuvante Chemotherapie ist bei triple negativen oder HER2 positiven Karzinomen auch bei Patientinnen ≥ 70 Jahre indiziert. Die Chemotherapie-Kombinationspartner sollten angepasst werden an den ECOG / Karnofsky-Index und die Nebendiagnosen
- Bei triple negativen Karzinomen: Kombinationstherapie mit Carboplatin ist sinnvoll. Hinzunahme von Carboplatin spätestens erwägen, wenn kein partielles Ansprechen (PR) nach 2 Zyklen bildgebend nachweisbar und eine klinische Komplettremission nicht zu erwarten ist. Die Kombination von Carboplatin mit anthrazyklin- und taxanhaltiger Chemotherapie führt zu einer höheren pCR-Rate und einem geringeren Rückfallrisiko. Eine kürzere Therapiedauer und anthrazyklinfreie Therapie scheint keinen negativen Einfluss auf die Prognose zu haben, wenn eine pCR erreicht wurde (analog ADAPT TN Studie). Alleinige adjuvante Immuntherapie (wenn neoadjuvant nicht erhalten) scheint ineffektiv zu sein (analog Impassion030/A-BRAVE Studie)
- Erste Daten der Phergain I und WSG-TP-II Studien deuten bei triple positiven Karzinomen auf eine hohe Effektivität der chemotherapiefreien Behandlung (Trastuzumab/Pertuzumab + endokrine Therapie) bei Patienten, die eine pCR erreichen, hin.
- Studieneinschluss präferieren. Vorbereitung und Durchführung der CTX siehe „Standards der Systemtherapie“

Anthrazyklin-haltige Regime (siehe KEM Standards der Systemtherapie)

- Kumulative Dosis berücksichtigen (max. kumulative Dosis für Epirubicin 900 mg/m² und für Doxorubicin 550 mg/m²)

Kombiniert Anthrazyklin + Taxan bei hohem Risiko: Eine dosisdichte Chemotherapie (q2w) ist einer konventionellen EC-Therapie (q3w) überlegen ohne Erhöhung der Morbidität unter G-CSF Gabe.

Mögliche Therapieoptionen:

- **4x EC q2w → 12x Pac q1w** (Standard),
- 4x EC/AC q3w → 12x Pac q1w,
- 4xEC q2w → 4x Paclitaxel q2w,
- 4x EC → 4x Docetaxel q3w (Ausnahme TNBC: hier sollte Paclitaxel + Carbo AUC 2 q1w erfolgen z.B. 4x EC q2w - 12x Pac/Carbo q1w).
- Bei mind. pN2a: 4x EC q2w - 12 Pac q1w oder dosisdichte / -intensivierte Therapie möglich
- **Cave:** Cavedilol 10 mg/Tag p.o. hat einen protektiven Effekt auf das Risiko der anthrazykin-induzierten Herzinsuffizienz.

Die Metaanalysen der EBCTCG (Lancet 2023) haben eine Überlegenheit von anthrazyklin-basierten Chemotherapieregimen gezeigt im Vergleich zu anthrazyklin-freien Regimen. Auch die gepoolte Analyse der WSG und Success-Studien zeigte gerade bei höherem LK-Befall oder auch hTrain igh risk lobulären Karzinomen eine erhöhte Effektivität anthrazyklinhaltiger Schemata.

Anthrazyklin-freie Therapieoptionen

- Bei HER2neu negativ: Docetaxel + Cyclophosphamid (4-6x DC) (z.B. bei kardiovaskulärem Risiko, reduzierter AZ)
- Bei TNBC: Paclitaxel + Carboplatin (Alternativ nabPaclitaxel + Carboplatin); q1w erwägen da besser steuerbar als Carboplatin q3w und möglicherweise eine höhere Effektivität aufweist.
- Bei HER2neu positiv ab ≥ 2 cm: 12-18 x Paclitaxel q1w + Trastuzumab q3w + Pertuzumab q3w, alternativ 12-18x Paclitaxel/Carboplatin weekly + Trastuzumab + Pertuzumab q3w oder 9x Paclitaxel/Carboplatin d1+8 q3w + Trastuzumab q3w + Pertuzumab q3w (CAVE: Zulassung) oder 6x Docetaxel + Carboplatin q3w + Trastuzumab (6x TCbH) + ggf. Pertuzumab q3w
- N0 + T < 2cm: 12x Paclitaxel weekly + Trastuzumab q3w möglich, ggf. in Kombination mit Pertuzumab q3w bei neoadjuvanter Gabe.
→ Falls Nodal pos: Adjuvante Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab q3w für insgesamt 18 Zyklen (inkl. der ggf. neoadjuvant applizierter Zyklen).

Vorbereitung der präoperativen (neoadjuvanten) Systemtherapie

Voraussetzungen:

- Histologische Sicherung und Clipmarkierung des Tumors vor Therapiestart
- Adäquates Staging und cM0-Status
- Präzise Dokumentation der Tumormessung: Größe (möglichst 3 Ebenen) + Lokalisation (Palpation, Mammasonographie, Mammographie, ggf. Mamma-MRT) vor, während und nach der Neoadjuvanz. Evaluation des Ansprechens unter CTX (ca. alle 6 bis 9 Wochen) mittels Mammasonographie und Palpation
- Ggf. MRT präoperativ bei diskordantem Befund zu Mammographie/ Sonographie und geplanter BET (Cave: Kostenübernahme)
- Ggf. präoperative stereotaktische Markierung des Clips zur Lokalisation des ehemaligen Tumorareals
- Klärung der Ovarialprotektion/KW-Abklärung und/oder Beratung hierzu

Neoadjuvante Chemotherapie:

- In vivo Testung des Therapieansprechens für TNBC und HER2 positive Mammakarzinome.
- Gezielte Therapieplanung in der Postneoadjuvanz möglich durch Kenntnis des Ansprechens (pCR/ non-pCR)
- Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie erfordern: Downstaging.
- Primär inoperable Mammakarzinome
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Bei HR positiven Patienten sollte die neoadjuvante Chemotherapie nur bei absoluter Gewissheit über die Indikation erfolgen. Die pCR-Rate bei HR positiven Patientinnen ist geringer als bei HER2 positiven und triple negativen Patienten und hat keinen vergleichbaren prognostischen Wert.

Vorbereitung (s. auch jeweiliges Studienprotokoll):

- Labor (großes BB, Gerinnung, Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte), bei prämenopausalen Patientinnen: β -HCG (Blut oder Urin)
- Dokumentation AZ (ECOG, Karnofsky Index), aktuelles Gewicht und Größe
- ggf. Herzechokardiographie
- ggf. Portimplantation
- Bei cN+ LK-Stanzbiopsie (+/- Clipmarkierung) prätherapeutisch anstreben und ggf. nach CTX diesen zielgerichtet entfernen (TAD: targeted axillary dissection und SLNB oder SLNB alleine) → siehe Abbildung 3+4.

Tumoransprechen (Evaluation nach WHO-Kriterien):

- Stable Disease (SD): Fortsetzen der Therapie, ggf. mit einem nicht-kreuzresistenten Regime (4x AC/EC → 4x Doc/ 12x Pac, 2x TAC → 4x NX)
- Partialremission (PR: Abnahme des maximalen Durchmessers um mindestens 30%): Komplettierung der geplanten Therapie → OP
- Progressive Disease (PD: Zunahme des maximalen Durchmessers um mindestens 20%): Umstellung der NST auf ein nicht-kreuzresistentes Regime bzw. ggf. Abbruch und OP-Planung
- Komplettermission (CR): Die Tumorgöße nicht mehr ausmessbar/ der Tumor nicht mehr darstellbar. Komplettierung der geplanten Therapie → OP, ggf. je nach Tumorbiologie und Verträglichkeit individueller Entscheid die geplante Therapie früher abubrechen.

Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie nach Tumorentität

TNBC

Bei cT1a-b, cN0

- Primäre operative Therapie möglich
→ pT1a pN0: Verzicht auf eine adjuvante Therapie erwägen

Ab cT1c und/oder cN+

- neoadjuvante Chemotherapie
- Standard Chemotherapie 4x EC q2w+ 12x Paclitaxel + Carboplatin q1w vs 12x Paclitaxel + Carboplatin q1w bei gutem Ansprechen alternativ Verlängerung auf 18x Paclitaxel/Carboplatin weekly z.B. bei Kontraindikation gegen Anthraazykline und Pembrolizumab
- Bei cT2 oder cN+: + Pembrolizumab

Die Hinzunahme des Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (PD1-Inhibitor) ab Stadium II hat eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate und des Krankheitsfreien und Gesamtüberlebens gezeigt unabhängig vom PD-L1-Status.

Die Therapie mit Pembrolizumab erfolgt parallel zur antrazyklin/taxanhaltigen Chemotherapie + Carboplatin und wird in der Adjuvant unabhängig vom Ansprechen für weitere 6 Monate alle 3 Wochen fortgeführt.

pCR

- Komplettierung Pembrolizumab, wenn neoadjuvant begonnen, auf insgesamt 1 Jahr (q3w für 9 Kurse nach der OP)

Non-pCR

- Bei Nachweis einer germline BRCA1/ 2 Mutation Olaparib (analog der OlympiA Studie): 300mg 1-0-1 für 1 Jahr:
- Die Indikation für Olaparib sollte analog den Einschlusskriterien der OlympiA-Studie erfolgen (Neoadjuvant TNBC: non-pCR; adjuvant TNBC: ab T2 oder pN1a.). Die BRCA-Testung sollte entweder entsprechend der Kriterien des Konsortiums für fam. Brust- und Eierstockkrebs indiziert werden (Checkliste) oder bei Indikation zur Gabe von Olaparib analog der OlympiA-Studie. In Ausnahmefällen mit einem besonders hohen Rückfallrisiko Kombination von Olaparib und Pembrolizumab erwägen (Cave off label und fehlende Datenlage hinsichtlich der Effektivität, die Toxizität der Kombination ist vertretbar)
- Komplettierung Pembrolizumab, wenn neoadjuvant begonnen, auf insgesamt 1 Jahr (q3w für 9 Kurse)
- Capecitabine (q3w bis zu 8 Kurse)
 - Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie
 - Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie
 - Falls Patienten in der Neoadjuvant nicht mit Pembrolizumab behandelt wurden und auch nicht die Kriterien der OlympiA-Studie erfüllen, postoperativ aber eine non-pCR aufweisen, kann die postneoadjuvante Therapie mit max. 8 Zyklen Capecitabine d1-14 q3w 2000 mg/m² analog der CreateX Studie erwogen werden (off label). Die Effektivität von Capecitabine in diesem Setting ist unbekannt bei Z.n. Carboplatin oder/und Pembrolizumab vorbehandelten Patienten.
- Sonderfälle: wenig oder kaum Therapieansprechen in den Stadien II und III: ggf. Kombination von Capecitabine und Pembrolizumab erwägen (Cave off label und fehlende Datenlage hinsichtlich der Effektivität, die Toxizität der Kombination ist vertretbar)

Her2neu positives Mammakarzinom

Bei cT1a-b und cN0

- Primär operative Therapie erwägen
- Adjuvante Therapie:
 - 12x Paclitaxel q1w+ 18x Trastuzumab q3w
 - pN+: Hinzunahme von Pertuzumab
 - bei pT1a ggf. Verzicht auf adjuvante Chemotherapie

ab cT1c oder cN+

Neoadjuvante Chemo- und Antikörpertherapie

- Hinzunahme von Pertuzumab bei cN+
- Herceptin s.c. oder die Kombination von Trastuzumab + Pertuzumab s.c (Phesgo®) als Injektion s.c. in den Oberschenkel zeigt bei gleicher Effektivität und gleicher Sicherheit eine höhere Patientenpräferenz
- Eine Gabe von Trastuzumab s.c. in den Bauch sollte wegen schlechterer Bioverfügbarkeit nicht erfolgen

- Bei allen HER2neu 3+ / CISH/SISH/BDISH pos. Tumoren ohne Kontraindikation (keine signifikanten kardialen Vorerkrankungen, LVEF $\geq$ 50%)
- In der Neoadjuvanz: Trastuzumab + Pertuzumab q3w für max. 6 Zyklen
- Die Zulassung ermöglicht die neoadjuvante Gabe von Pertuzumab + Trastuzumab bei freier Wahl des begleitenden Chemotherapeutikums.
- Anthrazyklinfreie Chemotherapieregime möglich (TCbH (+P)). Hinweis: taxanhaltige (anthrazyklinfreie) Chemotherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab zeigt eine vergleichbare pCR-Rate wie taxan- und carboplatinhaltige (anthrazyklinfreie) Chemotherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab (neoCARHP-Studie).
- Ggf. inverses Chemotherapieregime beginnen mit 12x Paclitaxel + Trastuzumab+Pertuzumab, Remissionsbeurteilung (z.B. bei älteren Pat., die eine Polychemotherapie nicht tolerieren würden, pN0, Tumorgroße < 3 cm).

Hinweis: bei Karzinomen < 2 cm und pN0: adjuvante Therapie mit Paclitaxel + Trastuzumab ausreichend (analog APT-trial).

Hinweis: T-DXd gefolgt von Paclitaxel, Trastuzumab und Pertuzumab in der Neoadjuvanz bei high risk Her2-positivem Mammakarzinom (ab cT3 oder nodal positiv) zeigt eine Verbesserung der pCR-Rate (DESTINY-11 Studie, CAVE: keine Zulassung).

pCR

- Komplettierung von Trastuzumab für 1 Jahr (= 18 Gaben insgesamt) (bei cN+/pN+ Hinzunahme von Pertuzumab)

non-pCR

- Adjuvant 14 x TDM-1 (analog KATHERINE Studie)
- Diskussion einer erweiterten anti-HER2 Therapie mit Neratinib 240 mg/d po für 1 Jahr bei high risk Her2 pos und HR+ (Stadium II-III) (analog ExteNet Studie). NW berücksichtigen (v.a. Diarrhoe Grad 3: 40%). Hier ggf. einschleichende Dosierung über 3 Wochen favorisieren zur Minderung von höhergradiger Diarrhoe.

Hinweis: 14 x T-DXd bei non-pCR und high risk Patientinnen (ypN+ oder primär inoperables Mammakarzinom) zeigt ein besseres krankheitsfreies Überleben als 14xTDM1 (DESTINY-05 Studie, CAVE: aktuell keine Zulassung, KK-Antrag).

HR positiv/Her2neu negativ

Neoadjuvante Chemotherapie:

- Bei HR positiven Patienten sollte die neoadjuvante Chemotherapie nur bei absoluter Gewissheit über die Indikation erfolgen. Die pCR-Rate bei HR positiven Patientinnen ist geringer als bei HER2 positiven und triple negativen Patienten und hat keinen vergleichbaren prognostischen Wert.

Neoadjuvante endokrine Induktionstherapie:

- Zur Überprüfung der endokrinen Sensitivität bei allen intermediate risk Patientinnen (2-4 Wochen antihormonelle Induktionstherapie bis OP angepasst an den Menopausenstatus). Siehe auch Abbildung 7 bis 9. Bei postmenopausalen Patientinnen ist die neoadjuvante antihormonelle Therapie mit einem Aromataseinhibitor zu bevorzugen, bei prämenopausalen Patientinnen erfolgt die Therapie mit Tamoxifen. Die Kombination AI/ Tamoxifen + GnRHa bei prämenopausalen Patientinnen führt zu

einer höheren endokrinen Sensitivität (stärkeren Abfall des Ki67) und zeigt in der Langzeitbeobachtung eine geringere Rückfallrate gerade bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko. Die Kombination mit GnRHa ist daher bei höherem Risiko zu bevorzugen.

Neoadjuvante endokrine Therapie:

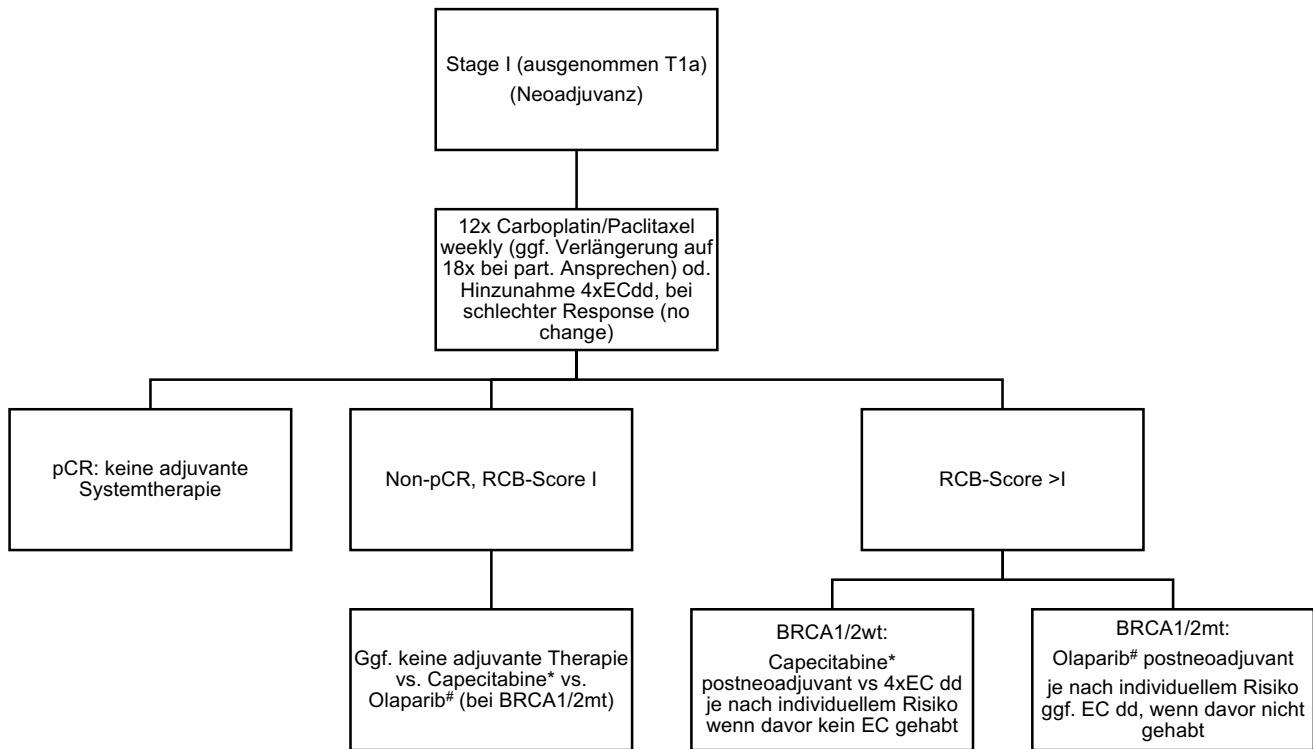
- Bei Inoperabilität / Kontraindikationen gegen eine Operation
- Oder Ablehnung / Kontraindikationen gegen eine neoadjuvante Chemotherapie
- Wenn Zeitnahe Brust-Operation nicht möglich oder Wunsch der Patientin
- Therapieansprechen steigt mit der Behandlungszeit Responsebeobachtung alle 8 bis 12 Wochen, early response evaluieren, im Verlauf ggf. Intervallverlängerung.
- Ziel: Tumorwachstum vermeiden, ggf. Größenreduktion des Tumors

Das metaplastische Mammakarzinom

- Inzidenz liegt bei ca. 1%
- Insgesamt sehr schlechte Prognose
- Meist triple negativ (> 90 %)
- SLNB bei cN0
- Die Brustoperation in kurativer Intention ist die Therapie der Wahl. Operative Therapie nach Standard (häufigere Mastektomien auf Grund der Tumorgröße)
- Staging mittels CT-Thorax/-Abdomen; häufigere hämatogene Metastasierung
- Optimale Therapie nicht bekannt, jedoch bekannte Resistenzen gegenüber den üblichen Chemotherapie Regimen
- Bei Indikation zu Pembrolizumab sollte die Therapie neoadjuvant gegeben werden
- Bestimmte histologische Differenzierungen sprechen auf bestimmte Chemotherapie Regime an:
 - Metaplastische Mammakarzinome mit Plattenepithel Komponente sprechen auf Platin an
 - Metaplastische Mammakarzinome mit sarcomatoider Komponente auf Doxorubicin und Ifosfamid
 - Die adjuvante Radiatio sollte Bestandteil der Therapie sein

Abbildung 10:

A. Neoadjuvante, adjuvante und post-neoadjuvante Therapiewahl bei frühem triple negativem Mammakarzinom, KEM-Algorithmus (Zulassungsstatus beachten)

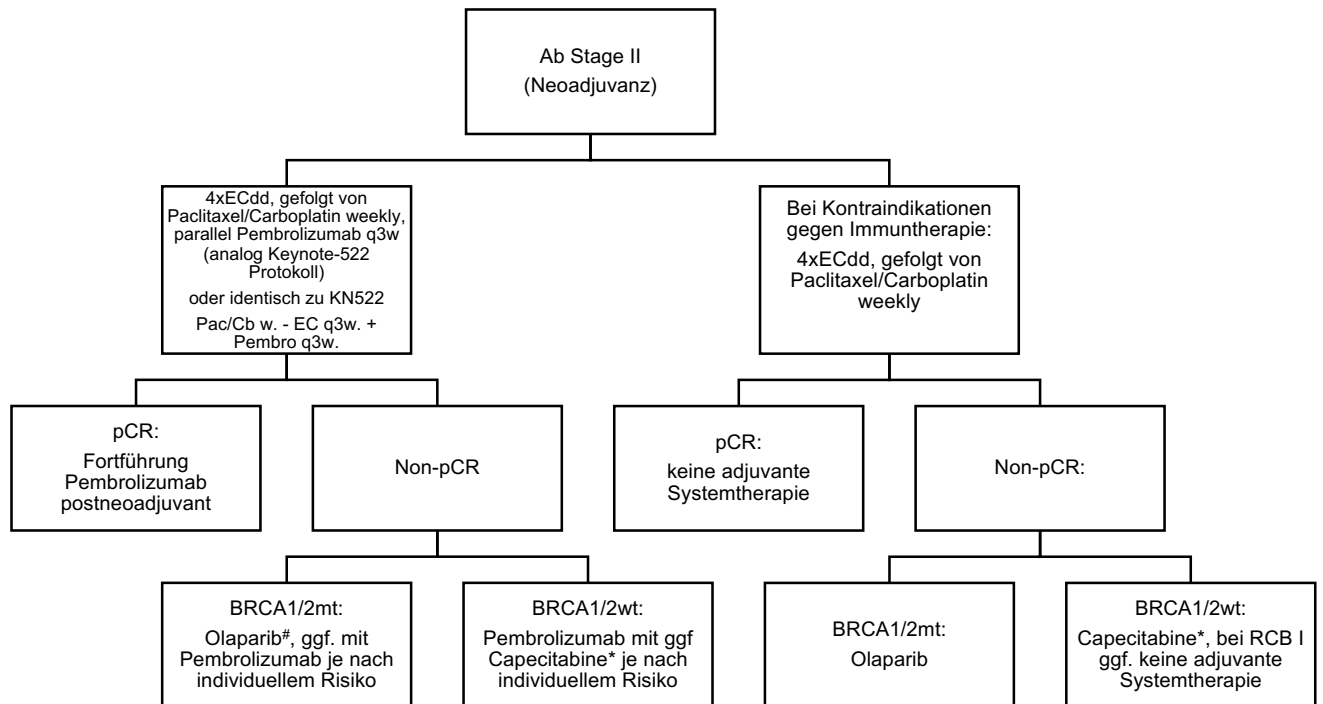


* Die Empfehlung basiert auf CreateX-Studie

Die Empfehlung basiert auf die Daten der OlympiA-Studie, keine Daten zur Effektivität von Olaparib in Stage I-Erkrankung

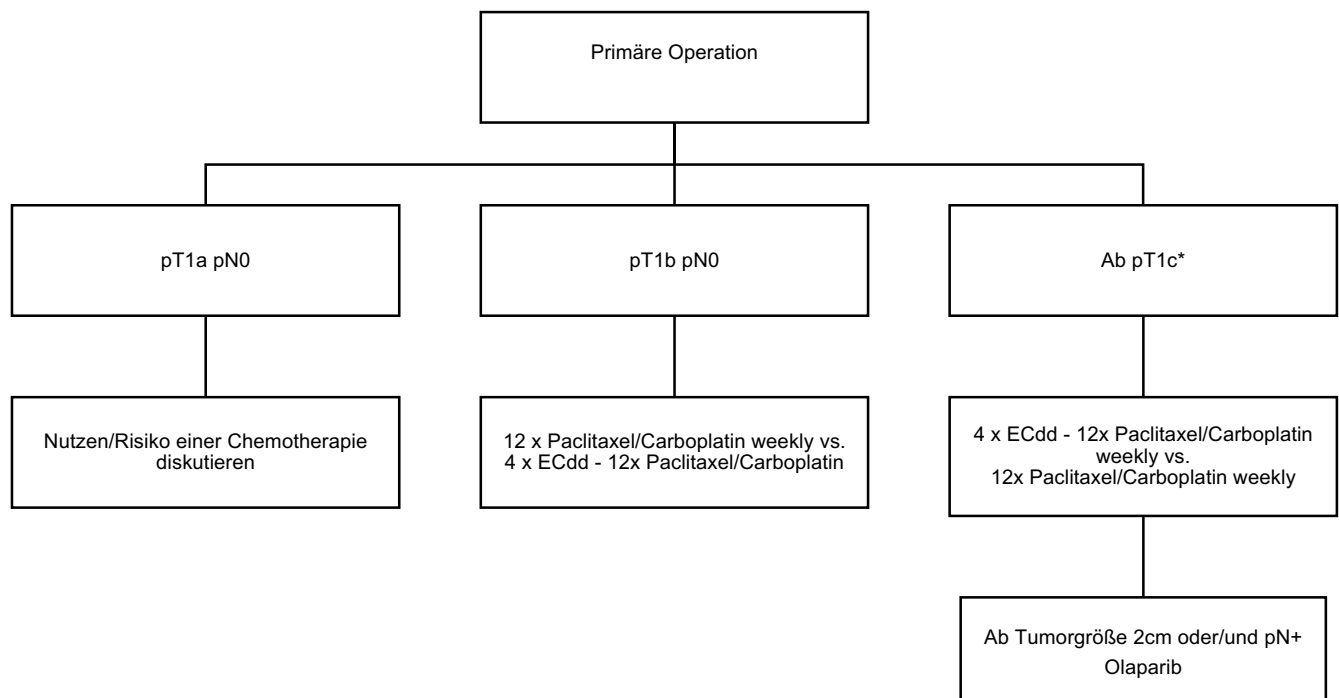
Hinweis: Empfehlung zur Studienteilnahme bei unzureichender Datenlage bei Stage I Erkrankung

Bei cT1a und cT1b Erkrankung auch primäre Operation möglich



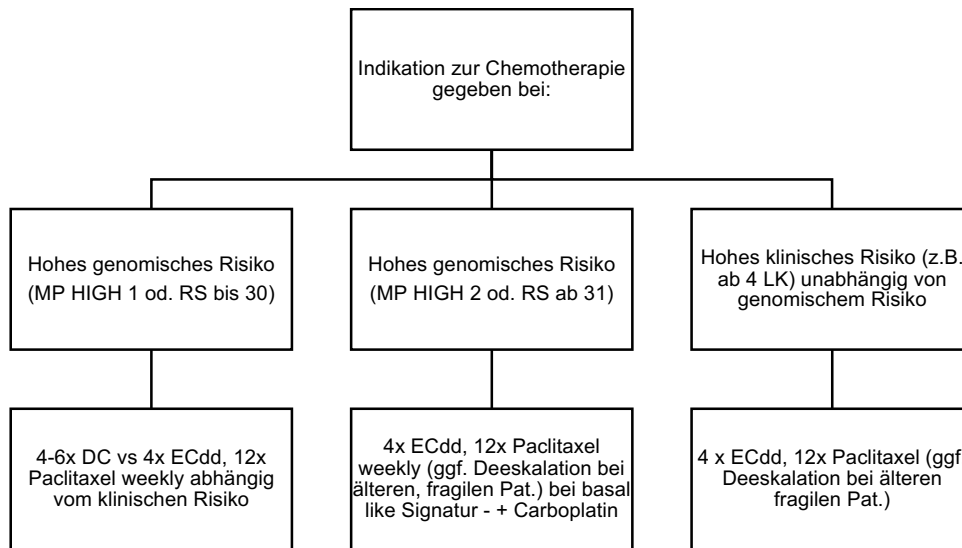
* Die Empfehlung basiert auf CreateX-Studie

Die Empfehlung basiert auf die Daten der OlympiA-Studie, keine Daten zur Effektivität von Olaparib nach Vorbehandlung mit Pembrolizumab



* TNBC mindestens ab cT1c sollte mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt werden. Primäre operative Therapie muss begründet werden, vor allem bei Patienten mit Indikation zu einer Immuntherapie (ab cT2 od cN+). Immuntherapie nur im adjuvanten Setting (ohne neoadjuvante Immuntherapie) ist nicht zugelassen und nicht effektiv (A-BRAVE, Impassion-030-Studien)

B. KEM-Algorithmus neo-/adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie bei frühem HR+/HER2neg Mammakarzinom mit Indikation zu einer Chemotherapie (Zulassungsstatus beachten)



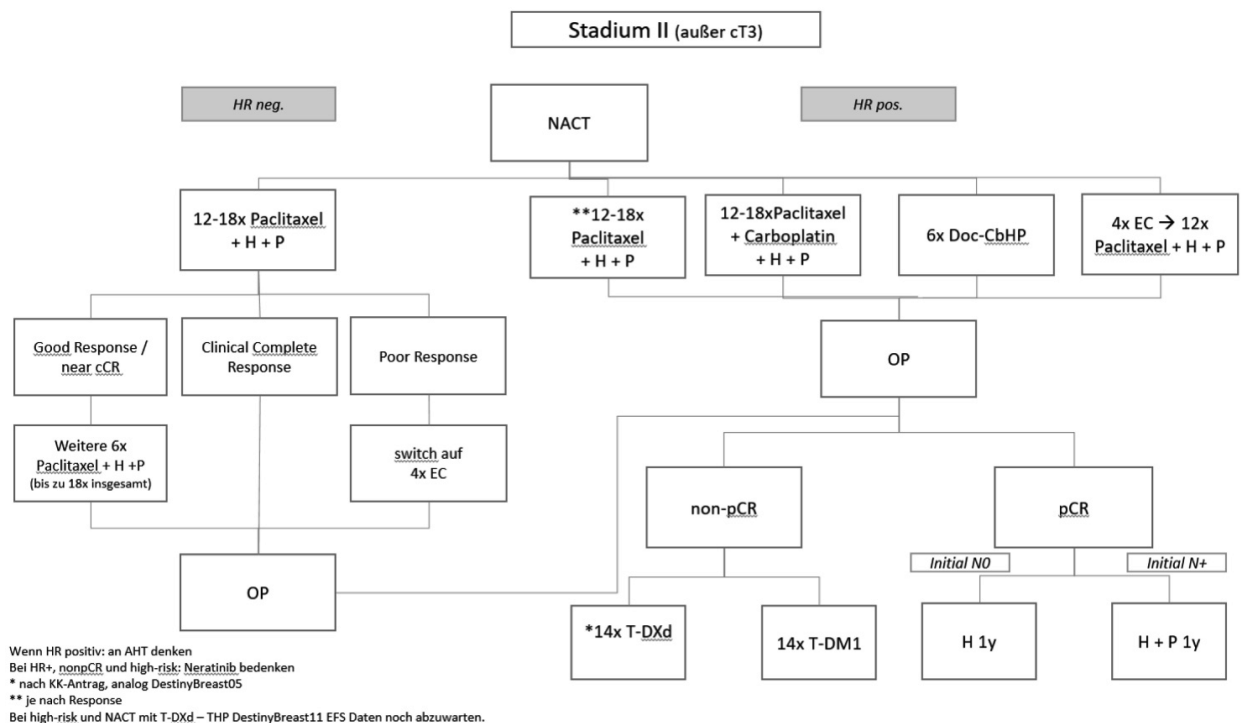
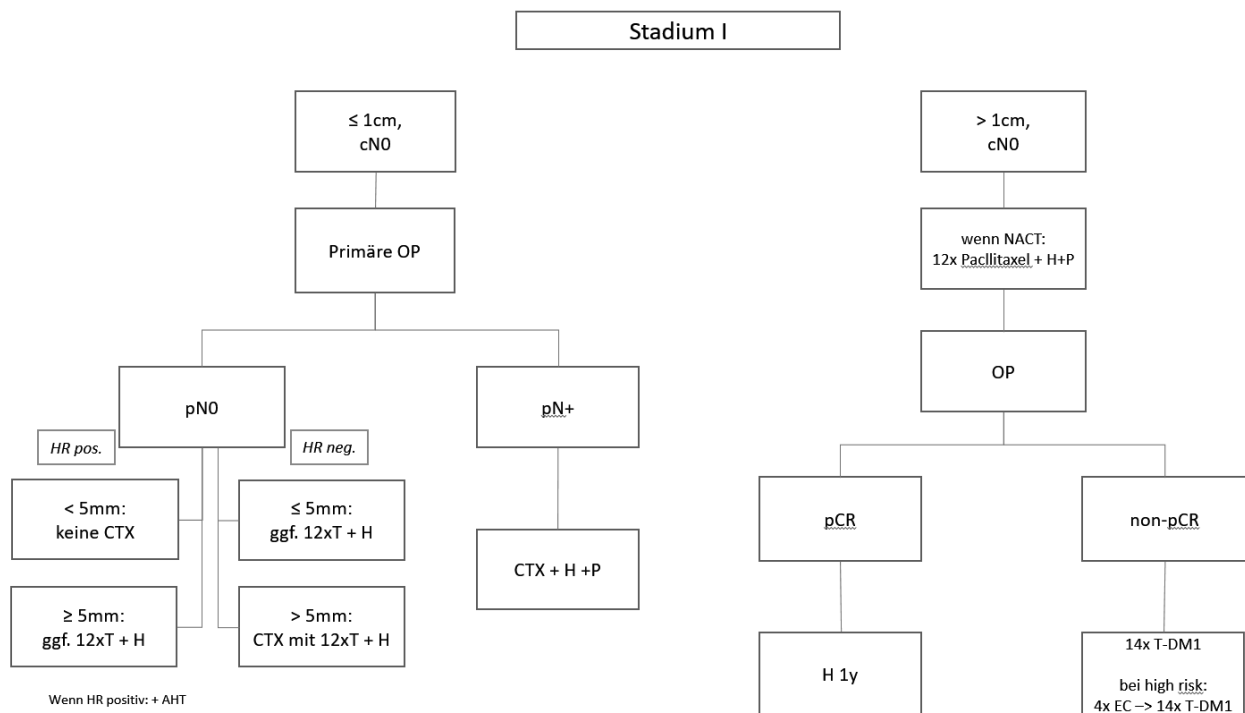
Zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie:

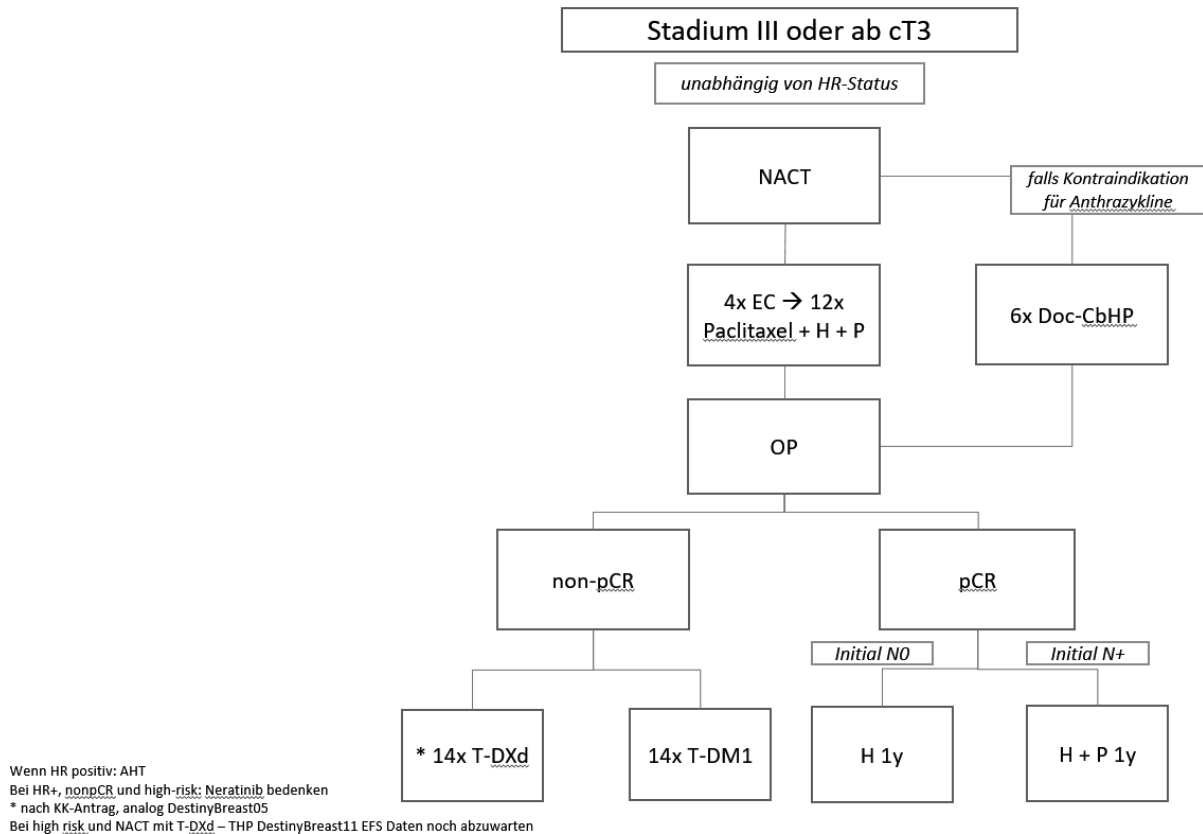
**Abemaciclib adjuvant ab cN2 oder cN1 mit G3
oder ≥ 5 cm**

**Ribociclib adjuvant ab N+ oder ab T3 oder ab T2
mit G3 oder G2 mit hohem genomischem Risiko
oder Ki67 ab 20%**

**Olaparib adjuvant ab CPS-EG Score ab 3 (nach
neoadjuvanter Chemotherapie) oder N2 nach
adjuvanter Chemotherapie**

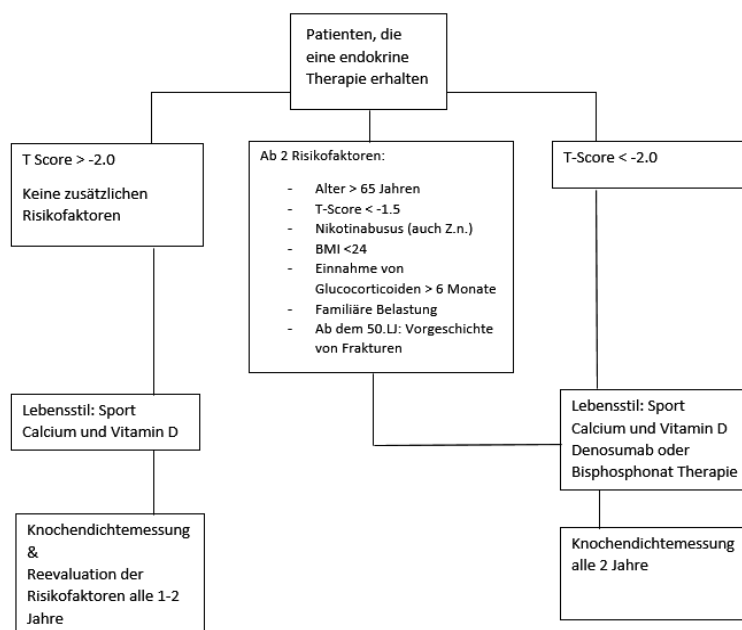
C. Neoadjuvante, adjuvante und post-neoadjuvante Therapiewahl bei frühem HER2 positivem Mammakarzinom, KEM-Algorithmus (Zulassungsstatus beachten)





5.6 Osteo-Onkologische oder Osteoprotektive Therapie in der adjuvanten Situation bei Mammakarzinom

- Die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten führt zu einer Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität um ca 3% bei postmenopausalen Patientinnen unabhängig von der Tumorbilogie.
- Die adjuvante Gabe von Denosumab (60 mg) führt bei postmenopausalen Patientinnen unter AI zu einer Verbesserung des DFS um ca 4% und einer Senkung der Frakturrate um ca. 15%.
- Klinischer Algorithmus zum Management Knochengesundheit unter Tumorthherapie (analog ESMO-Guidelines, in Anlehnung an Hadji et al. J Bone Oncol. 53 (2025)); DXA Scan zur Messung der Knochendichte:



CAVE: off Label Use der Bisphosphonate und Denosumab

- Bisphosphonate adjuvant sind für die vorgenannte Off-Label-Indikation nun verordnungs- und erstattungsfähig
→ Clodronat p.o. 1600 mg/d; Zolendronat i.v. 4 mg alle 6 Monate für 3 Jahre; Ibandronat p.o. 50 mg/d; Pamidronat p.o. für max. 5 Jahre (in Deutschland oral nicht verfügbar)
- Denosumab 60mg s.c. alle 6 Monate für 3 Jahre (CAVE: Kostenübernahme)

bei Osteopenie/Osteoporose

- ggf. je nach T-Score bzw. Risikofaktor-Status Denosumab oder Bisphosphonate möglich (siehe auch KEM-Standards der systemischen Therapie/ Supportiva oder Empfehlungen der DVO beachten)
→ z.B.:
 - Denosumab mit 60mg s.c. 2x/Jahr
 - Ibandronat mit 3mg i.v. alle 3 Mon. oder 150mg p.o. 1x/Mon, Zoledronat mit 5 mg i.v. 1x/Jahr
 - Risedronat mit 75 mg d1, 2 q4w p.o.
 - Alendronat mit 70 mg 1x/Wo. p.o.
 - Bei sehr hohem Frakturrisiko Osteoanabolika (z.B. Romosozumab)

Cave: Verminderung der Knochendichte und erhöhte Frakturrate nach „Denosumab Discontinuation“

Es zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab gegenüber Placebo (60% versus 38.7%; $p = 0.04$; Cummings et al, J Bone Miner Res 2017). Zur Minimierung dieser paradoxen Knochendichteabnahme sollten die Patienten nach der Denosumabtherapie noch 1-2 Zyklen Bisphosphonate /Zometa erhalten. Aktuell gibt es noch keine einheitliche Empfehlung und Länge der ausschleichenden Therapie.

Wenn die Therapie mit Denosumab bereits gestartet wurde, sollte die Verschiebung der Gabe vermieden werden, weil es Hinweise gibt, dass die Abnahme der Knochendichte schon 7-8 Monate nach der letzten Denosumab-Gabe festgestellt werden kann.

Vor Therapiebeginn mit Denosumab oder Bisphosphonaten (in M0 und M1)

- Spiegelkontrolle von Vitamin D₃ (25-OHD) und Calcium
- Rat zu calciumreicher Ernährung (Aufnahme von 1000-1200mg Calcium über die Nahrung, ggf. Substitution von 500-1000mg p.o./Tag)
- ggf. Substitution von Vitamin D (Vitamin D >20 ng/ml) z.B. mit 1000 bis 2000 IE Vit. D₃
- Vitamin K Substitution:
→ laut aktueller Studienlage: langfristig keine Verbesserung der Knochenmineraldichte, keine signifikante Reduktion des Risikos von bspw. Wirbelkörperbrüchen
- Niereninsuffizienz ist keine absolute KI für die Gabe von Denosumab. Kreatininkontrolle. Bisphosphonate sind bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) kontraindiziert.

6. Strahlentherapie

6.1 Grundsätze

- Indikationsstellung/Planung im Rahmen der interdisziplinären prä- (z.B. bei geplanter/möglicher Teilbrustbestrahlung (APBI) bzw. RE-APBI beim ipsilateralen Lokalrezidiv oder komplexer Planung beim lokoregionär fortgeschrittenen Mammakarzinom) bzw. postoperativen Mamma-Konferenz
- Sequenz der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie:

- Beginn nach Abschluss der Wundheilung (i. d. R. 4-8 Wochen nach OP) bzw. 2-4 Wochen nach adjuvanter Chemotherapie (1-2 Wochen notwendige Vorbereitungszeit logistisch berücksichtigen).
- Sequenz abhängig von systemischer Therapie. Bisher keine klare Evidenz für die Überlegenheit einer spezifischen Sequenz aber i.d.R.:
 - sequentielle Radiatio nach Chemotherapie (2-4 Wochen nach adjuvanter Chemotherapie)
 - simultane adjuvante Radiatio der Brust oder Thoraxwand möglich bei:
 - endokriner Therapie (Tamoxifen, AI, GnRH-Analoga)
 - Antikörpertherapie (Trastuzumab, Pertuzumab, TDM-1, (T-DXd)) (CAVE: bei Mitbehandlung der parasternalen LAW, wegen Summation der kardialen Toxizität, Berücksichtigung der Herzdosis und Anwendung von Techniken zur Herzschonung (insbesondere Deep Inspiration Breath Hold bei linksseitiger Tumorrage)
 - Immuncheckpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab) (CAVE: erhöhtes Risiko für Pneumonitis, engmaschige Kontrolle der Lungenfunktion mit Diffusion-Parameter, z.B. bei Beginn und Ende RT sowie bei der ersten Nachsorge)
 - keine simultane adjuvante Radiatio der Brust oder Thoraxwand empfohlen bei:
 - CDK 4/6-Inhibitoren (Beginn erst nach Ende der adjuvanten Radiatio empfohlen, weil frühe Zyklus-Inhibition von CDK 4/6 Inhibitoren kann „gegen“ Radiatio in der M-Phase des Zyklus wirken und den Effekt der Radiatio reduzieren)
 - PARP-Inhibitoren (hohes Risiko für NW)
- Aufklärung:
 - Ablauf: Vorstellung Strahlentherapie mit ausführlichem fachärztlichem Aufklärungsgespräch, Bestrahlungsplanung, werktägliche Bestrahlungssitzungen, Hautpflege. Die Dauer ist abhängig vom individuellen Therapiekonzept:
 - ca. 1 Woche: akzelerierte Teilbrustbestrahlung mit Multikatheter-Brachytherapie oder perkutane Ultra- Hypofraktionierung.
 - ca. 3-4 Wochen: Hypofraktionierung (mit oder ohne Boost). Der Boost kann sequentiell oder simultan-integriert (SIB) geplant werden.
 - individuelles Therapiekonzept abhängig von Alter, Vorbehandlung, Lymphknotenbefall, Tumorsitz, Dosisverteilung im individuellen Rechnerplan, Präferenzen der Patientin
 - Nebenwirkungen und Risiken: u.a. Fatigue, Radiodermatitis, Fibrose/ Brustschmerzen, Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses, Pneumonitis; ggf. kardiale (Spät-) Toxizität, Schluckbeschwerden, Abschwächung der Schilddrüsenfunktion (bei Mitbestrahlung der supraklavikulären LAW), Lymphödem im Arm (bei Mitbestrahlung der LAW, insbesondere bei vorangegangener Axilladisektion).
 - Information über Nutzung oder Nicht-Nutzung der notwendigen Techniken zur optimalen Schonung des Herzens bei linksseitigem Brustkrebs (z.B. Oberflächen-geführte Radiotherapie in tiefer Inspiration mit Atemanhalt).

Individuelle Beratung bzgl. der Daten-/ Empfehlungslage hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der individuellen Patientenpräferenz.

6.2 Therapiekonzepte / Fraktionierung

Die adjuvante Bestrahlung der operierten Brust stellt den Therapiestandard nach brusterhaltender Operation dar. Die hypofraktionierte Radiotherapie der Brust ist Standard für alle Situationen, d.h. bei Z.n. brusterhaltender Operation mit oder ohne Lymphknotenbefall. Die Boostbestrahlung sollte risikoadaptiert erfolgen.

In niedrig Risiko Situationen, ohne Lymphknotenbefall, kann auch eine ultra-hypofraktionierte Bestrahlung der Brust erfolgen. Langzeitdaten zur stark hypofraktionierten Radiotherapie (FAST, FAST FORWARD)

mit 10 Jahren Nachbeobachtung sind bereits publiziert worden. Toxizitäten und Effektivität sind im Vergleich zu der moderaten Hypofraktionierung gleichwertig.

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert einer Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit low risk-Faktoren untersucht. Gleichzeitige Nicht-Unterlegenheit bzgl. der Lokalrezidivraten und der Toxizitätsraten/Kosmetik wurden insbesondere für die Teilbrust-Radiatio mittels interstitieller Multikatheter-Brachytherapie und perkutaner Radiotherapie (IMPORT-LOW und Florence-Studie) gezeigt. Teilbrustbestrahlung intraoperativ (mittels 50Kv-Intrabeam oder Elektronen, TARGIT-A, ELIOT) wiesen die Studien höhere Lokalrezidivraten auf.

Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<5 Jahre) und einem kleinen (pTis/ pT1), nodal-negativen (pN0), Hormonrezeptor positiven, HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden (LOE 1a, Empfehlungsgrad A). Umgekehrt kann auch in solchen klinischen Situation - nach individueller Beratung und entsprechender Patientenpräferenz – auf die endokrine adjuvante Therapie bei Durchführung einer APBI ggf. verzichtet werden (EUROPA Trial).

- Die adjuvante Bestrahlung nach Mastektomie ist nur indiziert, wenn eine hoch Risiko Situation vorliegt (pT3-4, pN2). Bei pN1a (1-3 befallene LK) und kompletter Axilladisektion (mindestens 8 LK) kann auf die PMRT verzichtet werden (SUPREMO Trial). Bei mastektomierten Patientinnen, wenn der Lymphabfluss bestrahlt werden sollte, sollte auch die Thoraxwand miteinbezogen werden.
- **Bestrahlung der Mamma als postoperative adjuvante Radiotherapie**
 - Hypofraktionierung: 16 x 2,5Gy / 2,66Gy / Woche bis 40Gy/ 42,56Gy - (entspricht 16 Bestrahlungen) ist der aktuelle Standard, unabhängig von der Boost-Indikation. Bei Notwendigkeit einer Mitbestrahlung der LAW ebenfalls Hypofraktionierung bevorzugen
 - Ultra- Hypofraktionierung: 5 x 5,2Gy bis 26Gy, kann bei ausgewählten Patientinnen (>50 LJ., pTis-2, pN0) angewandt werden. Langzeitdaten (10 Jahre) der FAST-Forward Studie liegen vor.
- **Dosisaufsättigung im ehemaligen Tumorbett („Boost“):** bei invasiven Karzinomen Verbesserung der lokalen Kontrollraten ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben; abnehmender Effekt mit zunehmendem Alter, daher Verzicht bei postmenopausalen Patientinnen mit günstigen Prognosefaktoren (T1, G1-2, ER/PR positiv, HER2-neg., R0).
- Bei DCIS i.d.R. kein Boost , jedoch bei Patientinnen mit ungünstigen Faktoren (< 50J oder ≥ 50J und mind. 1 von den folgenden Risikofaktoren: Symptomatik, palpabler Tumor, multifokale Erkrankung, Tumor ≥ 1,5 cm, intermediate oder high nuclear grade, zentrale Nekrose, Komedo-Typ) kann unter Berücksichtigung höherer Spättoxizität ein Boost erwogen werden.
 - perkutan:
 - Mittlerweile KEM Standard SIB auch bei moderat hypofraktionierter Strahlentherapie 16 x 3 Gy bis 48 Gy, gemäß Daten der HYPOSIB-Studie aus Deutschland: parallel zur hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung, tägliche Applikation von 3 Gy im ehemaligen Tumorbett (Summendosis im Tumorbett 48 Gy). Alternativ 15x2,67Gy/ 40,05Gy und SIB 15x 3,2Gy/48Gy analog IMPORT-HIGH.
 - sequenziell: 5 x 2 Gy / Woche bis 10-16 Gy (entspricht zusätzlichen (5-8 Bestrahlungen)
 - intraoperativ: mittels IORT (50 kV-Photonen) oder IOERT (Elektronen)
 - interstitiell/intrakavitär: Einlage von Bestrahlungskathetern oder Ballon/Hybrid Systemen und Applikation von 1-5 Fraktionen im Afterloading-Verfahren.

- **Teilbrustbestrahlung:** bei Niedrig-Risiko-Konstellation NST (≥ 50 . Lj., pT1 bzw. pT2 (≤ 3 cm), unifokal und unizentrisch, nicht lobulär, R0 (≥ 2 mm), pN0, V0, L0, ER/PR pos., HER2-neg.)
 - Multikatheter-Brachytherapie (GEC-ESTRO Trial 8 x 4 Gy bzw. 7 x 4,3 Gy über eine Woche)
 - Perkutan: 15 x 2,67 Gy (IMPORT-LOW) oder 5 x 6 Gy über zwei Wochen (Florence Trial) oder 5x 5,2Gy (EUROPA Trial, Patientinnen >70 J)
 - Cave: gute Vorbereitung notwendig, Clip-Markierung des Tumorbetts, ausführliche Aufklärung der Patientin über die Daten- und Empfehlungslage
- **Bestrahlung der Thoraxwand nach Ablatio / Mastektomie**
 - Standard: Hypofraktionierung: 40,05Gy-42,56 Gy in 15-16 Fraktionen über 3 Wochen, auch nach Rekonstruktion der Brust
- **Bestrahlung der supraklavikulären / axillären / A. Mammaria interna Lymphabflußwege (=LAW)**
 - Standard: Hypofraktionierung: 40,05Gy/42,56 Gy in 15-16 Fraktionen über 3 Wochen

6.3 Indikationsstellung

- Die Indikation zur Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie sollte sich bei cN2 (≥ 4 LK pathologisch) am prätherapeutischen Tumorstadium orientieren. Bei cN1 (1-3LK pathologisch, histologisch gesichert) und pCR (d.h. ypN0) kann auf die Bestrahlung des Lymphabflusses verzichtet werden (NSABP-B51-Studie). Insbesondere für Patientinnen mit Risikofaktoren (junges Alter, Resttumor in der Brust, T3-Stadium, medialer Tumorsitz) sollte die Radiotherapie wie bisher individuell diskutiert werden.
 - **Mamma:**
 - invasives Karzinom nach brusterhaltender Operation (Reduktion der Lokalrezidivrate und Verlängerung der Überlebenszeiten)
 - DCIS nach brusterhaltender Operation (Reduktion der Lokalrezidivrate um bis zu 50%), bei niedrigem Risiko ist der Benefit für die Pat. allerdings gering
 - **Thoraxwand:**
 - invasives Karzinom nach Mastektomie / Ablatio bei Risikofaktoren: (Reduktion der lokoregionären Rezidivrate und Verlängerung der Überlebenszeiten)
 - pN2a (> 3 befallene axilläre Lymphknoten)
 - R1/2-Situation ohne Möglichkeit der Nachresektion
 - Bei pT3 pN0 oder pT1-2 pN1, Radiatio bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren erwägen.
 - **Risikofaktoren:**
 - ◆ Alter < 50 . Lj.
 - ◆ Zentraler oder medialer Tumorsitz
 - ◆ Hohe axilläre Lymphknotenlast
 - ◆ ER/PR negativ
 - ◆ L1, V1, R1
 - ◆ > 2 cm
 - ◆ TNBC
 - ◆ HER2 positiv
 - ◆ G3
 - **Lymphabflußwege:**
 - **Supra-/infraklavikulär (Level III-IV):**
 - > 3 befallene axilläre Lymphknoten oder bei Befall im Level III
 - 1-3 befallene axilläre Lymphknoten (nur in Zusammenhang mit einer high risk Tumorbilogie) bei
 - ◆ zentralem/medialem Sitz und G2-3 oder ER/PR negativ

- ◆ prämenopausal und G2-3 oder ER/PR negativ
 - pN0/pNmi bei prämenopausal und G2-3 und ER/PR negativ und zentralem/medialem Sitz kann erwogen werden
- **Axillär (Levell+II):**
 - axilläre Tumorresiduen
 - eindeutiger klinischer Befall bei nicht erfolgter oder inkompletter Axilladisektion
 - Bei 1-2 positiven SN, klinisch unauffälliger Axilla und Verzicht auf Axilladisektion entweder gezielte Radiatio der Lymphabflusswege Level I-III (AMAROS-Studie) oder tangentielle Radiotherapie der Mamma (ACOSOG Z0011-Studie; Erfassung Level I/II bis 5 mm kaudal der V. axillaris)
 - (Kapseldurchbruch / extrakapsuläre Tumoraussaat stellen bei erfolgter Axilladisektion keine Indikation zur Boost RT der axillären LK dar) (LOE 2b, Empfehlungsgrad A/0)
- **Mammaria interna-Lymphabflusswege:**
 - Bei nachgewiesenem oder bildgebendem Verdacht auf Befall
 - > 3 befallene axilläre Lymphknoten und G2-3 oder ER/PR negativ
 - 1-3 befallene axilläre Lymphknoten bei
 - medialem/zentralem Sitz und ER/PR negativ oder G2-3
 - prämenopausal und G2-3 oder ER/PR negativ
 - pN0/pNmi bei prämenopausal und G2-3 und ER/PR negativ und zentralem/medialem Sitz kann erwogen werden
 - Berücksichtigung der Herzdosis und Anwendung von Techniken zur Herzschonung (insbesondere Deep Inspiration Breath Hold bei linksseitiger Tumorrage und/oder simultaner anti-HER-2 Therapie)
- **Lokoregionäre Rezidive**
 - In-Brust-Rezidiv nach Vorbestrahlung:
 - In selektionierten Einzelfällen kann eine Re-BET mit Re-Bestrahlung im Sinne Teilbrust-re-RT erwogen werden: perkutane hyperfraktionierte Radiotherapie (RTOG 1014 oder äquivalente BED), interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, IORT
 - Thoraxwandrezidiv nach Vorbestrahlung:
 - Evaluation einer Re-Radiotherapie der Thoraxwand +/- Hyperthermie (insbesondere bei R1/2-Situation)
 - Supraklavikuläre/axilläre Lymphknotenrezidive:
 - Radiotherapie der Lymphabflusswege (sofern keine Vorbestrahlung der Lymphabflusswege) (CAVE: kumulative Dosis am Plexus brachialis)

6.4 Radiatio beim metastasierten Mammakarzinom

- Oligometastasierung: Im Rahmen oligometastasierter Erkrankungen (1-5 Metastasen in 1-2 Organsystemen), kann je nach Situation und der Prognoseeinschätzung über den Einsatz einer lokal ablativen Radiotherapie interdisziplinär diskutiert werden.
- Palliativsituation: Einzel- und Gesamtdosis, Feldgröße und -lokalisierung sind individuell anzupassen (je schlechter AZ und Prognose, umso eher Hypofraktionierung mit kurzer Behandlungszeit). Typische palliative Fraktionierungsschemata: 5 x 3 Gy bis 30-45 Gy, 5x 4 Gy bis 20 Gy (ggf mit SIB 5Gy/25Gy), 1 x 8 Gy (letzteres ggf. in palliativer Situation bei umschriebener schmerzhafter ossärer Manifestation, nicht bei Myelonkompression oder Frakturgefahr, Rate an Re-Bestrahlung höher als mit moderat hypofraktionierten Schemata)
- Radiatio-Kombination mit anderen targeted therapies: generell Summation in der Toxizität mit der Radiatio berücksichtigen ggf. Systemtherapie kurz pausieren (CAVE: Halbwertszeiten beachten)
- Bei symptomatischen ossären Metastasen mit:

- Frakturgefährdung
- drohender Rückenmarks- / Nervenkompression (WS)
- lokalisierten Schmerzen
- Bei Weichteilmetastasen mit:
 - drohender Kompression (z. B. Einflusstauung)
 - therapierefraktären Schmerzen
 - anders nicht beherrschbarer lokaler Problematik (z. B. auch lokal fortgeschrittener, nicht operabler Primärtumor mit fehlendem Ansprechen auf systemische Therapie)
- Blutungen
- ZNS-Metastasen:
 - Oligometastasierung:
 - stereotaktische Radiatio bevorzugen (bessere Neurokognition, kein Überlebensnachteil)
 - Postoperative Situation (Oligometastasierung): stereotaktische Bestrahlung des Tumorbetts (Sicherheitssaum beachten, geringere neurokognitive Defizite als nach Ganzhirnbestrahlung).
 - polytope Hirnmetastasierung:
 - Ganzhirnbestrahlung (ggf. Hippocampusschonung plus Memantin, ggf. mit simultan integriertem Boost auf die makroskopischen Metastasen)
 - CAVE: bei Her2 positivem Mammakarzinom und asymptomatischen Patientinnen, Systemtherapie mit T-DXd vorher diskutieren
 - Meningeosis carcinomatosa: Ganzhirnbestrahlung (bis HWK2), lokale spinale Radiotherapie bei Symptomatik, ggs. intrathekale Chemotherapie
 - CAVE: interdisziplinäre Behandlung erwägen, möglichst Besprechung des Falles in einem NeurotukoBoard (Neuroonkologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie involvieren)

7. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

7.1 Allgemeine Grundsätze der Behandlung

Bisher ist die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in den wenigsten Fällen als kurabel anzusehen, es werden aber erstaunliche Verläufe mit Langzeitüberleben durch die multimodalen Therapiekonzepte erreicht. Daher ist das Therapieziel die Tumor- und Symptomkontrolle bei bestmöglicher Lebensqualität. Die Therapieziele sollten immer patientenorientiert und individualisiert definiert werden und im Krankheitsverlauf regelmäßig überprüft und ggfs. adaptiert werden.

- Kernpunkte des Therapiekonzeptes sind:
 - Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit
 - Die Verlängerung des Gesamtüberlebens
 - Erhalt der Lebensqualität

Dieses erfolgt durch Einbeziehung eines multidisziplinären Teams (Psychoonkologie, Schmerztherapeuten, integrative Onkologie, BCN etc.) und die frühe Integration der Palliativmedizin in das Behandlungskonzept.

- Eine erneute Biopsie der Metastase zur Klärung der Dignität und zur Bestimmung der aktuellen Tumorbilologie sollte angestrebt werden.
- Zeitgerechter Einsatz einer Next Generation Sequencing Analyse (NGS) bei fehlendem Ansprechen in further line nach Ausschöpfung der Standardtherapie.

- BRCA-Testung indizieren bei TNBC und HR pos. metastasierten Patientinnen, sofern die Testung in der kurativen Erkrankungssituation noch nicht indiziert wurde.
- Therapie im Rahmen von Studien favorisieren.

7.2 Therapiemodalitäten

Grundsätzlich ist in der metastasierten Situation die Systemtherapie vorrangig, was jedoch lokale Therapien nicht ausschließt.

Insbesondere bei solitären Metastasen können durch zusätzliche lokale Maßnahmen (z.B. operative Resektion, Thermoablation, stereotaktische Radiatio oder Cyberknife) z.T. sehr lange Remissionszeiten erzielt werden.

Vor allem junge Patienten, solitär ossär metastasierte und Hormonrezeptor- bzw. HER2-positive Patienten profitierten in Subgruppenanalysen.

Ossäre Metastasen

- Palliative Radiatio bei ossären Metastasen mit Schmerzsymptomatik, Frakturgefahr, spinaler Kompression und/oder malignitätsbedingter Hyperkalzämie
- Orthopädische/ neurochirurgische Mitbeurteilung bei Frakturen oder Instabilität
- Maligne Hyperkalziämie:
 - Flüssigkeitssubstitution (NaCl 0,9%) und forcierte Diurese mit Schleifendiuretika
 - Biphosphonate (z.B. Zoledronat 4mg i.v., Wirksamkeit nach 2-4 Tagen), oder Denosumab als off label use bei GFR <30 ml/min (da hierbei KI für Zoledronat)
 - Glucocorticoide (Hydrocortison 200-300mg/Tag über 3-5 Tage in 2-3 Dosen)
 - Calcitonin 100 IE s.c., Wiederholung nach 6 Stunden nach Bedarf
- Bisphosphonate (z.B. Zometa q12w oder q4w) / Denosumab 120 mg q4w. Zahnarztstatus und Nierenparameter bei Bisphosphonaten/Denosumab generell beachten. Bei dringlicher Bisphosphonate/Denosumab-Indikation sollte die ausstehende Zahnarztuntersuchung die Therapie nicht verzögern. Empfohlen mit Calcium 1200-1500 mg und Vit. D 400-800 IE p.d.
- Siehe auch Kapitel der Systemtherapie-KEM

Lungenmetastasen und maligner Pleuraerguss

- Operative Therapie z.B. VATS nur zur histologischen Sicherung
- Einlage einer Pleuradrainage bei Pleurametastasierung mit rezidivierender Ergußbildung ggf. VATS und Talkum-Pleurodes

Haut- und Weichteilmetastasierung

- Elektrochemotherapie (ECT): bei Hautmetastasen und fehlendem Ansprechen auf die Systemtherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und Symptomkontrolle (z.B. Pruritus, Spannungsgefühl, Schmerzen): 15mg/m² Bleomycin i.v. vor Start der ECT, als Alternative kann bei Elektrochemotherapie auch Cisplatin angewendet werden.
- Resektion von Weichteilmetastasen mit Schmerzen und/oder Exulzeration und fehlendem Ansprechen auf die Systemtherapie anschließend Radiatio erwägen besonders bei Paresen, Plexusinfiltration oder Rückenmarkskompression

Hepatische Metastasierung

- Bei Lebermetastasierung und systemisch stark vorbehandelten Patientinnen kommen auch regionale Therapien wie regionale Chemotherapie (z.B. TACE = transarterielle Chemo-embolisation, RITA= radiofrequenzinduzierte Thermoablation) oder regionale Strahlentherapie (z.B. SIRT = selektive interne Radiotherapie), Cyberknife in Betracht

- Alternativ bei volumenbegrenzten Metastasen kann die interstitielle HDR-Brachytherapie bzw. die stereotaktische Radiatio eingesetzt werden.

Maligner Aszites

- Punktion zur Zytologiegewinnung und Linderung von Spannungs-/Schmerzsymptomatik
- Dauerdrainage bei persistierender Symptomatik

Hirnmetastasierung und Meningiosis carcinomatosa

- Anstieg der Inzidenz verursacht durch effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen und vermehrter Einsatz der MR-Diagnostik, ein generelles Screening bei asymptomatischen Patientinnen wird nicht empfohlen, kann aber nach individueller Risikosituation vor allem bei HER2-pos. Patienten sinnvoll sein.
- Beibehalten des aktuellen Therapieschemas bei Erstdiagnose zerebraler Metastasierung und stattgehabter lokaler Strahlentherapie und bei extrazerebral sicher stabilen Erkrankungssituation
- Die Therapie bei Hirnmetastasen sollte interdisziplinär erfolgen (Neurochirurgie und Strahlentherapie und ggf. Neuroonkologie)
- Liquorgängige Substanzen bevorzugen
- Grundsätzlich sollten folgende Faktoren evaluiert werden: biologisches Alter, Allgemeinzustand, Anzahl/Größe der Hirnmetastasen, bisherige Vorbehandlung, Lokalisation/ Resektabilität der Hirnmetastasen, allg. Lebenserwartung:
 - Bei singulären oder solitären Metastasen ≤ 4 cm ist eine Radiochirurgische Behandlung mit spezialisierten Geräten (z. B. ZAP-X / Cyberknife / Gammaknife etc.) oder neurochirurgische Resektion mit anschließender Tumorbett-bestrahlung indiziert
 - Bei Oligometastasierung (< 4 bis max. 7 Metastasen) sollte einer fraktionierten stereo-taktischen Bestrahlung der Vorzug gegeben werden, es sei denn, eine neurochirurgische Resektion ist aufgrund von Einklemmung und /oder Liquorabflussstörung notfallmäßig oder zur histologischen Sicherung indiziert
 - Eine palliative Ganzhirnbestrahlung sollte aufgrund der postinterventionell größeren neurokognitiven Beeinträchtigung und der fehlenden Verbesserung des Gesamtüberlebens nur bei multiplen Metastasen und nicht möglicher stereotaktischer Bestrahlung durchgeführt werden
- Glucocorticoide bei Symptomen und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason beste Evidenz z. B.: 16 mg i.v. 1-0-0 mit schrittweiser Reduktion von 4 mg alle 3 Tage)
- Einsatz vom Levetiracetam z.B. 750 mg 2x1 p.o. bei Z.n. Krampfanfall
- Meningeosis carcinomatosa ggf. intrathekale Chemotherapie nach Einzelfallentscheidung mit MTX 10-15 mg 2-3x/Woche (+/- Folsäure-Rescue)

Wahl der systemischen Therapie bei M1 abhängig von:

- Vortherapie beachten (auch adjuvant; z.B. kumulative Kardiotoxizität/ Kreuzresistenz), Tumorbiologie und ggf. Nachweis Rezeptor-Switch bei erneuter Histologie-Gewinnung aus Metastase bedenken
- Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Medikation, generelle Lebenserwartung
- Individuelle Präferenz (Nebenwirkungsprofil)
- Verfügbarkeit neuer Substanzen (Therapie in Studien anbieten)
- bei Hormonrezeptor-Positivität sollte die endokrine Therapie einer Chemotherapie vorgezogen werden, ggfs. Kombination mit zielgerichteten Therapiesubstanzen
- Kombinationstherapie oder Monotherapie +/- zielgerichtete Therapie bei HR negativen Mammakarzinom

Durchführung:

- nach Protokoll (siehe KEM Standards der Systemtherapie)

- Therapiedauer an die Therapieziele adaptieren und regelmäßige Kontrolle des therapeutischen Index.
- Klinik, Symptome, AZ.
- Staginguntersuchungen inkl. Tumormarkerkontrolle CA 15-3 unter Chemotherapie alle 9-12 Wochen und unter endokriner Therapie alle 3 Monate (oder entsprechend Studienprotokoll). Staging mittels CT Thorax, Abdomen, Becken oder ggf. MRT oder ggf. PET CT. Bei palliativer endokriner Therapie und langer Remission können die Stagingintervalle auch individualisiert vergrößert werden. In diesem Fall kann der Anstieg des Tumormarkers (falls sensibel) und die Klinik für die Veranlassung von Staging Untersuchung ausreichend sein.

Therapie bei HER2neu- Überexpression

- Trastuzumab/ Pertuzumab in Kombination mit 4-6x Docetaxel q3w oder 12-18x Paclitaxel q1w als Erstlinien Therapie, T-DXd zugelassen nach mindestens einer anti-Her2neu Vortherapie oder als firstline nach Trastuzumab/ Pertuzumab (neo-)adjuvant wenn TFI < 6-12 Monaten. T-DXd in Kombination mit Pertuzumab first line zeigte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Standardtherapie (DESTINY-09 Studie, EMA nicht zugelassen, ggf. KK-Antrag).
- Effektivität vom T-DXd auch bei Hirnmetastasen
- Erhaltungstherapie:
Positive Daten aus der HER2Climb 05- Studie zur Erhaltungstherapie mit Tucatinib, Trastuzumab und Pertuzumab nach Standardchemo- und Antikörpertherapie (CAVE: Keine Zulassung, KK-Antrag).
- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine bei Vorbehandlung mit mindestens 2 anti-HER2neu gerichteten Therapielinien. Effektivität von Tucatinib bei Hirnmetastasen nachgewiesen.
- Neratinib + Capecitabine als weitere Therapielinie nach T-DM1 (Cave: off-label, FDA Zulassung liegt vor)
- Anti-HER2 gerichtete Therapie mit Chemotherapie kombiniert, z. B. Taxane, Capecitabin, Vinorelbin, Platin oder mit endokriner Therapie
- Capecitabine +Trastuzumab/Lapatinib als weitere Therapielinie
- Fixkombination Trastuzumab + Pertuzumab (Phesgo®) als Subkutanspritze alle 3 Wochen
- Studieneinschluss erwägen

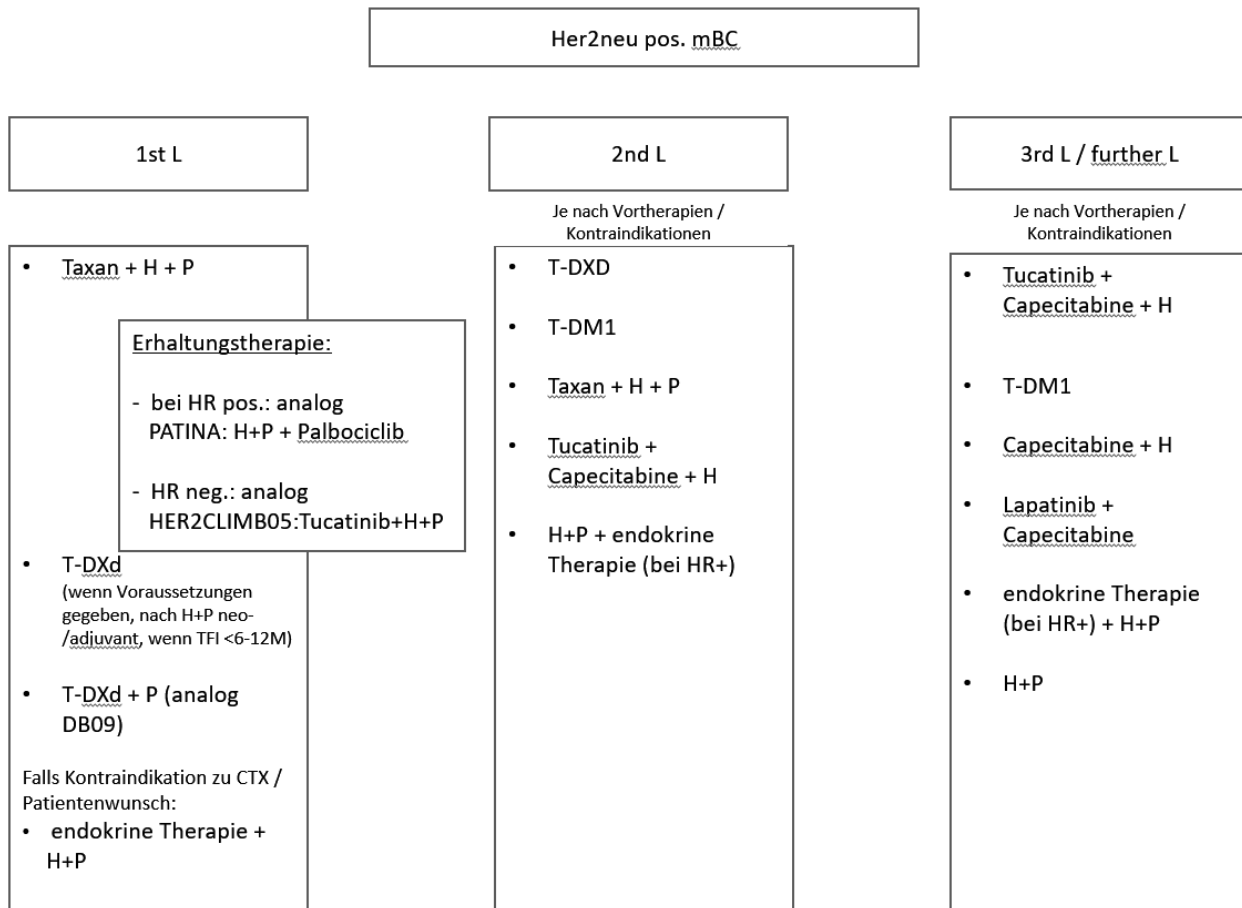
Therapie bei HER2neu-Überexpression und HR positiv

- Erhaltungstherapie:
- Die Hinzunahme von Palbociclib zu der endokrinen Therapie und Trastuzumab + Pertuzumab nach 6-8 Zyklen Induktionschemo- und Antikörpertherapie zeigte deutliche Verbesserung von PFS in der first line Situation (PATINA Studie, CAVE: keine Zulassung, KK-Antrag). Wenn nicht möglich: alleinige Antihormonelle Erhaltungstherapie in Abhängigkeit des Menopausenstatus + Trastuzumab / Pertuzumab im Rahmen der first line Behandlung nach Taxantherapie
- Endokrine Therapie in Kombination mit Trastuzumab oder Lapatinib möglich bei Chemotherapie-unverträglichkeit oder als Erhaltungstherapie nach Absetzen der Chemotherapie bei triple positivem Karzinom
- Antihormonelle Therapie in Abhängigkeit des Menopausenstatus + Lapatinib oder Trastuzumab oder deren Kombination
- Lapatinib bei Trastuzumab-Resistenz z.B.: beginnend in Kombination mit Capecitabin, antihormoneller Therapie oder Trastuzumab. Ggf. Wechsel auf Chemotherapie und anti-HER2neu gerichtete Therapie

HER2neu-low und ultra low

Trastuzumab-Deruxtecan: Im Rahmen der DB04 Studie zeigte sich eine deutliche Verbesserung des PFS und OS bei HER2 low, HR pos. und HR neg. metastasiertem Mammakarzinom mit mindestens 1 Chemotherapie im metastasierten Setting. Auch bei Her2 low und ultra low HR positiven Patientinnen, die keine Chemotherapie im metastasierten Setting bekommen haben und nur endokrin vorbehandelt wurden, zeigte Trastuzumab deruxtecan eine Verbesserung von PFS Eine erneute histologische Testung an Tumormaterial ist nicht nötig, falls eine HER2 low oder ultra low Situation schon in der Anamnese vorliegt. Toxizität beachten (Pneumonitis/ILD).

Therapiemöglichkeiten bei dem HER2-positivem Mammakarzinom in M1 (Zulassungsstatus beachten):



Therapie bei HR positivem, HER2neu negativem Karzinom:

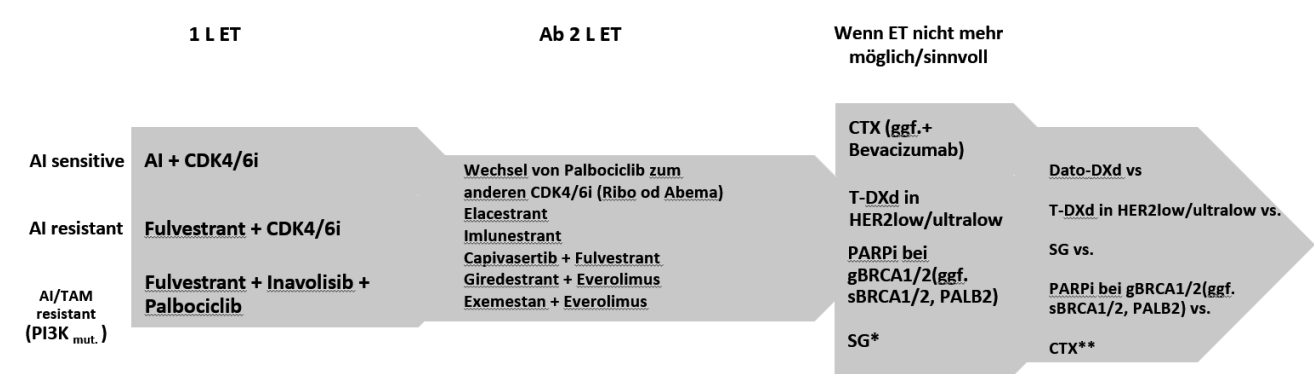
- Aromataseinhibitor (AI) oder Fulvestrant + CDK4/6 Inhibitor je nach Vortherapie, vorhandener endokriner Resistenz und Ausmaß der Metastasierung. Bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit GnRHa. Abemaciclib kann mit Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen verabreicht werden, allerdings ist mit einem Thromboserisiko von 4% zu rechnen (daher zurückhaltende Indikation).
- Bisher konnte in allen Subgruppen bei der Anwendung von CDK 4/6 Inhibitoren ein deutlicher PFS-Vorteil (HR ~0,5) nachgewiesen werden, ein signifikanter OS Vorteil zeigte sich für Ribociclib in den Phase 3 Studien. Größter Therapieeffekt bei Einsatz in der ersten Therapielinie. Bisher konnte keine Subgruppe detektiert werden, die nicht von einem CDK 4/6 Inhibitor profitiert bei HR pos. mBC.

- Endokrine Therapie + CDK 4/6 Inhibitor bei Metastasen auch bei hoher Tumorlast und fortgeschrittener viszeraler Metastasierung zu bevorzugen (RIGHT Choice Studie). Ggfs. Chemotherapie bei fehlendem Ansprechen oder Kontraindikation
- AI ggf. in Kombination mit Everolimus (Zulassung nur in Kombination mit Exemestan, Effektivitätsdaten liegen auch vor für die Kombination mit Fulvestrant oder Tamoxifen). Bei prämenopausalen Patientinnen + GnRHa.
- Bei ossärer Metastasierung in Kombination mit Bisphosphonaten (z.B: Zometa i.v. q4w oder q12w) / Denosumab 120mg s.c. q4w.
- Bei Nachweis einer *BRCA1/2* Mutation: PARP Inhibition (Olaparib oder Talazoparib). Zulassung nach anthrazyklin- und taxanhaltiger Chemotherapie (außer Chemotherapie ist aus ärztlicher Sicht kontraindiziert). Bei HR pos Tumoren muss eine endokrine Vorbehandlung stattgefunden haben (außer kontraindiziert).
- Sacituzumab Govitecan: Im Rahmen der TROPiCS-02 Studie zeigte sich ein besseres PFS und OS bei Patienten mit HR pos. HER2 neg metastasiertem Mammakarzinom. Sacituzumab Govitecan ist zugelassen nach Endokrin-basierter Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung.
- Datopotamab deruxitecan: zugelassen nach mindestens einer endokrinen und einer Chemotherapielinie in metastasierter Situation und ist der Standardchemotherapie überlegen. Auch Sacituzumab tirumotecan zeigt bessere Effektivität bei mit endokriner und Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zur Standardchemotherapie (OptiTROP-Breast02 Studie, keine Zulassung).
- Elacestrant: zugelassen als Monotherapie bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem HR+, HER2neu negativen Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen und Männern nach mindestens 1 Linie mit einem CDK 4/6 Inhibitor. Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die Menopause induziert werden (iatrogen z.B. mittels GnRH oder durch Adnexektomie). Voraussetzung ist der Nachweis einer *ESR1* Mutation durch liquid biopsy (EMERALD Studie). Patientinnen mit Ansprechen auf die CDK 4/6 Inhibition ≥ 12 Monate profitierten am meisten von der Therapie mit Elacestrant. Auch Imlunestrant zeigt bessere Effektivität bei *ESR1*-mutierten Tumoren als endokrine Standardtherapie nach mindestens einer endokrinen Therapielinie in M1 (noch keine EMA-Zulassung). Giredestrant-Kombination mit Everolimus ist effektiver als Everolimus mit endokriner Standardtherapie bei *ESR1*mt Patientinnen und in der ITT-Population (evERA-Studie, keine Zulassung).
- Capivasertib mit Fulvestrant nach Progress/Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie bei mindestens einer Alteration im *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Signalweg.
- Bei *PIK3CA*-Mutationsnachweis und endokriner Resistenz (Metastasierung während oder innerhalb eines Jahres nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie): deutliche Verbesserung von PFS durch Hinzunahme von Inavolisib zu Palbociclib+Fulvestrant Kombination in der first line Therapie.
- Bei *PIK3CA*-Mutation Alpelisib Option nur nach KK-Antrag (da Import über internationale Apotheke nötig).
- CDK 4/6 Inhibitor nach CDK 4/6 Inhibitor: nur bei Switch von beiden Partnern (CDK 4/6 Inhibitor und endokriner Partner) zu überlegen (MAINTAIN, postMONARCH Studien), CAVE: Zulassung.
- Weitere neue Substanzen werden im Rahmen von Studien untersucht

Tabelle 8: Übersicht der antihormonellen Therapieoptionen in Abhängigkeit des Menopausenstatus

Prämenopausale Patientin in Abhängigkeit der Vortherapie	Postmenopausale Patientin in Abhängigkeit der Vortherapie
• CDK 4/6 Inhibition + Aromataseinhibitor + GnRHa- Analogon (GnRHa) • CDK 4/6 Inhibition + Fulvestrant + GnRHa- Analogon • Aromataseinhibitor + GnRHa • Tamoxifen • Fulvestrant + GnRHa • Exemestan + GnRHa + Everolimus • Fulvestrant + GnRHa + Everolimus (CAVE Zulassung) • Giredestrant + Everolimus+ GnRHa (CAVE Zulassung) • Elacestrant + GnRHa bei ESR1mt • Imlunestrant + GnRHa bei ESR1mt (CAVE Zulassung) • Bei Alteration in <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Signalweg: Capivasertib + Fulvestrant+ GnRHa • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i>-Mutation: Inavolisib + Fulvestrant + Palbociclib + GnRHa • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i> Mutation (ggf. nach KK-Antrag, über internationale Apotheke): Alpelisib + Fulvestrant + GnRHa • (Effektivitätsdaten zu AI auch vorhanden)	• CDK 4/6 Inhibition + Aromataseinhibitor • CDK 4/6 Inhibition + Fulvestrant • Aromataseinhibitor (ggf. Wechsel der Substanzklasse) • Elacestrant bei ESR1mt • Imlunestrant bei ESR1mt (CAVE Zulassung) • Giredestrant + Everolimus (CAVE Zulassung) • Fulvestrant 2x 250 mg • Exemestan + Everolimus • ggf. Everolimus + Fulvestrant oder Tamoxifen (Cave Zulassung) • Tamoxifen • Bei Alteration in <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Signalweg: Capivasertib + Fulvestrant+ • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i>-Mutation: Inavolisib + Fulvestrant + Palbociclib • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i> Mutation (nach KK-Antrag, über internationale Apotheke): Alpelisib + Fulvestrant (Effektivitätsdaten zu AI auch vorhanden)

Therapiemöglichkeiten bei dem HR-positivem Mammakarzinom in M1 (Zulassungsstatus und Mutationsuntersuchungen bei möglichen zielgerichteten Therapien beachten):



* Sacituzumab govitecan ist zugelassen nach mindestens einer endokrinen Therapie und zwei weiteren systemischen Therapien in M1

** Die Substanz in dieser und weiteren Linien In Abhängigkeit der Vortherapie wählen

Triple negatives Mammakarzinom ohne *BRCA*-Mutationsnachweis

- PD-L1 Expression an der therapierelevanten Metastase bestimmen lassen.
- Die Wahrscheinlichkeit der Positivität variiert von dem untersuchten Tumorgewebe: z.B. Lymphknoten >> Leber.

Wenn PD-L1 positiv (= IC $\geq$ 1% oder CPS $\geq$ 10)

- CPS $\geq$ 10: Pembrolizumab + Chemotherapie: die Zulassung ist unabhängig vom Chemo-Kombinationspartner.
- IC $\geq$ 1%: Firstline mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel
- Hinweis: Sacituzumab govitecan mit Pembrolizumab first line bei PD-L1 positivem Tumor zeigt eine Verbesserung von PFS im Vergleich zur Chemotherapie mit Pembrolizumab (ASCENT 04 Studie, CAVE: keine Zulassung).

Wenn PD-L1 negativ:

- Paclitaxel q1w + Bevacizumab q3w oder Paclitaxel/ Carboplatin
- Capecitabine + Bevacizumab
- Bei metastasiertem, PDL-1 negativem TNBC in first line zeigten sowohl Sacituzumab-Govitecan (ASCENT 03 Studie) als auch Datopotamab Deruxtecan (TROPION BREAST 02 Studie) eine Verbesserung des PFS, bei Datopotamab Deruxtecan zudem des OS (aktuell keine Zulassung für beide Substanzen, KK-Antrag überlegen).
- nabPaclitaxel / Carboplatin zeigte ein besseres PFS im Vergleich zu Gemcitabine / Carboplatin.
- Docetaxel und Carboplatin sind als Monotherapie äquieffektiv bei Patientinnen mit metastasiertem HER2neu negativem Mammakarzinom ohne *BRCA*-Mutation.
- Sacituzumab-Govitecan ist zugelassen bei TNBC nach zwei oder mehr systemischen Therapien, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.
- CAVE: Bei ausgeprägten Nebenwirkungen wie Neutropenie und Diarrhoen → UGT1A1- Testung (Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase A1). Mutationstestung bedenken und ggf. Dosisanpassung. UGT1A1-Mutationen sind auch bei Morbus Meulengracht zu finden. Keine generelle Testung vor Therapiestart nötig
- (Re-Induktion von) Carboplatin mono
- Eribulin

Triple negatives Mammakarzinom mit *BRCA*-Mutationsnachweis – und Nachweis einer *PALB2* Mutation

- Carboplatin als Monotherapie ist bei *BRCA*-mutierten Patientinnen effektiver als Docetaxel als Monotherapie.
- Möglichst frühzeitiger Einsatz von PARP- Inhibition (Olaparib, Talazoparib) anbieten Nur als Monotherapie (auch nicht in Kombination mit AHT, wenn HR positives Mammakarzinom und *BRCA*-Mutationsnachweis)
- Bei germline *PALB2* Mutation oder somatischer *BRCA* 1/2 Mutation: Therapie mit Olaparib nach Krankenkassenantrag möglich (analog Phase II TBCRC 048 Studie).

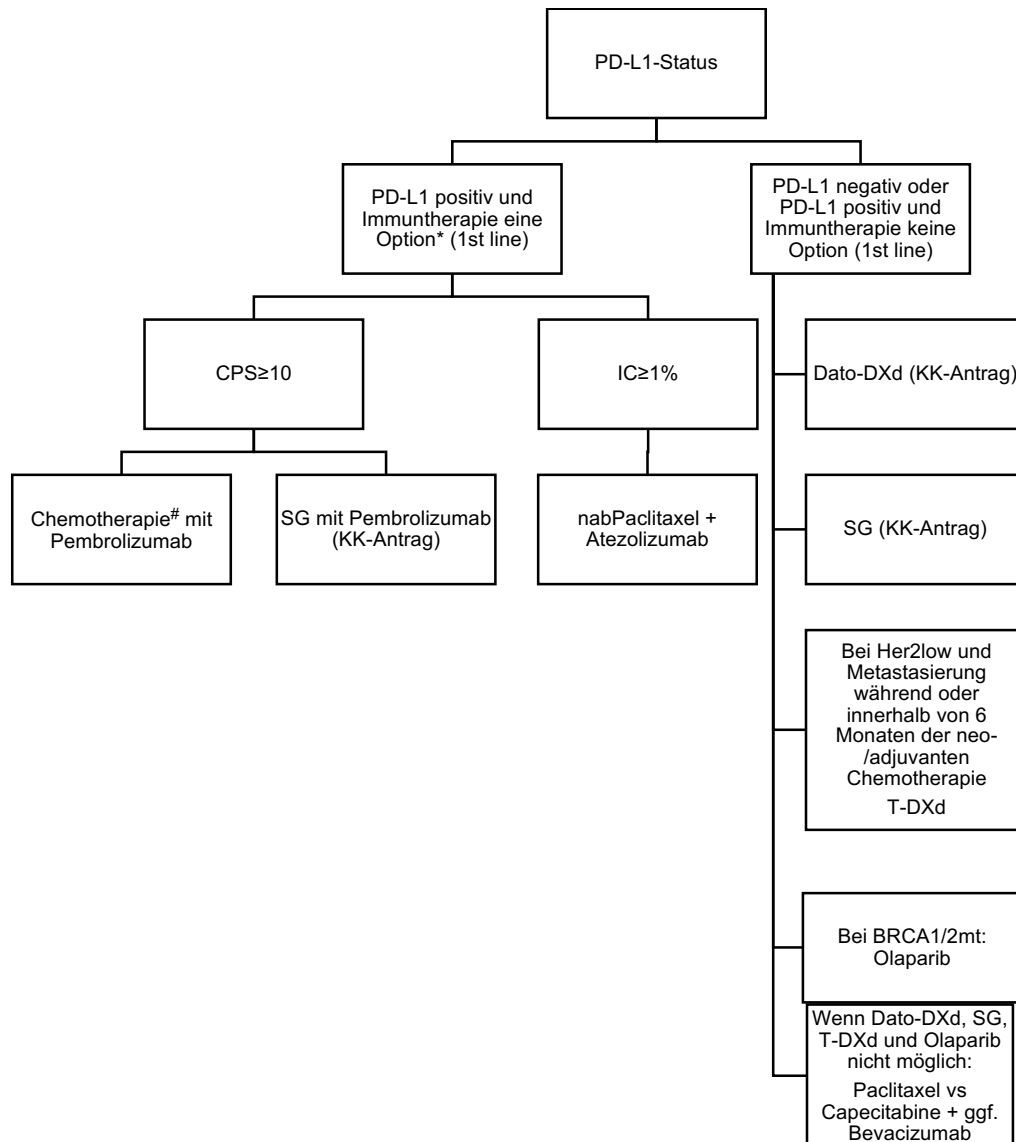
Metronome Chemotherapie

- Konzept: kontinuierliche Gaben geringer Dosen etablierter Chemotherapeutika als Mono- oder Kombinationstherapie. Geeignet sind hierbei insbesondere Substanzen, die oral verabreicht werden. Hauptangriffspunkte sind die Tumor- Angiogenese und -Vaskulogenese
- Indikation: stark vorbehandelte Patientinnen und /oder ältere Patientinnen mit erheblicher Komorbidität

Beispiel-Schemata

- Stark vorbehandelte Patientinnen: Cyclophosphamid 50 mg täglich + Methotrexat 2,5 mg Tag 1 + 4 q1w. Alternativ Cyclophosphamid 50 mg täglich + Etoposid 50 mg 2 x täglich an 2 Tagen/ Woche
- Ältere Patientinnen mit Komorbidität: Vinorelbin 40 mg Tag 1,3,5 q1w + Capecitabine 500 mg 3 x täglich (auch als Monotherapie möglich).
- Alternativ Vinorelbin mono 30 mg alle 2 Tage bei stark vorbehandelten Patientinnen.

Therapiewahl bei metastasiertem triple negativem Mammakarzinom, KEM-Algorithmus (Zulassungsstatus beachten)



2nd und further line Therapieoptionen: abhängig von der Vortherapie, BRCA1/2-Status, Her2low-Status:
SG, T-DXd, Olaparib, Eribulin, Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin usw.

Therapierelevante Targets nach NGS-Analysen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (KEM-Standard), Zulassungsstatus beachten:

Tumorbiologie	Gen	Therapie	Material
HR pos./ HER2neu neg.	BRCA 1/2 (Keimbahn)	PARP Inhibitor: Olaparib Talazoparib	Blutzellen (Keimbahn)
	PIK3CA PIK3CA PIK3CA/AKT1/PTEN	Alpelisib Inavolisib Capivasertib	FFPE/Liquid FFPE/ Liquid FFPE
	ESR1	Fulvestrant Elacestrant Imlunestrant	FFPE (Metastase) Liquid biopsy Liquid biopsy
TNBC	PD-L1, PD-L2; PD-1	Atezolizumab, Pembrolizumab	FFPE
	BRCA 1/2 (Keimbahn)	PARP Inhibitor: Olaparib Talazoparib	Blutzellen (Keimbahn)
Lobuläres Mammakarzinom	ERBB2-Mutation (unabhängig vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib, Tucatinib Ggf. Trastuzumab/ Pertuzumab Resistenz gegen Anti- HER2-Antikörper	FFPE
Generell	PALB2 Mutation (somatisch oder Keimbahn)	Olaparib	FFPE
	Somatisch BRCA 1/2 Mutation	Olaparib	FFPE
	MSI high unabhängig vom Subtyp	Pembrolizumab (FDA Zulassung)	FFPE
	NTRK-Fusion / rearrangement	Larotrectinib, Entrectinib	FFPE
	TMB tumor mutational burden	Pembrolizumab	FFPE

Tabelle 9: Mögliche zielgerichtete Therapieansätze bei Nachweis der folgenden Mutation/Alteration beim inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom (aktuelle Datenlage und Zulassungsstatus beachten, ggf. Antragstellung bei der Krankenkasse)

Gen	Therapeutikum	Material
UGT1A1	Sacituzumab-Govitecan	EDTA
DPYD (Dihydropyrimidin- Dehydrogenase) Testung	Bei Therapieindikation von 5-FU, Capecitabine	EDTA

Tabelle 10: Nebenwirkungsrelevante Mutationsanalysen

Supportive Therapien (siehe KEM-Standard der systemischen Therapie)

- Osteoonkologische Therapie bei Patienten mit ossären Metastasen, (siehe auch KEM-Standards der systemischen Therapie)
- Frühzeitige palliativmedizinische Anbindung und interdisziplinäre Behandlung
- Adäquate Schmerztherapie: keine Angst vor Überdosierung von BTM-pflichtigen Medikamenten, WHO-Stufenschema
- Capsaicin Pflaster lokal bei neuropathischem Schmerz ab Grad 2
- Physikalische Therapie (z. B. Lymphdrainage, Kinesiotape, Krankengymnastik)
- Prothetik
- Naturheilkundliche Therapien i.R.d. Integrativen Onkologie
- Psychoonkologische Begleitung
- Dexamethason-haltige Mundspüllösung zur Prophylaxe einer Everolimus oder Alpelisib- induzierten Stomatitis (SWISH-Studie).
- Anwendung von lokalem Diclofenac Gel (1%) 2x/ Tag als Handcreme zur Vorbeugung vom Hand-Fuß- Syndrom während der Capecitabine Therapie (D-TORCH Studie).

8. Integrative Onkologie

Inhaltliche Ziele

- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- Verbesserung der Patientenzufriedenheit
- Förderung der Resilienz (physisch, psychisch und mental)
- Reduktion von Nebenwirkungen unter onkologischer Therapie
- Minderung von Stresserleben, Angst und Depressivität
- Förderung von Eigenaktivität und Selbstwirksamkeit im Umgang mit der Erkrankung und eventuellen Therapienebenwirkungen
- Tertiärprävention

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem Team der Klinik für Senologie, dem Team der Klinik für Integrative Onkologie und Supportivmedizin (Ärzte, Therapeuten, Mind-Body Medizin Therapeuten, Psychoonkologen, Familientherapeuten, Diätassistenten), Pflege (naturheilkundlich geschult) und Physiotherapeuten

Naturheilkundliche Therapien

- Ärztliche Behandlungen: Akupunktur und verwandte Verfahren, Phytotherapie, Neuraltherapie
- Pflegerische Anwendungen: Packungen, Wickel, Auflagen, Schröpfkopfmassage, Massagen, Fußbäder, Aromatherapie
- Mind-Body Medizin / Ordnungstherapie
 - Vorträge, Gruppenangebote und Einzelberatungen zu den Themen Entspannung / Spannungsregulation, Ernährung, Bewegung und Umgang mit der Krebserkrankung; psychoonkologische Beratung
 - Integrative naturheilkundliche onkologische Tagesklinik (teilstationär)
- Physikalische Anwendungen: Kneipptherapie, Massage, Lymphdrainage, Narbenbehandlung, Kinesiotape, Vierzellenbäder

Indikationen/Kontraindikationen für Naturheilkundliche Therapien und Mind-Body Medizin:

Akupunktur:

Indikationen:	Schmerz (PNP, Gelenkschmerzen, Tumorschmerzen), Xerostomie, gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation), Fatigue, Hitzewallungen und Gelenkschmerzen unter antihormoneller Therapie, Stress induzierte Symptome, Depression, Insomnie
Kontraindikationen:	Neutropenie (< 500/ μ L), Thrombozytopenie (< 20.000/ μ L), Nadelphobie, Antikoagulation (relative Kontraindikation)

Neuraltherapie mit Procain 1%:

Indikationen:	Narbenschmerzen, Schmerzen, Ganglion Stellatum Blockade bei Hitzewallungen unter antihormoneller Therapie; Vor Therapiebeginn Testung auf Allergie gegen Procain (intracutane Quaddel am Unterarm)
Kontraindikationen:	Allergie gegen Procain, Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen/ Antikoagulation, kardiale Dekompensation, Myasthenia Gravis

Indikationen für Mind-Body Medizin

- Nebenwirkungen unter Systemischer- und Strahlentherapie sowie endokriner Therapie
- Stressbedingte Symptomatik (z.B. Schlafstörungen, Angst/Depression) auch Angst vor Rezidiv
- Förderung der Resilienz
- Eingeschränkte Lebensqualität
- Interesse an Informationen zu gesundheitsförderndem Lebensstil
- Unterstützungsbedarf bei der Krankheitsbewältigung

8.1 Adjuvante integrative onkologische Behandlung

Therapieempfehlungen unter Beachtung der Kontraindikationen und Interaktionen!

Bei Angst vor der Operation:

- (Ohr)-Akupunktur, z.B. NADA
- Angeleitetes Entspannungstraining, Hypnose, Meditation, Mindfulness Based Stress Reduction
- Yoga
- Psychoonkologisches Gespräch
- Lavendelherzauflege, Fußbad mit Lavendelöl, Aurumlavandula Salbe®
- (Fussreflexzonen-) Massage
- Musiktherapie

Bei Rückenschmerzen (z.B. durch forcierte Rückenlage) und postoperativen Schmerzen:

- (Ohr)-Akupunktur
- Nadelreizmatte / Akupressurmatte
- Fangopackung, Bienenwachsauflage, Einreibungen mit Aconit Schmerzöl® (Eisenhut, Kampfer und Lavendel)
- Massagen (Fussmassage, Schröpfkopfmassage)
- Physiotherapie
- Hypnose
- Musiktherapie

Während der systemischen Therapie:

- Akupunktur innerhalb der ersten 24 Stunden vor, während oder nach Chemotherapie
- Moderates Ausdauertraining mind. 3 x p/ Woche mind. 30 Min. und ergänzend 2 x p/ Woche angeleitetes Krafttraining (Cave bei kardiotoxischer Chemotherapie oder / und gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab keine anstrengende körperliche Aktivität in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Infusion!)
- Yoga, Qigong oder TaiChi
- Entspannungstraining
- Individualisierte Ernährungsberatung
- Gut verträgliche, ballaststoffreiche, abwechslungsreiche mediterrane Vollwertkost (Ballaststoffanteil > 20g/Tag, Hinweise auf besseres Ansprechen von Checkpoint-Inhibitoren)
- Keine Substitution von Antioxidantien, Probiotika und isolierten Nährstoffpräparaten unter Systemischer Therapie außer bei nachgewiesenem Mangel
- DIGA Pink! Coach (PZN 18206191)

Bei Übelkeit, Appetitlosigkeit:

- Akupunktur, Akupressur, z.B. Seabands (auch bei postoperativer Übelkeit/Erbrechen)
- Ingwertee (1 bis 2 Tassen/Tag) oder Ingwerkapseln (500 mg bis 1000 mg/Tag), Ingwer wegen möglicher Interaktionen nicht mit Aprepitant kombinieren (evt. Reduktion der Aprepitant Wirkung), nicht anwenden bei Sodbrennen oder brennenden Magenschmerzen (unter Ingwer besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko!)
- Cannabinoide
- Ernährungsberatung
- Aromatherapie z.B. mit Zitrusdüften
- Entspannungstraining, Progressive Muskelentspannung nach Jacobson
- Nicht empfehlenswert: Glutamin (kein Wirksamkeitsnachweis)

Bei Obstipation:

- Akupunktur (bisher keine Datenlage, reine Erfahrungsmedizin)
- Moderates Ausdauertraining unter Pulskontrolle (180 -Lebensalter (+/-10) – grundsätzlich sollte er 150 nicht überschreiten, bei Einnahme von Betablocker minus 20)
Cave bei kardiotoxischer Chemotherapie oder / und gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab keine anstrengende körperliche Aktivität in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Infusion
- Entspannungstraining
- Ernährungsberatung
- Indische Flohsamenschalen (z.B. Mucofalk®), geschroteter Leinsamen (bei Hormonrezeptorpos. Mamma-Karzinom nicht mehr als 2 Esslöffel/Tag, d.h. 20g wegen Phytoöstrogenen in Leinsamen) auf Kontraindikationen (z.B. gastrointestinale Stenosen) und Trinkmenge > 1,5 Liter achten
- Evtl. Verwendung von bekömmlichen Präbiotika und / oder Bakterienlysaten z.B. Colibiogen®, Synerga®
- Colonmassage

Bei Diarrhoe:

- Indische Flohsamenschalen (z.B. Mucofalk®) unter Beachtung der Kontraindikationen (z.B. gastrointestinale Stenosen, Peritonealkarzinose) und auf Trinkmenge > 1,5 Liter achten
- Pektinreiche Kost (geriebener, brauner Apfel, Karottensuppe nach Moro, ...) oder Aplona®
- Flüssigkeitsausgleich

- Heidelbeermuttersaft 3 x 1 Eßl. oder 3 – 4 x tgl. 5 – 10 getrocknete Heidelbeeren kauen (nicht mehr als 60 g/Tag)

Zur Vorbeugung/Behandlung einer Mukositis:

- Salbeimundspüllösung (z.B. Salviathymol®)
- Salbeitee, Kamilletee oder Ringelblumentee zum Spülen und Gurgeln
- Spülungen mit Traumeel S® (5-6x tgl. 2 ml Ampullen) (widersprüchliche Datenlage)
- Mundspray mit Tormentillwurzel, Ratanhiawurzel und Myrrhe (Repha-OS®, Cave nur zur Prophylaxe geeignet)
- Bei nachgewiesenem Selenmangel Substitution von Natriumselenit/Selenium

Bei Mucositis zusätzlich: Fruchtfleischöl des Sanddorns, bei leichteren Beschwerden 3° bis 5° mit lauwarmem Wasser mischen und 3 bis 5x tägl. Mund spülen, anschliessend ausspucken, bei starken Schmerzen bis zu 1 TL mit lauwarmem Wasser mischen oder auf Schleimhautläsionen direkt auftragen

Bei Xerostomie

- **Übung aus dem Qi Gong:** Zungenspitze hinter den Schneidezähnen bei Nahtstelle von Zahn und Zahnfleisch ansetzen, mit leichtem Druck Zahn für Zahn abrollen, jeweils vier Runden nach rechts bzw. links und dasselbe von außen vor den Zahnreihen
- Eibischwurzel Tee: 2 TL mit 200 - 300 ml kaltem Wasser ansetzen, ca. 2 Stunden quellen lassen, kurz aufkochen, absieben, abkühlen lassen und damit den Mund spülen
- Saures Obst (z.B. Zitrone), wenn keine Mukositis vorliegt
- langes Kauen verbessert den Speichelfluss
- Akupunktur

Zur Prophylaxe einer Chemotherapie induzierten PNP (CIN):

- Kompression durch enge chirurgische Handschuhe/Kompressionsstrümpfe während der Chemotherapieinfusion
- Kühlhandschuhe und Kühlstrümpfe
- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Abzuraten ist von:
 - L-Carnitin (schlechteres Outcome im Vergleich zu Placebo!)
 - (Elektro)-Akupunktur

Zur Behandlung einer Chemotherapie induzierten PNP (CIN):

- Akupunktur evtl. Elektrostimulation (nicht bei Herzschrittmacher)
- Yoga
- Reflexzonenmassage
- Ggf. Capsaicin-Salbe 2 x täglich auftragen (ausschließlich bei brennendem Schmerzcharakter, nicht bei Hautläsionen anwenden)
- Ggf. Zwei- oder Vierzellenbäder
- kalte Kniegüsse, kalte Armgüsse
- Baclofen Creme lokal
- Sensomotorisches Training, ggf. Vibrationstraining
- bei schmerzhaften Missempfindungen Aconit Schmerzöl® (Eisenhut, Kampfer und Lavendel) lokal auftragen
- bei Kältegefühl in den Füßen Kupfersalbe rot® lokal auftragen
- bei Hitzegefühl in den Füßen Eukalyptus- oder Pfefferminzöl (< 10%!) lokal auftragen

Zur Verbesserung der Lebensqualität:

- Körperliches Training (moderates Ausdauertraining mind. 30 Min. mind. 3 x p/Woche in Kombination mit Krafttraining 2 x p/Woche)
- Meditation, angeleitete Imaginationen
- Akupunktur
- Misteltherapie
Cave unter Checkpoint-Inhibitoren erhöhte Dermatotoxizität möglich
- Tai Chi / Qi Gong, Yoga
- Stressbewältigungsprogramme z.B. Mindfulness-Based Stress Reduction
- Klassische Homöopathie

Zur Reduktion von Angst/Stress:

- Musiktherapie während Chemo- und Strahlentherapie
- Meditation, Entspannungstraining
- Stressbewältigungsprogramme, z.B. Mindfulness-Based Stress Reduction
- Yoga
- Hypnose
- Reflexzonenmassagen
- Psychoonkologische Unterstützung
- Akupunktur
- Körperliches Training (s.o.)

Zur Verbesserung von Stimmungsschwankungen / Depression:

- Körperliches Training (s.o.)
- Psychoonkologische Unterstützung
- Meditation, Entspannungstraining
- (Ohr)-Akupunktur
- Musiktherapie
- Reflexzonenmassage
- Mindfulness Based Stress Reduction
- Yoga, Tai Chi / Qigong

Bei Fatigue:

- Moderates Ausdauertraining mind. 3 x Woche 30 Min, bei ausgeprägter Fatigue evtl. mehrmals täglich kurze Trainingsintervalle; ergänzend angeleitetes Krafttraining (2x p/Wo.), (Cave bei kardiotoxischer Chemotherapie oder / und gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab keine anstrengende körperliche Aktivität in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Infusion)
- Yoga, Tai Chi / QiGong
- Akupunktur, Akupressur je Punkt 3 Minuten stimulieren (Yin Tang, Anmian, Herz 7, Milz/Pankreas 6, Leber 3)
- Bei Fatigue in Kombination mit Schmerzen Akupressur je Punkt 3 Minuten stimulieren (Du 20, Ren 6, Dickdarm 4, Magen 36, Milz/Pankreas 6, Niere 3)
- Entspannungstherapie, Hypnose, Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)
- Bei vorhandener Kachexie: Ernährungsberatung zum Ausschluß von Energie-, Eiweiß- und Mikronährstoffdefiziten
- Ggf. Misteltherapie (Cave unter Checkpoint-Inhibitoren erhöhte Dermatotoxizität möglich)

- Amerikanischer Ginseng (enthält, wenn durch Wasser extrahiert keine Phytoöstrogene) 1000 bis 2000 mg täglich über mindestens 8 Wochen
- Anthroposophische Komplexbehandlung
- DIGA Untire (PZN. 19191758)
- Nicht empfohlen werden L-Carnitin und Guarana

Kognitive Dysfunktion

- Akupunktur
- Mindfulness-Based Stress Reduction
- Yoga

Bei muskulären Schmerzen:

- Vit. D Spiegel bestimmen und ggf. 800-2.000 Einheiten pro Tag substituieren!
- Akupunktur, Ohrakupressur
- Reflexzonenmassage, Massage
- Aconit Schmerzöl® (Eisenhut, Kampfer und Lavendel) lokal
- Yoga
- Bewegungstherapie
- Geführte Imaginationen, Progressive Muskelentspannung nach Jacobson

Bei Insomnie:

Schlafstörungen sind wahrscheinlich prognostisch ungünstig

- Entspannungstraining, Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)
- Psychoonkologische Unterstützung
- Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie Gruppenprogramm (starke Evidenz!)
- DIGAs: HelloBetter Schlaf (PZN 18453937); Somnio (PZN 16898724)
- Anthroposophische Komplexbehandlung
- Silexan (Lavendelöl), Lasea® bei ängstlicher Unruhe (Cave Interaktionen mit Sedativa, Antidepressiva)
- (Lavendel-) Fußbad, Lavendelherzaufgabe
- Akupunktur bei Insomnie und Schmerzen, Ohrakupunktur
- Yoga, Tai-Chi/Qigong
- Misteltherapie (Cave: unter Checkpoint-Inhibitoren Verschlechterung von Dermatotoxizitäten möglich)
- Körperliches Training, z.B. Walking
- Schlafhygiene

Während der Radiatio:

- Calendula Salbe 10% bis 20% (2x tägl. nach der Radiatio auftragen) zur Vorbeugung einer Strahlendermatitis
- Keine Substitution von Antioxidantien außer bei nachgewiesenem Mangel

Bei Gelenkschmerzen unter antihormoneller Therapie:

- Akupunktur
- Yoga
- Körperliches Training (Ausdauer- und Krafttraining)
- bei therapierefraktären Schmerzen Behandlungsversuch mit Equinovo® oder Equizym MCA®
- Musiktherapie
- Hypnose, Meditation, Atemübungen

Bei Hitzewallungen unter antihormoneller Therapie:

- (Ohr-) Akupunktur
- Atemübungen
- Entspannungstraining, Hypnose
- Mindfulness-Based Stress Reduction
- Kognitive Verhaltenstherapie
- Moderates Ausdauertraining unter Pulskontrolle (180 -Lebensalter (+/-10) – grundsätzlich sollte er 150 nicht überschreiten, bei Einnahme von Betablocker minus 20)
- Yoga
- Traubensilberkerze, z.B. Remifemin®
- Fezolinetant (Veoza®), 45 mg po. 1x/ Tag ab dem 01.02.2024 erhältlich
- Kalte Armbäder nach Kneipp 2-3 x tgl. für 2-3 Wochen

Von der Einnahme folgender Phytotherapeutika wird Patientinnen auf Grund von enthaltenen Phytoöstrogenen bei Östrogenrezeptor positivem Mammakarzinom abgeraten:
Rotklee, Dong Quai, Ginseng (wenn durch Methanol extrahiert), Soja (hoch dosiert)

Ein bis zwei Portionen pro Tag von Lebensmitteln, die Phytoöstrogene enthalten, wie z.B. Sojaprodukte (1 Port. = 1 Glas Sojamilch oder 85 g Tofu) oder Leinsamen (1 Port. =2-3 EL), sind unbedenklich.

8.2 Allgemeine Empfehlungen

Ernährungstherapie

- Ernährung gemäß Empfehlung des WCRF (World Cancer Research Fund)/ American Cancer Society (ACS) für Cancer Survivors (hoher Ballaststoffanteil, mindestens 20 g/Tag besser >30 g/Tag); je 10g Ballaststoffe/Tag 13%ige Risikoreduktion der Gesamtmortalität
- Diät mit geringem Fettanteil (Fett ≤ 20% der Ges.-Kalorien; verbessert die Prognose (DFS) insbes. bei postmenopausalen Pat. mit ER neg. Mammakarzinom.; nur mit Ernährungsberatung)
- Erhalt / Anstreben eines normalen BMI; während der systemischen Therapie Gewichtserhalt als Ziel
- Screening auf Mangelernährung, z.B. MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)
Cave auch bei normal- bzw übergewichtigen Patienten Risiko der Sarkopenie beachten z.B. bei Gewichtsverlust >5% in den letzten 3-6 Monaten oder SARC-F-Fragebogen, Ernährungsberatung miteinbeziehen
- Alkohol (< 6 g/die)
- Antioxidantien/Nahrungsergänzungsmittel werden nicht empfohlen, außer in Mangelsituationen (Ausnahme: Vitamin D3)

Bewegungstherapie

- Mind. 3x p/Wo moderates Ausdauertraining für mind. 30 Min über einen Zeitraum von mind. 8-12 Wo, ergänzend 2 p/Wo Krafttraining mit mind. 2 Sätzen von 8-12 Wdh (mit 60% eines Wiederholungsmaximums)
- Auch Alltagsaktivitäten, z.B. Fahrradfahren zur Arbeitsstelle oder Treppenlaufen können einberechnet werden
- Wichtig ist die Regelmäßigkeit
- Die Aktivitäten sollten in Einheiten von mind. 10 Min. am Stück erfolgen
- Lange, ununterbrochene Sitzphasen sollten vermieden werden
- Intensität Ausdauertraining: 60–80% der maximalen Belastbarkeit als Ziel: Der maximale Trainingspuls kann mit der Formel: „180 -Lebensalter (+/-10)“ berechnet werden – grundsätzlich sollte

- er 150 nicht überschreiten - wenn zu Beginn nicht längere Zeit mit dieser Intensität trainiert werden kann, Einstieg über kürzere Trainingsintervalle mehrmals täglich unter therapeutischer Anleitung
- Blutdruck unter Belastung dauerhaft nicht höher als 160/100, kurzfristige Anstiege sind nicht zu verhindern und normal
- Trainingseffekt entsteht nur bei Wechsel von Belastung und Entlastung, Regeneration ist unbedingt notwendig.
- Therapieziel: Verbesserung der Lebensqualität, kardiorespiratorischen Fitness/ körperlichen Leistungsfähigkeit, Reduktion der Erschöpfungssymptome, Senkung des Rezidivrisikos, Risikoreduktion Gesamtmortalität

Wichtige Informationsquellen

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/055OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
- AGO Links zu Leitlinien: <http://www.ago-online.de>
- Onkopedia Leitlinien Komplementärmedizin: <https://www.onkopedia.com>
- Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON: www.kokoninfo.de oder www.kompetenznetz-kokon.de
- PRIO Prävention und integrative Onkologie (AG der DKG) Informationen: <http://www.prio-dkg.de>
- Dialogforum Pluralismus in der Medizin Auflistung Universitärer Einrichtungen für Naturheilkunde und Komplementärmedizin: <http://www.dialogforum-pluralismusindermedizin.de>
- <http://www.wcrf.org/sites/default/files/german.pdf> (World Cancer Research Fund)
- American Institute for Cancer Research <http://www.aicr.org/>
- National Center for Complementary and Integrative Health: <https://nccih.nih.gov>
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ernährung und pflanzliche Heilmittel: <https://www.mskcc.org>
- American Botanical Council Ratgeber: <http://cms.herbalgram.org>
- CAM-Cancer Complementary and Alternative Medicine for Cancer Ratgeber: <http://www.cam-cancer.org>
- Cochrane Complementary Medicine: <http://cam.cochrane.org>
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy: <http://escop.com>
- MD Anderson Integrative Medicine Center: <https://www.mdanderson.org>

9. Plastisch-rekonstruktive Operationen

Voraussetzungen und Risiken für plastische rekonstruktive Chirurgie oder Rekonstruktionen sind:

- Bestehender Patientenwunsch
- Ausführliche Aufklärung (individuelle Optionen basieren auf den anatomischen Gegebenheiten des Patienten, jede Option hat allgemeine sowie individuelle Nachteile, Risiken und Grenzen)
- Erhebung der individuellen Risikofaktoren (Z.n. oder noch geplante Radiatio, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas, individuelles Rezidivrisiko, ASA, chronische Immunsuppression, andere Komorbiditäten, Therapie mit Angiogenesehemmer)
- Qualifikation/Erfahrung des Operateurs
- Falls eine von der Patientin favorisierte Methode im eigenen Haus nicht angeboten wird, sollte der Patientin eine entsprechende Empfehlung gegeben werden und sie ggf. zu der auswärtigen Op begleitet werden (Patientenbindung)
- Auf Wunsch der Patientin Gelegenheit zum Einholen einer Zweitmeinung geben

- Information über die Möglichkeit/Notwendigkeit einer sofortigen/späteren Angleichung der kontralateralen Brust

Zeitpunkt der Operation:

- **Immer gilt:**
 - Keine Verzögerung der adjuvanten Therapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie, Radiatio) durch Rekonstruktion

9.1 Sofortrekonstruktion

- Neben onkologischen Notwendigkeiten immer auch ästhetische Aspekte berücksichtigen, wie z.B. Vermeidung von Narben im Dekollete-Bereich
- Obligat bei BET: glanduläre Rotationslappen zum Ausgleich des Hebedefektes, MAK-Korrektur (Neuzentrierung der Mamille, Durchtrennen des retromamillären Strangs zur Vermeidung der Mamilleneinziehung)
- Tumoralageradaptierte onkoplastische Operationen (zentrale Mastopexie, Tennisracket Mastopexie, invertierter T-Schnitt mit diversen Stielungen der Mamille, Volumenersatz durch caudal gestielte corio-glanduläre Flaps, freie Mamille, B-Plastik, etc.)
- Skin-sparing Mastektomie (SSM), Nipple sparing subkutane Mastektomie (NSM) und Mastektomie: ggf. Sofortrekonstruktion in Abhängigkeit der individuellen Risikofaktoren mit Expandereinlage oder Implantat, bevorzugt präpektoral Einlage mit der Option eines sekundären Etagenwechsels nach retropektoral zur Vermeidung bzw. Minderung des 'jumping breast' Phänomens
- Mamillensparende s.c. Mastektomie auch bei BRCA positiven Patientinnen möglich in Kombination mit einem Ausstanzen der Papille und Sofortrekonstruktion aus der Areola
- Besteht bei einer NSM die Notwendigkeit einer Mastopexie bzw. Hautreduktion, so ist wegen des Risikos einer Mamillennekrose ein zweizeitiges Vorgehen zu bevorzugen mit passagerer Einlage eines entsprechend großvolumigen Implantats.
- Aufklärung über ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen bei Nikotinabusus nach Mastektomie und implantatbasierte Brustrekonstruktion oder aufwendige onkoplastische Brustrekonstruktion.
- Bei geplanter Radiatio und Wunsch der Pat. nach einer Implantatrekonstruktion kann ein Implantat der Expandereinlage vorgezogen werden. Bei Expandern a priori die Auswahl der optimalen Expandergröße berücksichtigen zur Vermeidung einer persistierenden Faltenbildung infolge Unterfüllung, da diese zu cutanen Druckstellen führen können.
- **„Aesthetic Fat Closure“ Technik:** hierbei wird der Hautanteil, der bei der klassischen Ablatio reseziert wird, depithelisiert und breitbasig basal gestielt belassen und in die Wundhöhle eingeschlagen. Es resultiert statt einer flachen Brustanatomie eine Wölbung unterschiedlichen Ausmaßes je nach verfügbarem Gewebe. Besonders ansprechend ist das Ergebnis bei einer Schnittführung, deren Narbenverlauf der Inframammärfalte entspricht.
 - Falls aus onkologischer Sicht die Mamille erhalten bleiben kann, kann diese durch ein kranial der Inframammärfalte zu schaffendes Hautfenster vorluxiert und eingenäht werden. (siehe auch OP bei transidenten Pat. 10.2)
 - Eine weitere Variante im Fall von Mammæ mit größerem Volumen ist eine subkutane Mastektomie mit Anpassung des Hautmantels in invertierter T-Schnittführung, wobei die überschüssige Haut samt subkutanem Fettgewebe deepithelisiert und als Volumenergänzung zur Formierung einer Brust erhalten bleibt. Im Fall eines vertretbaren Mamillenerhalts bietet sich hier vor Allem eine kranio-kaudale Stielung an. Auch mit dieser Technik lassen sich je nach Ausgangsvolumen durchaus akzeptable Mammashapings erzielen (Goldilocks Mastektomie).

- Besonders bei Mammæ mit kleinerem Volumen ist es zur besseren Verteilung des zur Verfügung stehenden Volumens möglich, durch Mobilisierung des lateralen und medialen Anteils des deepithelisierten caudalen Flaps nach zentro-cranial ein akzeptables Mammashaping zu erzielen.
- **Lipofilling:** z.B. nach einer Lumpektomie oder subcutanen Mastektomie zum Volumenausgleich. Intervallrekonstruktion (frühestens 3-6 Monate nach Radiatio)
- Korrektur-Operationen nach BET: größere chirurgische Eingriffe an der Brust nach Radiatio vermeiden, Risiko einer nicht vorhersehbaren Narbenretraktion mit Nachteilen für die Brustkontur
- SSM (Skin sparing Mastektomie) und NSM (nipple sparing Mastektomie): ggf. Einlage des endgültigen Implantats im Austausch mit dem Expander oder dem Platzhalterimplantat, ggf. Etagenwechsel nach retropektoral.
Cave: hohe Komplikationsrate wie Kapselfibrose, Implantatprotrusion bei implantatbasierter Rekonstruktion;
- autologer Gewebeersatz nach Radiatio mit oder ohne liegendes Implantat ist die erste Wahl. Diese autologe Rekonstruktion sollte frühestens 5-6 Monate nach Abschluss der Radiatio erfolgen.

Optionen:

- Ggf. autologer Lipotransfer bei kleinen Volumendefekten (aktuell kein Hinweis auf eine erhöhte Lokalrezidivrate, ggf. Kostenübernahme beantragen, zurückhaltende Indikationsstellung bei nachgewiesener BRCA-Mutation)
- Narbenkorrektur konservativ (z.B. Dermojet, Triamcinolon Injektion oder 5-FU Injektion in die Narbe, medical Needling, Laser- oder Kryotherapie) oder operativ mit nachfolgender zeitnaher Strahlentherapie (Keloiddosis - Beginn am Op Tag), Differenzialdiagnose zwischen hypertropher Narbenbildung und Keloidnarbe bedenken.
- MAK-Korrektur (Größe, Form, Lage, Pigmentierung)

9.2 Plastische Rekonstruktion nach Mastektomie

- Immer: Beratung über mögliche Rekonstruktionsmaßnahmen, bereits vor der Mastektomie
- Sofortrekonstruktion erwägen
- Die Entscheidung zur Rekonstruktionsmethode (auto- oder heterologe Technik) sollte stets individuell angepasst an Patienten und Gesamt-Therapieplan getroffen werden
- ggf. Anpassung der Gegenseite im Intervall

9.2.1 Implantatbasierte Rekonstruktion der Brust

- sofortige / einzeitige Rekonstruktion bei skinsparing oder nipplesparing Mastektomie (SSM/NSM): operativer Zugang bevorzugt von der lateralen IMF (nach Rancati)
Silikongelimplantateinlage, wenn keine Radiatio indiziert; oder als Platzhaltereinlage bei geplanter Radiatio oder VAC-Verband und endgültige Rekonstruktion nach sicherer Schnittrandbeurteilung (z.B. bei subcutaner Mastektomie bei ausgedehntem, insbesondere peripherem DCIS), bevorzugt präpektorale Einlage zur Vermeidung einer Jumping Breast
- Die selektive Patientenauswahl ist das entscheidende Kriterium für eine präpektorale implantatbasierte Brustrekonstruktion:
- Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons Quelle: Raghavan Vidya et al., Ecanermedicalscience. 2019

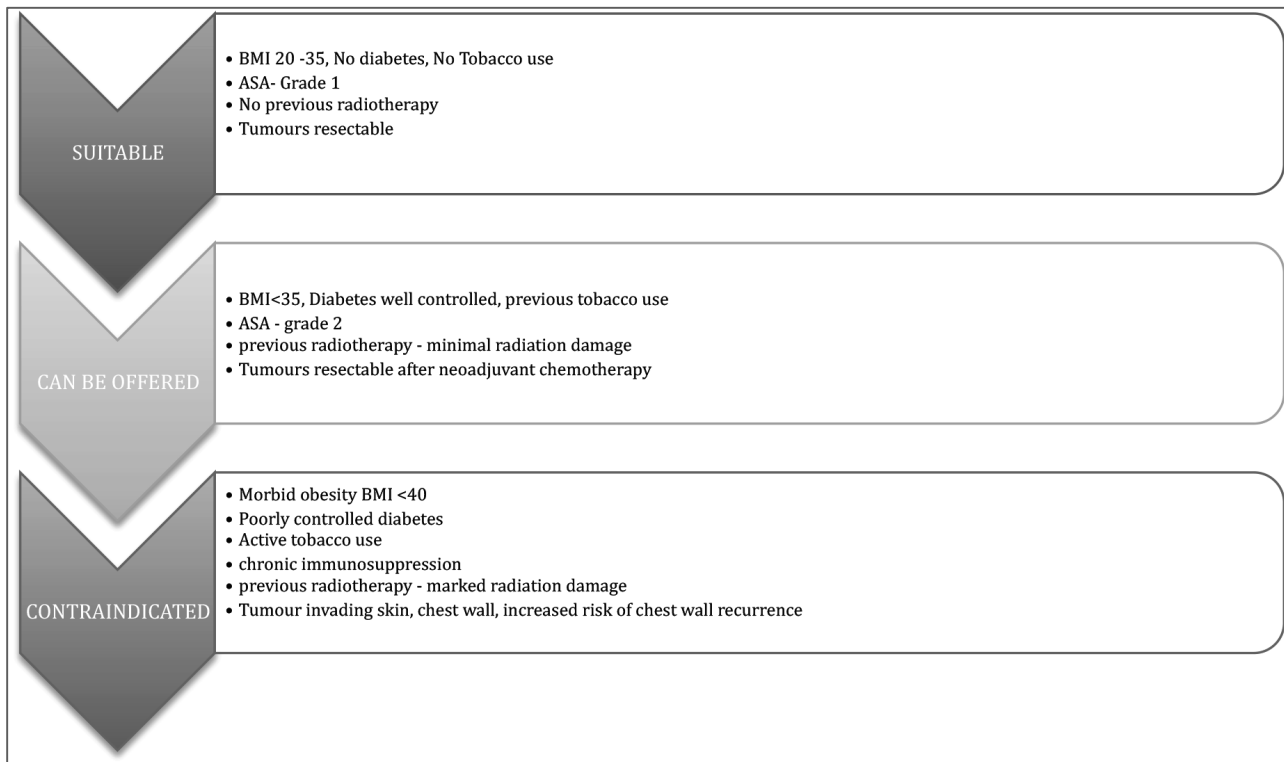


Abbildung 11: Auswahlkriterien für die präpektoriale Implantateinlage

- Eher in Ausnahmen subpectoriale Implantateinlage und untere Polabdeckung mit Netz oder Gewebematrix, ggf. sekundär Etagenwechsel nach subpectoral bei sehr dünnem Hautmantel (Pinch Test < 1cm)
- Nach Implantateinlage: Verlängerte antibiotische Prophylaxe bis max. 24 Stunden (Single-Shot + 3x Gaben postoperativ), optional nach individueller Entscheidung auch länger
- Sekundäre / zweizeitige Rekonstruktion nach Ablatio
 - zunächst Expander Einlage, dann endgültige Implantatversorgung nach erfolgter Expansion des Haut-Weichteilmantels (Zeit-Intervall: 4-6 Monate nach rapid filling innerhalb von 1-2 Wochen), bei Fehlen eines Hautüberschusses Gewebegewinnung durch thorakoepigastrischen Verschiebelappen und Expandereinlage mit Neuformierung einer IMF durch tiefgreifende Einzelknopfnähte aus nicht-oder spätesorbierbarem Nahtmaterial
 - Zurückhaltung bzgl. Implantateinlage oder Expandereinlage bei Z.n. Radiatio, individuelle Therapieentscheidung entsprechend der Gewebekonstruktion des Haut-Gewebemantels (Cave: mit erhöhter Kapselfibroserate muss gerechnet werden) ggf. Implantat-Stabilisierung je nach Qualität des Haut-Gewebemantels mittels Netz oder Gewebematrix (Langzeitergebnisse noch ausstehend)
- Expander-Füllung sollte intraoperativ schon soweit wie möglich eingeleitet werden und danach in schneller Sequenz von 1 (bis 2) -wöchigen Intervallen komplettiert werden (sogenanntes „rapid filling“), Ausnahme: verzögerte Wundheilung
- **Cave (siehe auch Abbildung 14):**
Vor implantatbasierter Rekonstruktion muss die Patientin über das Risiko der Entstehung eines implantatbasierten anaplastischen large cell Lymphoms (BIA-ALCL) aufgeklärt werden. Dieses ist vorrangig mit texturierten Implantaten und weniger mit glatten Implantaten assoziiert.
- Bei persistierender oder neu aufgetretener Serombildung (60%), Schwellung, tumoröse Raumforderung (17%) oder Asymmetrie nach Implantatrekonstruktion sowie axillärer LK-Vergrößerung (20%) sollte neben einer Infektion ein **BIA-ALCL** ausgeschlossen werden (Serompunktat falls möglich mindestens 50 ml, zur zytologischen Untersuchung einsenden und

Pathologen über Ausschlussdiagnose auf Anforderungsschein informieren, u.a. CD30 Bestimmung). Bei persistierendem Verdacht bzw. soliden Anteilen innerhalb der Implantathöhle Probeentnahme per Stanze anstreben. MRT bei Bestätigung der Diagnose.

- Das Risiko der Entstehung eines ALCL variiert je nach Quelle. Bislang wurden in Deutschland insgesamt 74 Fälle (Stand 12/2025; BfArM) bei jährlich 60.000 Implantatanwendungen gemeldet, davon kein Todesfall, laut FDA betritt das Risiko 1:3000 bis 1:30000 (cave underreporting), aber eine retrospektive Analyse am Memorial Sloan Kettering NY/ Prof. Cordeiro von 1993-2017 zeigte ein Risiko von 1/ 559 bei texturierten Implantaten, Ca. 90% der diagnostizierten ALCL-Fälle traten bei Patientinnen mit texturierten Implantaten auf, im Mittel nach 10 Jahren mit einer Streubreite von 1-32 Jahren. 5-Jahres Gesamtüberleben sind 89% im Falle einer Diagnose eines BIA-ALCL. Das mediane Patientenalter liegt bei 58 Jahren.
- Die Pathogenese ist unbekannt, eine chron. mechanisch bedingte Inflammation durch texturierte Implantatoberflächen oder bakterielle Kontamination bei der Implantateinlage werden diskutiert (deshalb: Spülung der Implantatloge mit Antibiotika, Antiseptika, ggf. retromamilläre Einlage von Sulmycinschwämmen, Handschuhwechsel).
- Weitere Details siehe auch im Kapitel Nachsorge.

9.2.2 Autologe Eigengewebs-Rekonstruktion der Brust

Grundsätzlich sind gemäß Datenlage und Erfahrung sowohl primäre als auch verzögerte-primäre Eigengewebsrekonstruktionen mit guten Langzeitergebnissen möglich. Die Primärrekonstruktion erfordert höhere Logistik (R0-Status, 2 Teams) und sollte eng koordiniert werden. Verzögert-primäre Rekonstruktionen erfolgen 3-6 Monate nach der Radiatio, um strahleninduzierte Weichteilretraktion und Vernarbungen des autologen Gewebes zu vermeiden, ggf. Implantateinlage als passageren Platzhalter zum Hauterhalt verwenden. Eine autologe Rekonstruktion nach Chemotherapie sollte auch frühestens nach 3-6 Monaten erfolgen.

Die Thromboseprophylaxe mit Low-dose Heparinen sollte auch bei Nicht-Risikopatientinnen in diesen Fällen auf 4 Wochen ausgedehnt werden.

Zur Verringerung der Risiken für Wundheilungsstörungen und Lappennekrosen Nikotinabstinenz und optimale Blutzuckereinstellung anstreben.

- **Freie myocutane/fasciocutane Lappen:**

- Heute erste Wahl für autologe Mamma-Rekonstruktion
- Die intakte Gefäßanatomie der Spenderregion sollte präoperativ durch ein CT / MRT- Angio überprüft werden.
- Generell mikrovaskulärer Gefäßanschluss entweder an die A./V. Mammaria interna (+/- Resektion des sternalen 3./4. Rippenansatzes) oder (Ausnahme) A./V. thoraco dorsalis (Cave: nach Axilla LK Exstirpation Unversehrtheit des Gefäßes per Doppler prüfen, gestielter Latissimus dorsi Lappen danach nicht mehr möglich!)
- Spätere Korrektur zur Optimierung des ästhetischen Ergebnisses (z.B. Lipofilling, Liposuction, ggfls. Entfernung der Monitorhautinsel) ohne viel Aufwand möglich
- DIEP (Deep-Inferior-Epigastric-Perforator-Flap) fascio-lipo-cutaner Lappen, aufwendige zeit-intensive Präparation. Komplikationsrate in der Literatur liegt bei ca. 3%, in unserer Klinik in 2024 bei über 100 Operationen mit dieser Methode - bei 1,4%.
- msTRAM
Variante zum DIEP, wenn Perforatorsituation unsicher. Hebung ähnlich zum DIEP, mit dem Unterschied, dass eine kleine Muskelmanschette zum Erhalt der kleinen Perforatoren mitgenommen wird
- PAP Profunda Artery Perforator Lappen (aktuell die häufigste Zweitoption nach DIEP)

- Beim PAP-Flap werden Haut und Fettgewebe aus dem Bereich der Oberschenkel Hinterseite in Gesäßnähe entnommen; ohne Mitnahme der Muskulatur.
- Vorteile: Gute Lokalisation der Narben (unauffällig), Volumen ist ausreichend für kleine bis mittelgroße Brüste (bis ca. 250 cc)
- Nachteile: Ggfs. ist eine Angleichung der kontralateralen Donorregion notwendig (Straffung, Liposuktion)
- TMG (Grazilis-Lappen)
Transversaler-myocutaner Gracilis-Lappen, durchaus schnelle Präparation, i. d. R. geringe Volumina (für kleine Mammæ geeignet), Volumenkonstanz schwer voraussagbar wegen sek. Atrophie des Muskelanteils.
Hebedefekt hinterlässt Narbe im inneren Oberschenkel (Symmetrie-Operation oft notwendig, i.d.R. Liposuction)
- **Gestielte myokutane Lappen:**
 - TRAM (Transverser-Rectus-Abdominis Myocutaner Lappen)
ggf. auch Muskel-sparend; bei Risikopatientinnen (Diabetes mellitus, Raucher, Adipositas mit einem BMI > 35, Immunsuppression) Konditionierung des Lappens durch Delay-OP erwägen 2 Wochen vor Durchführung des eigentlichen Brustwiederaufbaus mittels TRAM-Lappen.
 - kompletter Lappen-Verlust selten (kann durch zeitnahe mikrochirurgische Intervention behoben werden)
 - niedrige Rate der Fettgewebsnekrose
 - abdomineller Hebedefekt kann zu Bauchdecken-Hernie führen (Aufklärung), ggf. prophylaktische Netzeinlage
 - LADO (Musculus latissimus-dorsi-Lappen)
 - sollte nicht leichtfertig für Rekonstruktion nur partieller Brustdefekte nach BET verwandt werden (an Notwendigkeit zukünftiger Rekonstruktionen oder Defektdeckungen z.B. nach Lokalrezidiv denken)
 - Reserveoption!
 - trotz LADO-Lappen meistens Implantat oder Expander zusätzlich erforderlich zur Erzielung eines/einer ausreichenden Volumensubstitution/Projektion (Risiko der Kapselfibrose besteht, insbesondere nach Radiatio!)
 - Durchtrennung des N. thoracodorsalis bei LADO-Hebung zu empfehlen, um postoperative muskelbedingte Implantatbewegungen zu vermeiden
 - Problem: große Narbe am Rücken mit oft langwieriger Serombildung

9.2.3 Lymphödem des Armes

Bei Verdacht auf Lymphödem oder Lymphorrhoe der oberen Extremität, beispielsweise nach Axilladissektion sollte frühzeitig die Diagnostik (ICG-Darstellung der Lymphbahnen, ggf. Lymph MR im Verlauf) angestrebt werden. Hintergrund ist, dass es innerhalb von wenigen Monaten zu Sklerosierung der Lymphbahnen kommen kann und damit schonende rekonstruktive Verfahren wie Lymphovenöse Anastomosen (LVA) eventuell nicht mehr durchgeführt werden können. Nach Diagnose eines Lymphödems zunächst 3-monatiger konservativer Therapieversuch, dann Planung der LVA.

9.2.4 Mamillen- und Areolarekonstruktion

- Nippel-Rekonstruktion aus autologem ortständigem Gewebe (z.B. Star-Technik oder Skate flap)
- Nippel-Rekonstruktion durch Nippelsharing (Cave: Risiko eines Sensibilitätsverlustes der Donorseite)
- Mamillen-Areolarekonstruktion per Skate Flap in Kombination mit einem Vollhauttransplantat z.B. Entnahme aus der ventralen Ischiocruralregion oder in Kombination mit einer Blepharoplastik

- Pigmentierung der Mamille und Areola kann durch Tätowierung 2-3 Monate nach Rekonstruktion erfolgen (Patienten über Möglichkeit des zukünftigen Pigmentverlustes aufklären; kann durch erneutes Tätowieren korrigiert werden). Pigmentierung von Vollhauttransplantaten z.B. nach Blepharoplastik, führt nahezu immer zu rezidivierendem Pigmentverlust.

Cave: Nach aktuellem Stand können diese wegen gesundheitlicher Bedenken gegenüber bestimmten Farbstoffen nicht mehr als medizinische Leistung abgerechnet werden. Bei Bedarf ggf. Zusammenarbeit mit einem spezialisierten professionellen Tätowierer anstreben.

10. Besondere Situationen

10.1 Granulomatöse Mastitis

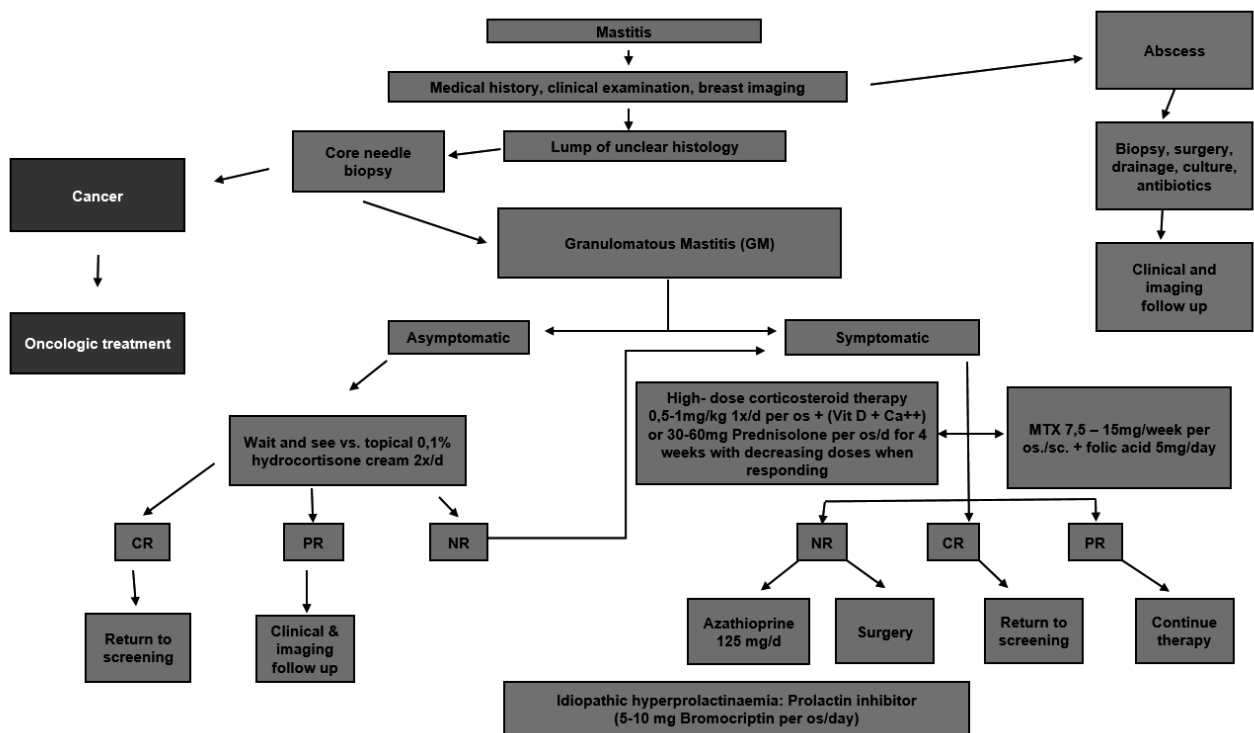


Abbildung 12: Schematische Zusammenfassung bei der Behandlung der Granulomatösen Mastitis im Brustzentrum der KEM zusammen.

CR: complete response; PR: partial response; NR: no response

10.2 Operationstechniken bei transidenten Patienten zur Geschlechtsangleichung

Transfrauen: Angleichung von Mann zu Frau

Die Operationstechniken sind prinzipiell die gleichen wie bei einer Augmentation: Implantatauswahl, prä- oder subpectorale Einlage je nach subcutaner Fettgewebsschicht (wir wenden die dual plane Technik wegen schlechter Spätergebnisse, Jumping Breast etc. nicht mehr an), operativer Zugang caudal der vorhandenen Inframammärfalte in Abhängigkeit von der geplanten Implantatgröße (durch die Augmentation „wandert“ die Narbe in die neue IMF), radiäre Spaltung des Drüsenkörpers von dorsal im Bereich der IMF zur Vermeidung eines „double-bubble“.

Im Rahmen der Aufklärung ist es sinnvoll, auf die oftmals vorhandene eher männliche Anatomie mit einer eher lateralen Lage der Mamillen hinzuweisen. Außerdem ist es ratsam, den oftmals von den Betroffenen

geäußerten Wunsch nach einer bestimmten Cup-Größe zu relativieren mit dem Hinweis auf div. Faktoren, die limitierend sein können.

Transmänner: Angleichung von Frau zu Mann

Die Operationstechniken entsprechen bei nur geringen Brustvolumina denen der Operation einer Gynäkomastie: Areolarandschnitt, zentrale Mastopexie (Donut-Schnittführung) mit oder ohne Liposuction oder Tennisracket Inzision mit entsprechender Hautresektion und nach latero-cranial auslaufender Narbe (eine Schnittführung in Form der invertierten T-Narbe wenden wir bei dieser Klientel nicht an, da sie eher an eine weibliche Brust erinnert). Zu beachten ist dabei, die fast immer notwendige Verkleinerung des Areoladurchmessers und gegebenenfalls auch der Papillen, um ein männliches Aussehen zu erreichen. Bei den Techniken mit zentraler Mastopexie besteht durch den konzentrischen Zug auf die Narbe das Risiko einer circulären Narbenverbreiterung bzw. einer sekundären Vergrößerung des Areoladurchmessers, die ggf. eine spätere Korrektur notwendig machen kann.

Bei größeren Brustvolumina wird in der Literatur meist eine Ablatio mit freier Mamille propagiert. Wir haben hierzu eine Variante kreiert, bei der die Mamille breitbasig basal gestielt an der deepihelisierten überschüssigen Haut der „Ablatio“ verbleibt und nach Wundverschluss (Narbe im IMF Bereich) durch ein neu zu schaffendes Hautfenster hervorluxiert wird. Von der Lage her sollte dabei die der Anatomie des Mannes eher entsprechende mehr lateral und mit kürzerem Abstand zur Inframammärfalte (2-4 cm) ausgerichtete Platzierung berücksichtigt werden. Die Durchblutung der Mamille kann durch intravenöse Gabe von Indocyaningrün (ICG) geprüft werden, im Falle von nicht ausreichender Perfusion kann auf die „freie Mamille“ umgestiegen werden. Vorteil dieser Technik: Chance auf Erhalt der Sensibilität, maskuline Wölbung im Pectoralis Bereich und keine Zugbelastung auf die Areolanaht (s.o.).

10.3 Das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom = PABC pregnancy associated Breast Cancer

- PABC wird während der Schwangerschaft als auch in den ersten 12 Monaten postpartal, bzw. in der Stillzeit diagnostiziert.
- Es gibt keine schlechtere Prognose bei Mammakarzinom in der Schwangerschaft mit adäquater Behandlung.

Diagnostik:

- Klinische Untersuchung: Die schwangerschaftsbedingten Veränderungen des Brustgewebes können die Diagnose erschweren.
- Mammasonographie ist die bevorzugte Methode zur Erstabklärung (hohe Sensitivität, hohe Spezifität, fehlende Strahlungsbelastung).
- Mammographie soll nur bei Verdacht durchgeführt werden.
- Stanzbiopsische Sicherung von unklaren Herdbefunden in der Mamma und der Axilla ist sicher und sollte durchgeführt werden.
- Mamma-MRT ist nicht empfohlen (fehlende Sicherheitsdaten zu gadolinium-haltigem Kontrastmittel)
- Staging-Untersuchungen: Röntgen Thorax unter Abschirmung, Oberbauchsonographie sind bei der gesicherten Diagnose möglich. Knochenszintigraphie wird vermieden. CT ist kontraindiziert.

Operative Therapie:

- Operationen sind während aller Trimester durchführbar. Dies umfasst sowohl BET als auch Mastektomie. Operationen sind in der Vollnarkose oder in der LA möglich.
- Sentinel-Node-Biopsie erfolgt nach der Radionuklidmarkierung.
- Nach der Technetium-Markierung sollte das Stillen für 24h pausiert werden.

- Fetale Überwachung perioperativ:
 - nicht lebensfähig (vor 24. SSW): Kontrolle der Herzaktionen vor und nach der OP
 - lebensfähig: Kontinuierliche fetale Überwachung (CTG) und Ausschluss vorzeitiger Wehentätigkeit
- Brustrekonstruktionen (autolog) sollten erst postpartal/ nach abgeschlossener Laktation erfolgen.

Radiatio:

Wird in der Schwangerschaft vermieden und folgt postpartal, um Strahlenexposition des Fötus zu verhindern.

Systemische Therapie:

- Chemotherapie ist im ersten Trimenon kontraindiziert.
- Ab dem zweiten Trimenon ist z.B. 4x EC q3w+ 12xPaclitaxel weekly möglich
- Kontraindiziert sind: endokrine Therapie, Anti-Her2-Therapie, Bisphosphonate, Denosumab, Immuncheckpoint-Inhibitoren, CDK 4/6 Inhibitoren, PARP-Inhibitoren
- Fortführung/Beginn der systemischen Therapie folgt postpartal → Abstillen ist zu empfehlen.

Entbindung:

- Entbindungsmodus ist von der Therapie unabhängig.
- Frühgeburtlichkeit sollte vermieden werden (eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft verbessert den mütterlichen Erkrankungsverlauf nicht).
- Bei stabiler Krankheitslage wird eine Entbindung nach der 37 SSW angestrebt.
- histopathologische Untersuchung der Plazenta könnte in Erwägung gezogen werden (plazentare Metastasierung verschlechtert die Prognose).

Die zukünftige Schwangerschaft erhöht kurzfristig nicht die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder einer Metastasierung (POSITIVE Studie). Unterbrechung der endokrinen Therapie (nach 18–30 Monate Vorbehandlung) ist für 2 Jahre möglich, um den Kinderwunsch zu realisieren (CAVE: 3-monatige wash out Phase der endokrinen Therapie)

Ein interdisziplinäres Management und Behandlung in zertifizierten Brustzentren sollte angestrebt werden. Teilnahme an der BCP (Breast Cancer in Pregnancy) Registerstudie von GBG sollte angeraten werden.

Fertilitätserhalt:

- Beratung und fertilitätserhaltende Maßnahmen sollten vor Therapiebeginn erfolgen
- FertiPROTEKT Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen (<https://fertiprotekt.com>)
- Kryokonservierung: Punktion von Eizellen und Teilovariektomie

11. Risikoadaptierte Nachsorge beim Mammakarzinom

Inhalte der Nachsorge

Ziele

- Früherkennung von möglicherweise heilbaren (Lokal)-Rezidiven
- Detektion von Zweitkarzinomen
- Behandlung von therapiebedingten unerwünschten Wirkungen
- symptomorientierte Nachsorge, d.h. bildgebende Verfahren (Röntgen/CT Thorax, Oberbauchsonografie/CT, GKS) kommen nicht routinemäßig, sondern nur bei Bedarf/Symptomen zur Anwendung
- Keine routinemäßige Bestimmung der Tumormarker in der kurativen Situation
- Optimierung des Lebensstils

Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen

- Anamnese (Cave: triple negativ → eher viszerale Filiae), ggf. weitere Diagnostik. Bei neurologischer Symptomatik vor allem bei HER2-positivem oder triple negativem Mammakarzinom Schädel-Diagnostik erwägen
- Körperliche Untersuchung
- Brust-Selbst-Untersuchung
- Mammographie und Mammosonographie
- Ggf. Mamma-MRT bei unklarer Mammographie/-sonographie (Narbe DD Rezidiv)
- Gynäkologische Untersuchung/ reguläre Vorsorge
- Bei Z.n Implantateinlage (auch bei Z.n. Augmentation): jährliche Mammasonographie (BIA-ALCL)

Empfohlenes Nachsorgeschema: (invasives Mamma-Ca / CLIS/DCIS)

		Nachsorge/Follow-Up*				Screening	
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	> 6
Selbstuntersuchung		monatlich					
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		alle 3 Monate bei invasivem Karzinom alle 6 Monate bei DCIS		alle 6 Monate bei invasivem Karzinom oder DCIS		alle 12 Monate bei invasivem Karzinom	
Mammographie und ergänzend Mammasonographie	BET**	Beidseits: alle 12 Monate					
	Mastektomie	Kontralateral: alle 12 Monate					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					

Tabelle 11: Nachsorgeplan

* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie

** nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio

Das Ziel der Nachsorge ist:

Die Früherkennung von möglicherweise heilbaren Lokalrezidiven

- Lokoregionäre Rezidive: Inzidenz 7 bis 20%
- Kontralaterales Mamma-Ca: Inzidenz 0,5 bis 1% / Jahr

Die Detektion von Zweitkarzinomen

- Screening auf Zweitmalignomen entsprechend den gültigen Leitlinien
- Gyn. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen
- Relatives Risiko für
 - Ovarialkarzinome RR 1,5
 - Endometriumkarzinome RR 1,6
 - Kolorektale Karzinome RR 3,0

Die Behandlung von therapiebedingten unerwünschten Wirkungen

- Lymphödeme, z.B. manuelle Lymphdrainage, Kinesiotaping, Prüfung auf operative lymphovenöse Anastomose / LK Transplantation
- Radiogene Dermatitis, z.B. Hautpflege, Kühlung, Calendula-Salbe

- Osteopenie/Osteoporose, z.B. DXA-Scan, Bisphosphonate, körperliche Aktivität, Vit D3- und Calcium-Substitution
- Menopausenbeschwerden, z.B. Symptombehandlung (Venlafaxin, Akupunktur, Yoga, keine HRT)
- Herzschiädigung, z.B. regelmäßiges kardiales Monitoring, Ausschaltung der Noxen, frühzeitige medikamentöse Therapie (ACE-Hemmer, β -Blocker)
- Thrombembolie, z.B. ggf. Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor, Antikoagulation, gerinnungsspezifische Anamnese, ggf. Abklärung

Optimierung des Lebensstils

- Ausreichend körperliche Aktivität (körperliche Aktivität von mehr als 9 MET pro Woche können das Mortalitätsrisiko um 6% senken im Vergleich zu Patientinnen mit weniger als 3 MET pro Woche) (MET= metabolisches Äquivalent= 1kcal/kg/h 4MET entsprechen einer Aktivität wie Walken oder Spaziergehen)
- Normalisierung des BMI ab einem BMI von $\geq 30\text{kg/m}^2$
- Vermeiden von Untergewicht
- Einstellung von Diabetes mellitus Typ 2
- Entwöhnung bei Nikotinabusus

Abbildung 12 und Kapitel 9.3.1. zeigt eine Übersicht über das Vorgehen bei Verdacht bzw. zum Ausschluss eines BIA-ALCLs.

Nachsorge bei Z.n. Implantateinlage zur Erkennung einer BIA-ALCL

Jährliche Mammasonographie

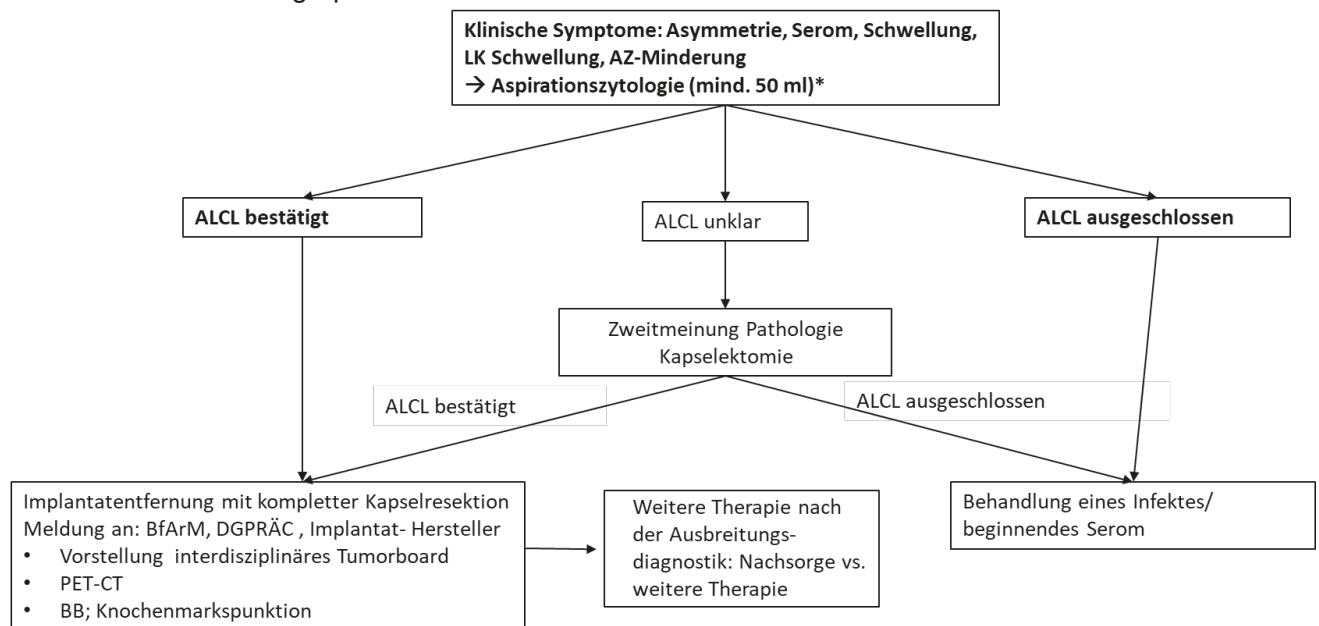


Abbildung 10: Algorithmus zur Nachsorge für Patientinnen mit einer implantatbasierten Brustrekonstruktion oder Augmentation.

Spezialisierte pathologische Aufarbeitung notwendig (u.a. CD30; ALK-Bestimmung).

Keine Sentinel-Node Biopsie, bei axillären Lymphomen keine Stanzbiopsie, sondern komplette Entfernung der betreffenden suspekten Lymphknoten

11.1 Nachsorge

(siehe Essener Nachsorgekonzept)

Anhang

1. Risikoassessment, Beratung und genetische Testung von Ratsuchenden und Betroffenen bei familiär bedingtem Karzinom bzw. Karzinomrisiko

Allgemeines

- Erhebung und regelmäßige Aktualisierung der onkologischen Familienanamnese
- autosomal-dominanter Erbgang

Aktuelle Information zu laufenden Mammakarzinom-Präventionsstudien sind abrufbar unter:
www.brustkrebsvorbeugen.de

Angaben zu ausgewählten Mutationen und deren Karzinomrisiko zur groben Orientierung:

Keimbahnmutation	Karzinom	Lebenszeitrisiko (%)	Anmerkung
<i>BRCA 1</i>	Mamma	65-85	kontralaterales Ca-Risiko 25-35% in 10 Jahren
	Ovar	40-45	
<i>BRCA 2</i>	Mamma	45-85	
	Ovar	10-27	
<i>PALB 2</i>	Mamma	50	Kontralaterales Ca-Risiko nicht bekannt
	Ovar	5	
<i>RAD51C</i>	Mamma	20-40	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	10-15	
<i>RAD51D</i>	Mamma	20-40	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	10-20	
<i>ATM</i>	Mamma	20-40	nicht erhöht zunehmende Evidenz für Assoziation mit erhöhtem Prostata-Ca Risiko
	Ovar	2-3	
<i>MLH1</i>	Endometrium	34-54	Lebenszeitrisiko von Frauen mit Lynch-Syndrom für Kolon-Ca bei 10-60% je nach Mutation
	Ovar	4-20	
<i>MSH2</i>	Endometrium	21-57	
	Ovar	8-38	
<i>MSH6/EPCAM</i>	Endometrium	16-49	
	Ovar	≤1–13	
<i>PTEN</i>	Endometrium	19-28	Cowden-Syndrom
	Mamma	bis 50	
	Schilddrüse	3-10	
<i>BARD1</i>	Mamma	20-30	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	Nicht erhöht	
<i>BRIP1</i>	Mamma	<20	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	5-15	
<i>CHEK2</i>	Mamma	20-30	Lebenszeitrisiko für Prostatakarzinom Kolonrektalkarzinom Pap. Schilddrüsenkarzinom Magenkarzinom Sarkom/Nierenzellkarzinom erhöht
	Ovar	Nicht erhöht	

<i>STK 11</i>	Mamma	20-50%	Lebenszeitrisiko für Karzinom des Magen-/Darmtrakts, Pankreas und Endometriums erhöht
	Ovar	Keimstrangtumor mit annulären Tubuli	Peutz-Jeghers Syndrom
<i>SMARCA 4</i>	Mamma	Nicht bekannt	
	Ovar	assoziiert mit SCCOHT	
<i>DICER-1</i>	Ovar		Sertoli-Leydig-Zelltumor und juveniler Granulosazelltumor

In der Beratung müssen die (nicht erkrankten) Ratsuchenden von der/dem bereits erkrankten Patienten/-in unterschieden werden. Bei Letzteren handelt es sich um einen diagnostischen Test. Bei Patientinnen mit Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms und ebenso bei Vorliegen eines triple negativen Mammakarzinoms (<70. LJ) besteht die Indikation zur humangenetischen Beratung und Testung unabhängig von der Familienanamnese (Erweiterung der Testkriterien). Bei Patientinnen mit singulärem Ovarialkarzinom > 80 LJ ist ein Kostenübernahmeantrag regelhaft erforderlich). Das Ergebnis der genetischen Testung hat besonders in Bezug auf den Einsatz von PARP-Inhibitoren prädiktive Bedeutung (s. Behandlung des Ovarialkarzinoms/ des Her2neu negativen metastasierten Mammakarzinoms, ggf. als erweiterte Erhaltungstherapie bei g*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit high- risk Mammakarzinom (analog OlympiA-Studie)) und sollte bei Ovarialkarzinom frühestmöglich nach der histologischen Diagnose empfohlen werden. Im Fall des fortgeschrittenen, HER2neu negativen metastasierten Mammakarzinoms sollte die Testung im Fall eines Progresses zur Evaluation einer weiteren Therapieoption erfolgen. Bei high-risk Mammakarzinomen stellt sich die Option auf einen einjährige Olaparib-Erhaltungstherapie bei g*BRCA1/2*-Mutationsträger/innen. Das Gespräch unterliegt dem Gendiagnostikgesetz. Bei informativer Gentestung muss der Patientin die weiterführende Beratung angeboten werden. Patientinnen mit positiver Checkliste und nicht informativem Testergebnis sollten ebenfalls weiterführend beraten werden (Heterozygotenrisikoanalyse, Kalkulation des Lebenszeitriskos incl. Polygenic Risk Score).

Polygenic risk Score:

Zusätzlich zu monogenetischen Faktoren (wie einer pathogenen Mutation in einem der Risikogene (z.B. *BRCA1* oder *BRCA2*)) beeinflussen nicht genetische Faktoren (s. Kapitel Mammakarzinom) und polygenetische Faktoren das Erkrankungsrisiko. Bei letzterem, den sog. „SNPs“ (single nucleotide polymorphism) oder „SNVs“ (single nucleotide variations), handelt es sich um Sequenzvarianten, deren kombinierte Effekt auf das Brustkrebserkrankungsrisiko als „polygenic risk score“ (PRS) ausgedrückt wird. Es handelt sich um eine Ergänzung der Analyse monogenetischer Faktoren, für sich allein genommen, ist die Untersuchung zur Risikoeinschätzung nicht sinnvoll.

Das Ergebnis der Untersuchung mit Ausdruck eines „hohen Risikos“ beeinflusst besonders in folgenden Konstellationen die klinische Handlungsempfehlung:

- Mammakarzinomerkrankung < 45 Jahren ohne pathogene Mutation im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *PALB2*-Gen
- Nachweis einer pathogenen Variante in *ATM*- oder *CHEK2*-Gen
- Heterozygotenrisikokalkulationen bei positiver Familienanamnese aber ohne Nachweis einer pathogenen Mutation

Beispiel klinische Relevanz einer PRS Analyse bei *CHEK2* Mutationsträgerinnen:

Brustkrebs- risiko	<i>CHEK2</i> Mutation	
	PRS besonders günstig	PRS besonders ungünstig
	Bis 50. LJ	< 2 %
	Bis 80. LJ	< 13%
		> 11 %
		> 33 %

(Borde J et al 2021, DOI: 10.1093/jnci/djaa203)

ACHTUNG:

Falls zum Einsatz einer zielgerichteten Therapie z.B. mit PARP-Inhibitoren das Vorliegen einer pathogenen Mutation in der Zulassung vorausgesetzt wird, ist bei der genetischen Testung die Beantragung der Kostenübernahme zu beachten, wenn die Situation der Patientin nicht den o.g., bisher geltenden Einschlusskriterien zur Testung entspricht. Im Falle des HER2neu negativen, HR positiven fortgeschrittenen Mammakarzinoms müssen folgende Kriterien zutreffen: Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan (wenn nicht kontraindiziert), Krankheitsprogress unter oder nach einer endokrinen Therapie (Details s. Kapitel zur Mammakarzinom und Ovarialkarzinom).

Besonderheiten bei betroffenen Patientinnen mit Ovarialkarzinom:

Allgemeines:

- Prävalenz für *BRCA1/2*-Keimbahn-Mutationen bei unselektierten OC-Patientinnen liegt in Deutschland bei etwa 21% (bei high-grade serösem Histotyp ca. 23%)
- Die Familienanamnese ist nur sehr bedingt geeignet, um Risikofamilien zu identifizieren
- Zusätzliche somatische (Mutation im Tumorgewebe) *BRCA1/2*-Mutationen werden dabei in 4-9% vorgefunden
- Immunhistochemische Bestimmung von *BRCA1/2* am Tumorgewebe hat eine zu niedrige positive Vorhersagekraft (ca. 50%) und wird daher nicht empfohlen. Als neue Technik wird derzeit das Next Generation Sequencing mit Nachweis der bereits in der Keimbahntestung etablierten pathologischen Mutationen im Tumor (somatische Mutation) angeboten.
- Beachtenswert ist, dass sog. „large genomic re-arrangements“ am Tumorgewebe nicht zuverlässig detektiert werden können. Liegt eine Tumortestung ohne Nachweis einer *BRCA*- Mutation vor, sollte zur Detektion derartiger Mutationen bei therapeutischer Relevanz zusätzlich eine MLPA- Analyse im Blut erfolgen.
- **Beim primären fortgeschrittenen high grade Ovarialkarzinom ist zur optimalen Therapieplanung (Einsatz/Auswahl von PARP Inhibitoren) ggf. die Durchführung eines HRD (Homologe Rekombinations-Defizienz)-Tests ratsam. Dieser unterliegt nicht dem Gendiagnostikgesetz, ersetzt jedoch nicht die Keimbahntestung.**

Anmeldung zur Beratung und Testung an den
Kliniken Essen-Mitte: 0201-174 34 066
oder 0201-174 33 038/33027

2. Beratung bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom-Risiko

Die Einschlusskriterien wurden wie o. g. erweitert, so dass eine aktualisierte Checkliste vorliegt.
<https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/informative-links/>
<https://www.onkozeit.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaeres-mammakarzinom/>

Einschlusskriterien: Ratsuchende / Patientinnen aus Familien mit:

(Einschlusskriterien des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs)

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs bei Erkrankten¹

¹Mammakarzinom inkl. DCIS, Ovarialkarzinom inkl. Borderline-Tumore (BOT), primäre Tuben- u. Peritonealkarzinome u. STIC

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:



A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 70. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)**		2	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
			A 0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie			B 0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie			C 0

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

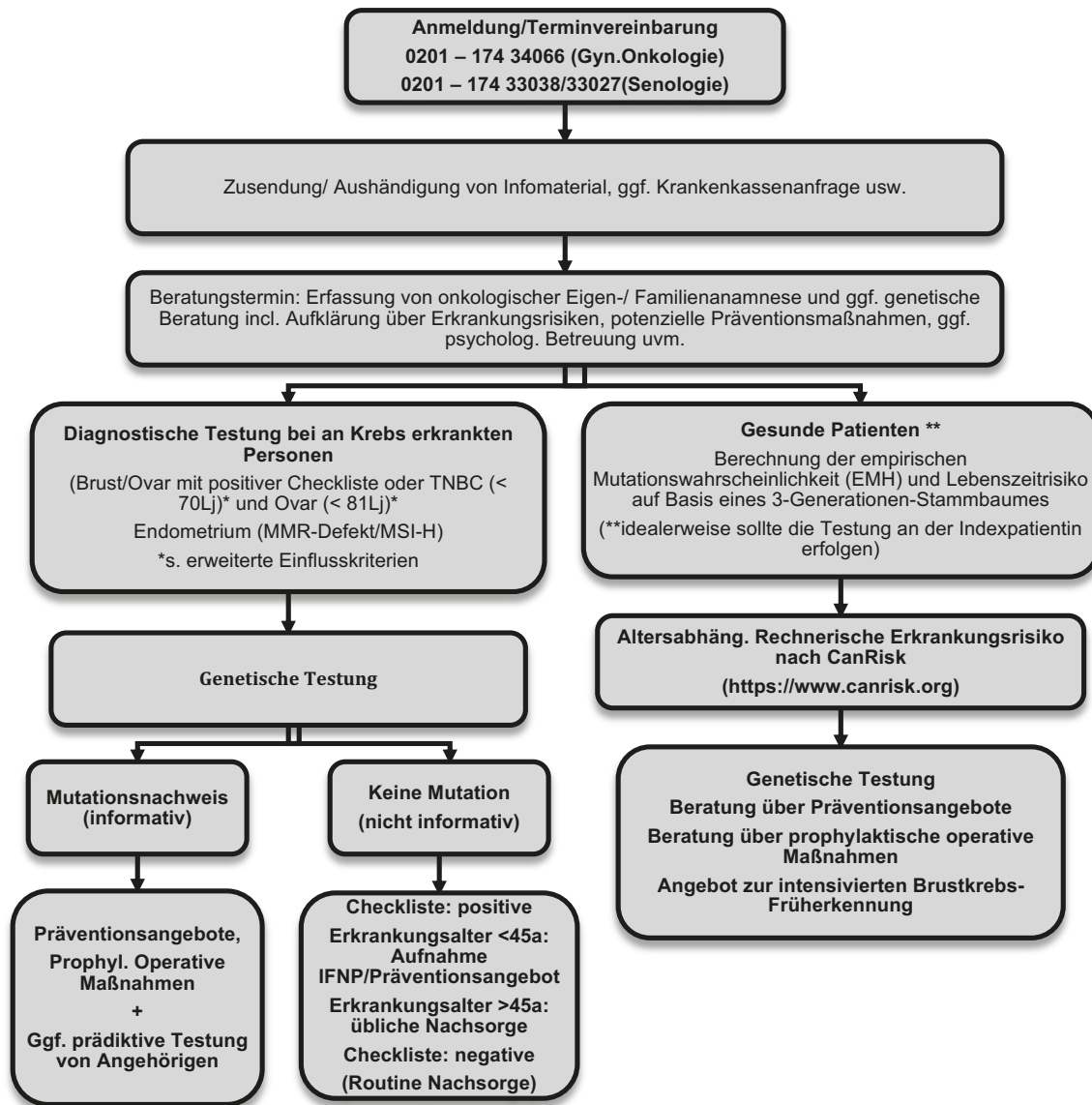
Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgabe des EBM. **Gewichtung nur anrechenbar bei weiteren weiblichen Erkrankten in der Familie.

Version: 01. September 2025 (C)
 Ärztekammer Westfalen-Lippe,
 Deutsche Krebsgesellschaft,
 Deutsche Gesellschaft für Senologie,
 Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Bei Vorliegen eines dieser Einschlusskriterien liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei >10%. Dies ist jedoch für Borderlinetumoren (noch) nicht gesichert.

Ablauf der Beratung:



Die Empfehlung der ASCO (Bedrosian I et al., J Clin Oncol 00:1-21 2023) von 2023 rät dazu, allen Patienten mit einem neu oder in der Vergangenheit diagnostizierten Mammakarzinom ≤ 65 Jahren, eine *BRCA1/2*-Testung anzubieten. Für Patienten > 65 Jahre sollte dieses ebenso erfolgen bei positiver Familien- oder Eigenanamnese, bei einem Rezidiv, Zweitkarzinom, kontralateralen Mammakarzinom oder wenn die Indikation zur PARPi-Therapie besteht.

Primäre Prävention

Zielgruppe:

Frauen mit pathogener Mutation in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*.

(Klinische Empfehlungen für Träger pathogener Mutationen in anderen Genen, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert sind (z.B. aus TrueRiskv3.0®-Panel) siehe: Übersicht Konsensusempfehlung 2022 des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs

<https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>

Grundsätzliches:

Bei Nachkommen von Mutationsträgerinnen in folgenden Risikogenen:

BRCA1/BRCA2/ATM/BRIP1/RAD51C/PALB2, führt das Vorliegen einer bi-allelischen Mutation (Vererbung durch Mutter und Vater) ggf zu frühkindlichen Erkrankungen (Z.b. Fanconianämie; ausführliche Tabelle: s.o.: Konsensusempfehlung 2022 des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs). Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens ist deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Es empfiehlt sich bei Kinderwunsch von Mutationsträgerinnen daher die genaue Erhebung der Familienanamnese des Partners und ggf. dessen Vorstellung zur humangenetischen Beratung/Testung.

Operative Maßnahmen:

A) Prophylaktische bilaterale Mastektomie (Mammakarzinom-Risikoreduktion $\geq 90\%$)

Voraussetzungen:

- Alter > 25 Jahre
- Psychologisches Beratungsangebot
- in schwierigen Fällen kann ein Ethikonsil sinnvoll sein

OP-Technik:

1. Wahl: Skin-sparing Mastektomie (SSM)-ohne Erhalt des MAK oder Nipple-sparing Mastektomie mit Erhalt des MAK (Mamillen-Areola-Komplex) unter Mitnahme der Pectoralisfaszie– Risikoreduktion > 95% (die Mastektomie (NSM) unter Erhalt des MAK wird zunehmend auch als onkologisch sicher betrachten, die Lokalrezidivrate beträgt auch hier 3.5 bis 5.5%, individuelle Aufklärung notwendig). Im Falle der NSM kann die Nippel-Punch-Biopsie sinnvoll sein.

Anmerkungen:

Kein axilläres Sampling / SLNB im Rahmen der prophylaktischen Mastektomie.

Aufklärung über die erwarteten spezifischen Nebenwirkungen: Stillen nicht möglich, Sensibilität der Mamille nicht mehr (vollständig) vorhanden.

Eine postoperative MRT Untersuchung zwecks Detektion von etwaigem Restdrüsengewebe wird ab frühestens 6 Monate postoperativ empfohlen. Bei Nachweis von Restdrüsengewebe Re-Evaluation der operativen Möglichkeiten zur Komplettierung.

immer: sorgfältige pathologische Aufarbeitung mit Hinweis auf familiäre Mamma-/ Ovarialkarzinom-Belastung an Pathologie.

Die prophylaktische Mastektomie bei der gesunden Trägerin einer *BRCA1/2*-Mutation führt zu einer deutlichen Senkung des Erkrankungsrisikos und bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen auch zu einem verbesserten Überleben im Vergleich zur intensivierten Früherkennung. Die kontralaterale prophylaktische Mastektomie bei bereits an Brustkrebs erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ist individuell zu diskutieren, es gibt auch hier bereits Hinweise auf einen Überlebensvorteil für sowohl *BRCA1*-, als auch *BRCA2*- Mutationsträgerinnen. Bei neoadjuvanter Chemotherapie Durchführung im Fast-Track sinnvoll, damit das Ergebnis der genetischen Testung vor der onkologisch indizierten, anstehenden Operation vorliegt. Die Indikation zur prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie sollte mangels nicht chirurgischer Präventionsmöglichkeiten des Tuben/Ovarial/Peritonealkarzinoms auch am Mammakarzinom erkrankten *BRCA1/2*- Mutationsträgern empfohlen werden, bzw. mit metastasierten Patientinnen individuell diskutiert werden.

B) Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)

Datenlage zur Risikoreduktion (RR) für Mammakarzinom (einschließlich Rezidivrisiko bei bereits Erkrankten) kontrovers: ggf. bis zu 50% (bei OP prämenopausalen Pat.)

Ovarialkarzinom-RR ca. 97% der Gesamtmortalität

Voraussetzungen:

- Abgeschlossene Familienplanung, ansonsten Vorstellung zur Beratung bezüglich Fertilitätsprotektion (bestenfalls in einem Zentrum mit Angliederung an das FERTIPROTEKT-Netzwerk)
- Bei Mutationsträgern, mit Indikation zur PBSO vor Abschluss der reproduktiven Phase, wird z.B. eine Kryokonservierung von Oozyten (fertilisiert oder unfertilisiert) empfohlen
- Vorstellung mit Hormonstatus und aktuellem AMH Wert zum Planungsgespräch
- Eine Beratung bezüglich Fertilitätsprotektion ist bei Patientinnen > 35 J (oder jünger, bei unerfülltem Kinderwunsch > 1 Jahr, trotz angestrebter Schwangerschaft) bei Mutationsnachweis sinnvoll, falls Kinderwunsch besteht.

OP-Technik:

Zytologie, endoskopische Adnexektomie bds. mit uterusnahe Absetzen der Tuben, Peritoneal-PEs + Inspektion des gesamten Peritonealraums

Immer: sorgfältige pathologische Dünnschichtaufarbeitung (Extensively Examining the FIMbriated End of the Fallopian Tube (SEE-FIM-Protokoll))

Postoperativ:

- regelmäßige Knochendichteuntersuchungen empfehlen
- Calcium und Vitamin D Substitution
- ggf. add back Therapie besprechen

Risiko-reduzierende Salpingektomie (RRS)

Es müssen hier 2 Formen unterschieden werden:

- Prophylaktische RRS: bei Risikopatientinnen bezüglich Auftreten eines OvCa
- Opportunistische RRS: bei Patientinnen mit durchschnittlichem Risiko

Prophylaktische RRS

- Derzeit keine Standard-OP bei genetischem Risiko
- Keine Daten zur onkologischen Sicherheit im Vergleich zur kompletten BSO (→ TUBA-WISP II-Studie anbieten)
- Kein Einfluss auf Brustkrebsrisiko im Vergleich zu BSO
- Vollständige histologische Aufarbeitung der Präparate gemäß dem FIM-SEE Protokoll

Opportunistische RRS

- Beidseitige Entfernung der Tuben im Rahmen von gynäkologischen Eingriffen im kleinen Becken (bei guter Zugänglichkeit)
- Anbieten z.B. bei Hysterektomie bzw. Adnexeingriffen (bei anderweitiger Diagnose) nach abgeschlossener Familienplanung
- Risikoreduktion für Ovarialkarzinom ca. 35%

Medikamentöse primäre Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

- Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre: Reduktion des invasiven Mammakarzinoms, DCIS, LN
- Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1,66% in 5 Jahren)
- AI für postmenopausale Frauen
- Raloxifen für postmenopausale Frauen: Reduktion des invasiven Mammakarzinoms (Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1,66% in 5 Jahren))

Cave: Chemoprävention des Mammakarzinoms hat in der EU keine Zulassung. Chemopräventive Maßnahmen sollten nur nach individueller und umfassender Beratung über Einnahme für mindestens 5 Jahre angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

Sekundäre und tertiäre Prävention:

Intensivierte Früherkennung/ Nachsorge

Cave: die Früherkennung ist nur für das Mammakarzinom, nicht aber für das Ovarialkarzinomrisiko etabliert

Mutation nachgewiesen:

Hochrisikogene: *BRCA1/2* (ab 25.LJ), *PALB2* (ab 30.LJ), *TP53* (ab 20.LJ) bzw. 5 Jahre vor frühestem EA (Erkrankungsalter) in der Familie:

- Monatlich Selbstuntersuchung der Brust
- 1x jährlich MRT
- 2x jährlich Mammasonographie
- Mammographie ab 40. LJ alle 1-2 Jahre bzw. im Rahmen der Nachsorge bis zum 70. LJ
- RRSO zwischen dem 35. LJ (bei *BRCA1*) bis 40. LJ oder nach abgeschlossener Familienplanung

Moderate Risikogene: *CHEK2*, *RAD51C/D*, *CDH1*, *BARD1*, *BRIP1*, *ATM* alle ab 30.LJ, bzw. 5 Jahre vor frühestem EA (Erkrankungsalter) in der Familie

- Monatlich Selbstuntersuchung der Brust
- 1x jährlich Mamma-MRT
- 1x jährlich Mammasonographie
- Mammographie ab 40. LJ alle 1-2 Jahre bzw. im Rahmen der Nachsorge bis zum 70. LJ

Keine Mutation nachgewiesen: Normalbefund:

Aufnahme in das intensivierte Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm (IFNP) bei Erkrankungsalter ≤ 45 Jahre bis zum 50. LJ.

Aufnahme in das intensivierte Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm (IFNP) bei rechnerischem 10-Jahreserkrankungsrisiko ≥ 5% bis zum 50. LJ.

Nach bds. risikoreduzierender Mastektomie:

Durchführung eines Mamma-MRT 6-12 Monate nach der Operation zur Beurteilung von Restdrüsengewebe. Ist kein Restdrüsengewebe im MRT nachweisbar: Beendigung des IFNP (intensivierte Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm) und Empfehlung zum Follow-up mittels Mammasonographie 1x jährlich.

Anmeldung zur intensivierten Früherkennung in der Senologie - Tel.: 0201 174 33 038/33027

Li Fraumeni- Syndrom (LFS)

Allgemeines:

- Autosomal dominant vererbte *TP53*-, (selten *CHEK2*-) Keimbahnmutation (in bis zu 70 % der Fälle, in 20 % beim sog. „Li-Fraumeni-like-Syndrom“ (LFS-L) nachgewiesen)
- **Li-Fraumeni Syndrom assoziierte Tumore: prämenopausales Mammakarzinom** (medianes Alter 33. LJ.), **Sarkome** (medianes Alter 14. LJ., **Weichteil z.B. des Uterus**, Lipo- und Rhabdomyosarkom; **Knochen z.B.** Osteo- oder Chondrosarkom), **Hirntumore** (medianes Alter 16. LJ; **z.B.** Plexus-choroideus-Karzinom, Sonic Hedgehog (SHH) Subtyp Medulloblastom, Gliom), **Adrenokortikale Karzinome** (medianes Alter 3. LJ.), und **andere**: Neuroblastom, Leukämie, Kolorektales Ca., bronchoalveoläres Lungen-, Schilddrüsen-, Pankreas-, Leberzell-, Endometrium-, Ösophageal-, Haut-, Ovarial-, Prostata-, Magen-, und Nierenzellkarzinom.
- **Hohes Karzinom-Lebenszeitrisiko (70% für Männer, >90% für Frauen), frühes Ersterkrankungsalter (wobei sowohl Ersterkrankungsalter als auch Art der Tumore eine erhebliche Heterogenität aufweisen).**

Für Patientinnen/Patienten im reproduktionsfähigen Alter: Aufklärung bezüglich der Möglichkeit zur reproduktionsmedizinischen Unterstützung einschließlich Aufklärung über Möglichkeit zur pränatalen Diagnostik und zur Präimplantationsdiagnostik. Vorstellung von Kindern vor der Menarche und jeder Patientin vor Durchführung einer Chemotherapie oder Bestrahlung zur Fertilitätsprojektion. Die Überweisung in ein Zentrum mit entsprechender Expertise (s. Fertiprotect-Netzwerk) wird dringend empfohlen.

Revidierte Chompret Kriterien:

- Indexpat. mit LFS assoziierter Tumor vor dem 46. LJ **und** einer/einem Verwandten 1. oder 2. Grades mit LFS assoziiertem Tumor vor dem 56. Lebensjahr **oder** mit multiplen Tumoren (exklusiv Mamma-Ca, wenn Index an Mamma-Ca erkrankt)

oder

- Vorliegen von multiplen Tumorerkrankungen, von denen 2 LFS- assoziiert sind und das erste vor dem 46. LJ (exklusive meta/synchrone Mammakarzinome) diagnostiziert wurde

oder

Index mit einer der nachfolgenden Erkrankungen:

Adrenokortikales Karzinom, unabhängig von der FA (Familienanamnese)

Plexus-choroideus-Karzinom, unabhängig von der FA

Rhabdomyosarkom (embryonal anaplastischer Subtyp) unabhängig von der FA

oder

Index mit Mamma-Ca vor dem 31. LJ

Li-Fraumeni-Like Syndrom:

Pat. mit einem Tumor aus dem LFS-Spektrum vor dem 46. LJ

und einer/einem 1.- oder 2. gradigen Verwandten mit einem LFS-Tumor

und einer/einem 1.- oder 2. zweitgradigen Verwandten mit einem Malignom vor dem 60. LJ

Klinische Empfehlungen

- Klinisches Register für Patienten mit Li- Fraumeni-Syndrom: www.krebs-praedisposition.de
- bei Sarkomen Einschluss in die REGSA Studie (Sarkomregisterstudie)
- **Screening siehe Empfehlungen gemäß der NCCN Guidelines**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609280/>

- **Pat haben durch Screening Überlebensvorteil**, Beginn des Screenings ab Diagnosestellung oder ab Ersterkrankung
- **Prophylaktische Mastektomie (bei Frauen) zur RR kann angeboten werden, ansonsten intensivierte Vorsorge.**
- **Vermeiden/Minimieren einer Bestrahlung bei erhöhter Sensitivität gegenüber ionisierender Strahlen und beschriebenen Bestrahlungs-induzierten sekundären Malignomen** (Evans DG, et al. 2006. Malignant transformation and new primary tumors after therapeutic radiation for benign disease: substantial risk in certain tumor prone syndromes. Journal of Medicine Genetics. Apr; 43(4):289-294; Limacher JM, T Frebourg, S Natarjan-Ame, and JP Bergerat. 2001. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. International Journal of Cancer. Aug 20; 96(4):238-242).

3. **Richtlinien zur Beratung bei HNPCC** (hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom, Lynch-Syndrom)

Begriffsdefinition:

HNPCC: Patienten, die die Amsterdam- und/oder Bethesda-Kriterien erfüllen, werden HNPCC-Patienten genannt (ein Gendefektnachweis ist zur Definition der HNPCC nicht erforderlich, knapp 50% der HNPCC-Patienten weisen eine MMR-Keimbahnmutation auf)

Lynch-Syndrom: Bei Nachweis einer Mutation in einem der vier Mismatch-Repair (MMR)-Gene wird vom Lynch-Syndrom gesprochen. Anstieg des Lebenszeitriskos für verschiedene Malignome, u.a. Karzinome des Endometriums, Magens, Ovars, Ureters/ Nierenbeckens, Pankreas, Dünndarms, hepatobiliäres Ca, sebazöse Hauttumoren und Keratoakanthome (s. Tabelle 2). Es ist für etwa 1% - 3% der Kolon- und Endometriumkarzinome verantwortlich und durch einen autosomal-dominanten Erbgang gekennzeichnet. Typisch ist ein frühes Erkrankungsalter und syn- / metachrone Karzinome.

Mismatch-Repair (MMR): DNA-Reparaturmechanismus v.a. durch MLH1, MSH2, MSH6, PMS2-Gene (Austausch von Basen)

Mikrosateliteninstabilität (MSI): bei Verlust der DNA-Mismatch-Repair Funktion kommt es zur Expansion/Kontraktion von Genloci mit repetitiven Nukleotidsequenzen (=Mikrosateliten). Genetischer Vergleich zwischen Normal- und Tumorgewebe weist eine Veränderung dieser Regionen auf = MSI

Lebenszeitrisiko für Karzinome assoziiert mit Lynch-Genotyp (Frauen) (Quelle:NCCN- Quidelines)

	Lebenszeitrisiko (%) bei Mutation			
	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
Karzinom	46-61	33-52	10-44	8.7-20
Kolon	34-54	21-57	16-49	13-26
Endometrium	4-20	8-38	1-13	1.3-3
Ovar	2-7	4.4-12.8	0.7-5.5	>1-2.4
Harnableitendes System	5-7	0.2-0.9	<1-7.9	*
Magen	0,4-11	1.1-10	<1-4	0.1-0.3
Dünndarm	6.2	0.5-1.6	1.4-1.6	<1-1.6
Pankreas	1.9-3.7	0.02-1.7	0.2- 1	0.2-1
Biliärer Trakt	4.4-13.8	3.9-23.8	2.5-11.6	4.6-11.6
Prostata	0.7-1.7	2.5-7.7	0.8-1.8	0.6-1
Hirntumor	42	44	0	
sebazöse Hauttumoren und Keratoakanthome				

*Datenlage unzureichend

Revised Amsterdam Criteria (1999): (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

- mindestens 3 Verwandte mit Kolonkarzinom oder einem der oben genannten HNPCC-assozierten Tumoren
- einer davon erstgradig verwandt mit den beiden anderen
- mindestens 2 aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen
- mindestens eines der HNPCC-assozierten Karzinome* sollte vor dem 50. LJ diagnostiziert sein
- eine FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) sollte bei Kolonkarzinomen ausgeschlossen werden

Bethesda-Kriterien: (mind ein Kriterium muss erfüllt sein)

- positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
- synchrone / metachrone Kolon-/ Rektumkarzinome oder HNPCC-assozierte Karzinomerkrankungen *
- zwei erstgradig verwandte betroffene Familienmitglieder mit Kolon-/ Rektumkarzinom und/oder HNPCC-assoziierter Tumorerkrankung (einer < 45 Jahre) und/oder
- Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lj.
- Kolon-/ Endometriumkarzinom vor dem 45. Lj.
- undifferenzierte rechtsseitige Kolonkarzinome (solid / cribriform) vor dem 45. Lj.
- siegelringzelliges Kolonkarzinom vor dem 45. Lj.
- Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lj.

Kriterienkatalog der Deutschen Krebsgesellschaft: (mind ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Patientin/ Angehörige(r) mit Kolonkarzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patientin/Angehörige(r) mit Vorliegen von mehreren (synchron oder metachron aufgetretenen) HNPCC - assoziierten Tumore*
- Patientin mit Kolonkarzinom + Angehörige(r) mit HNPCC - assoziiertem Tumor
- Patientin + mindestens 2 weitere Personen, die an einem Kolonkarzinom oder einem HNPCC-assoziertem Tumor* erkrankt
- Patientin und/oder Angehörige(r) mit FAP (familiärer adenomatöser Polyposis)

* (Krebserkrankung in Kolon, Dünndarm, Magen, Endometrium, Ovar, Pankreas, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)

Bei Patientinnen aus Familien, bei denen die Amsterdam- Kriterien erfüllt sind und deren Tumorgewebe keine Lynch- Syndrom- typischen Auffälligkeiten zeigt, ist ein Lynch- Syndrom nicht ausgeschlossen.

Es sollte daher zur Einschätzung und gg. weiterführenden Diagnostik eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur diagnostischen genetischen Untersuchung in einem Zentrum für familiäre Tumorerkrankungen mit entsprechender Expertise angeboten werden. (S3 Leitlinie Endometriumkarzinom 2024)

KEM-Standard:

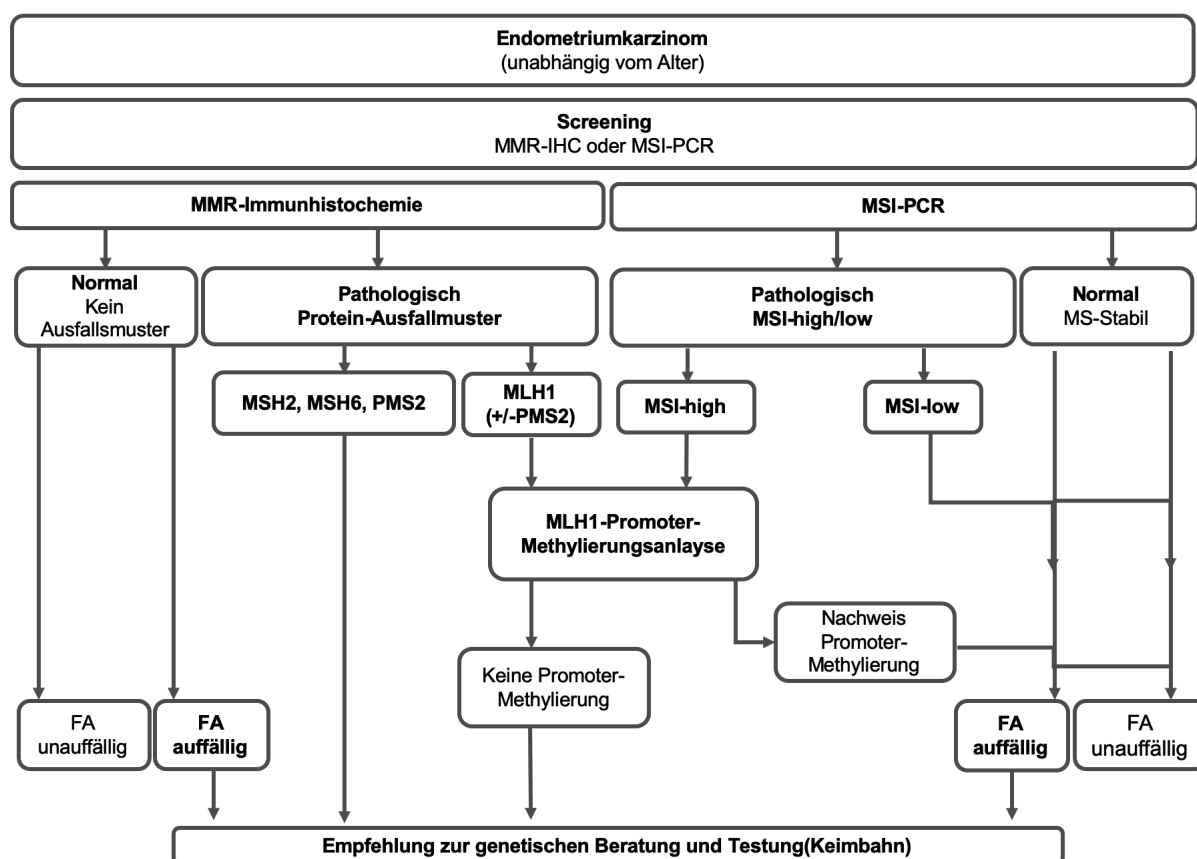
Bei allen Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabhängig vom Alter oder Erfüllen eines der Kriterienkataloge (s.o.): Testung von Tumorgewebe mittels Immunhistochemie bezüglich der Expression von Mismatch Repair Proteinen (MMR).

Besteht aufgrund einer auffälligen Immunhistochemie bzw. molekular- pathologischen Untersuchung (Ausfall von MMR-Proteinen) oder hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) der Hinweis auf eine MMR-Defizienz und der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Person eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur Keimbahnmutationsanalyse in den wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden.

Sobald die ursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, soll die Patientin darauf hingewiesen werden, Familienangehörige über das erhöhte Risiko und die Möglichkeiten einer genetischen Beratung und (prädiktiven) genetischen Untersuchung zu informieren.

(S3 Leitlinie Endometriumkarzinom 2024)

KEM Algorithmus zur Diagnostik des Lynch-Syndroms



Pat. mit gesichertem Lynch-Syndrom bedürfen einer engmaschigen Überwachung und Beratung über prophylaktische Operationen.

Empfehlung für Mutationsträgerinnen gemäß des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs ab dem 25. Lj.:	Koloskopie alle 12-24 Monate ÖGD alle 12-36 Monate
ab dem 30.-35. Lj.:	optional jährliche transvag. Ultraschalluntersuchung und Endometriumbiopsie*

* *S3 Leitlinie Endometriumkarzinom 2024: Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen. Aus den begrenzten Daten lassen sich daher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom- oder Cowden-Syndrom-Patientinnen ableiten.*

Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen soll eine Beratung über die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen totalen Hysterektomie nach Abschluss der Familienplanung und Lynch-Syndrom-Patientinnen ggf. zusätzlich eine Beratung über eine beidseitige Adnexexstirpation angeboten werden.

Cowden Syndrom (CS)

Trägerinnen dieser sehr seltenen autosomal-dominanten Mutation im PTEN Gen haben ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms (20-30% bis zum 70.LJ) mit mittlerem Erkrankungsalter zw dem 48-53. LJ, sowie ein erhöhtes Risiko für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale, gut- und bösartige Tumoren. Aufgrund des mitunter breiten Tumorspektrums benötigen Patienten und Risikopersonen dieser und einiger weiterer, sehr seltener ETS eine multidisziplinäre Betreuung und syndromspezifische Früherkennungsprogramme (S3 Leitlinie Endometrium-Ca 2024)

4. Therapie von Darmpassagestörungen

4.1 Obstipation

Prävalenz: opioid-induzierte Obstipation: > 90 %; ohne Opiode: ca. 40 %

Ursachen

- metabolisch /endokrine Entgleisungen
 - Dehydrierung, Hypercalciämie, Hypokaliämie, Urämie, Hypothyreose
- Medikamente
 - **Opiode!**
 - anticholinerge Substanzen, Neuroleptika, Antidepressiva, Laxanzienabusus, und viele mehr!
- neuronale Dysfunktion
 - Myelonaaffektionen, Plexopathie, autonome /toxische Neuropathie, paraneoplastisch
- „Palliative“ Ursachen
 - tumorbedingt (MIO): z.B. bei Peritonealkarzinose
 - Sarkopenie, Fatigue, Schmerzen, Angst / Depression

Therapie

Ansichts der hohen Prävalenz gilt: Prophylaxe vor Therapie!

- Osmolaxantien
 - Lactulose (z.B. Bifiteral®) Wirkeintritt 8-24 h, blähend
 - Macrogol (z.B. Movicol®) Wirkeintritt 8-24 *, kann Hyponatriämie verursachen
- Stimulantien
 - Bisacodyl (z.B. Laxans®/Dulcolax®), Wirkeintritt 6-10h, keine Antazida gleichzeitig!
 - Na-Picosulfat (z.B. Laxoberal®), Wirkeintritt 4-8h, Bauchkrämpfe möglich

- Gleitmittel
 - Obstinol N[®], Wirkeintritt 6-12 h, Aspirationsgefahr
- Methylnaltrexon (Relistor[®]) KG-abhängig 8-12 mg s.c. jeden 2. Tag
 - gezielte Antagonisierung bei opioidinduzierter Obstipation
- Naloxegol (Moventig[®]) Tgl. (12.5) – 25 mg p.o.
 - gezielte Antagonisierung bei opioidinduzierter ObstipationProbleme: Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren, Opioidentzugssyndrom möglich

4.2 Maligne intestinale Obstruktion (MIO)

(S3 Leitlinie Palliativmedizin bei Tumorpatienten <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>)

Unter einer malignen gastrointestinalen Obstruktion (MIO) wird das Vorliegen eines klinischen und bildgebenden gastrointestinalen Verschlusses aufgrund eines inkurablen intraabdominalen Tumors oder einer intraperitonealen Metastasierung verstanden.

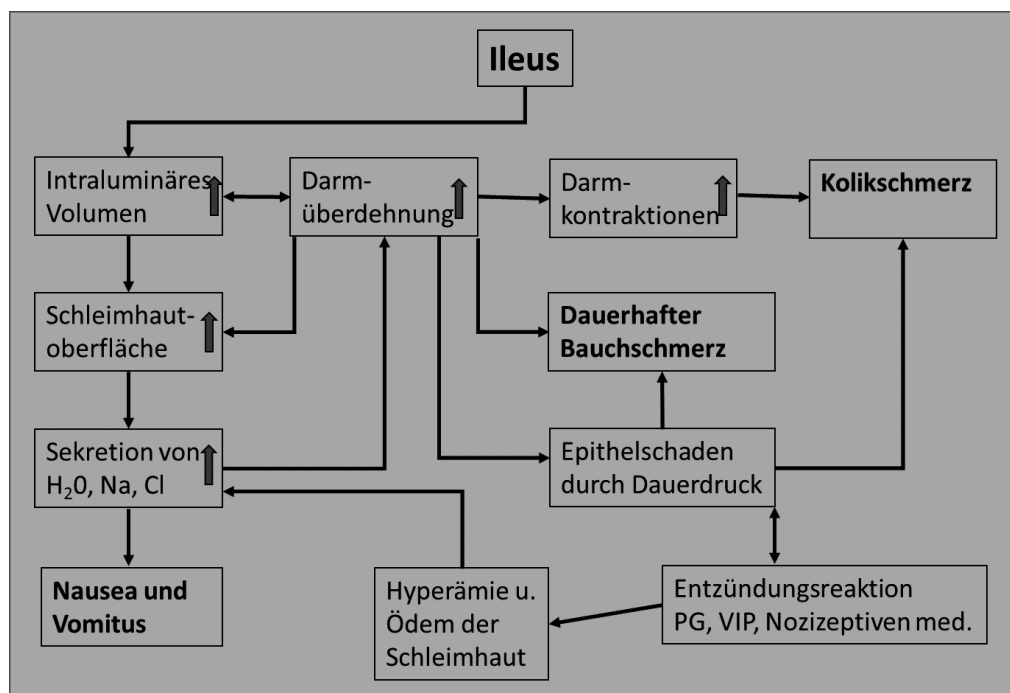
Prävalenz

3%	aller onkologischen Patienten
10-28 %	Kolon-Karzinom
20-50 %	Ovarial-Karzinom

Ursachen und pathogenetische Faktoren der gastrointestinalen Obstruktion

- Druck auf das Darmlumen von außen: Primärtumor, Metastasen, Adhäsionen, radiogene Fibrose
- Intraluminaler Verschluss des Darms
- Tumordinfiltration der intestinalen Muskulatur und dadurch Starre der Darmwand („intestinale Linitis plastica“)
- Motilitätsstörungen des Darmes, hervorgerufen durch Tumordinfiltration in das Mesenterium, den Plexus coeliacus oder andere Nervenstrukturen
- Ausgeprägte Obstipation durch potenziell motilitätshemmende Medikamente: Opiode, Anticholinergika

Aus der S3 Leitlinie Palliativmedizin bei Tumorpatienten, *adaptiert nach Ripamonti et al. 2001, Anthony et al. 2007*



Diagnostik

- US: (Sub-)ileuszeichen, Aszites
- Laboruntersuchung: insbesondere auf Elektrolytentgleisung achten
- rektale Untersuchung bei V.a. MIO obligat: Ampulle leer oder gefüllt?
- Magendarmpassage (Röntgen nach Gastrografinschluck): Ausschluss einer Obstruktion, zusätzlich therapeutische Wirkung des Gastrografins)
- CT-Abdomen = FA-Indikation
- Ausschluss Bridenileus (bei gynäkologischen Tumoren deutlich seltener als bei intestinalen Tumoren); Ausschluss Perforation insbesondere bei lang bestehender Symptomatik;
- Ausschluss Durchwanderungsperitonitis

Therapie

Die Anbindung der Patientin an ein SAPV- Team erscheint grundsätzlich sinnvoll.

Mögliche Behandlungsziele:

1. inkomplette MIO: Wiederherstellung der Passage wird angestrebt → (Einsatz von prokinetischen Antiemetika, Laxantien und Etablierung einer antiödematösen Therapie mit Kortikosteroiden)
2. komplette MIO: medikamentöse Wiederherstellung der Passage nicht möglich → Schwerpunkt antiemetische und V.a. antisekretorische Therapie (s.u.)

Prinzipien eines konservativen Therapieversuchs zur Wiederherstellung der Darmpassage:

- Dauer des Versuches festlegen
- Abbruchkriterien definieren
- Rescue- Medikation bereithalten (z.B. Butylscopolamin, transdermales Scopolamin): bei Kolikschmerz unter prokinetischer Therapie
- In der Akutsituation: zunächst Nahrungskarenz, ggf. Anlage einer nasogastralen Sonde
- (s. Ileus)

1) Motilitätsförderung

- Metoclopramid (MCP®) als intravenöse Gabe: prokinetische Wirkung auf den Dünndarm (besonders Ileum) und gute antiemetische Wirkung (D2- Rezeptorantagonist)
CAVE: extrapyramidale Symptomatik als NW möglich!
Achtung: Zulassung ist zeitlich beschränkt (nicht länger als 2 Wochen)

Alternativ, sowie zur langfristigen prokinetischen Therapie geeignet:

- Prucaloprid (Resolor - 5-HT₄-Rezeptoragonist) 1-2 mg/d p.o., im Einzelfall bis zu 4 mg/d
- ggf. Erythromycin 3 x 100 mg i.v. bei V.a. Magenentleerungsstörung (auch p.o. Atonie mgl.)

2) Ödemprophylaxe

- Dexamethason 2 x 4 mg /d i.v. als KI, bei Stabilisierung niedrigdosiert als orale Dauermedikation, zusätzlich antiemetische Wirkung

3) Sekretionshemmung

- Octreotid (Sandostatin®); Wirkeintritt bereits nach 2-4 h
 - ↓ Magensekretion
 - ↓ Gallensekretion
 - ↑ Schleimproduktion
 - ↓ Splanchnikusdurchblutung
 - ↓ Motilität

- Flüssigkeitsrestriktion (besonders beachtenswert bei parenteraler Ernährung); max. 1500ml/d

4) Antiemese

- bei der Auswahl der Antiemetika müssen synergistische und antagonistische Effekte beachtet werden MCP® s.o

Chlorpromazin: D2, H1, 5HT2- Antagonist (sehr niedrig dosiert, auch buccal applizierbar, ED 3mg)

Haloperidol: ausgeprägte Antagonisierung des Dopaminrezeptors (niedrig dosiert, buccal applizierbar, ED 0,5 mg)

Dimenhydrinat; cave: anticholinerge und muscarinerge Wirkung, hebt prokinetische Wirkung von MCP auf.

5) Schmerztherapie

- Novaminsulfon (auch spasmolytisch jedoch nicht motilitätshemmend wirksam)
- Opioide

6) Flankierende Maßnahmen

- Protonenpumpeninhibitoren (Reflux!)
- bei galligem Reflux Ursodesoxycholsäure
- optimierte Mundpflege
- Anregen des Speichelflusses
- ggf. physikalisch: Kolonmassage, heiße Rolle, Atemtechnik
- Elektrolytkontrolle, ggf. K+- Substitution (K+ im oberen Normbereich)
- Laxansgabe

4.3 Komplette maligne intestinale Obstruktion (MIO)

Behandlungsziele

- Beherrschung bzw. Reduktion des Erbrechens auf ein für die Patientin akzeptables Maß
- Erreichen einer adäquaten Analgesie
- Verhindern von Hunger- und/oder Durstgefühl
- Sicherstellung der Resorption notwendiger Medikamente
- ggf. auch Ernährung

→ Psychologische Begleitung der Familie bei einem Mitglied mit Nahrungskarenz.

Grundsätzlich zwei Optionen:

A: konservative Therapie mittels Sekretionshemmung

B: Anlage einer PEG zur Ableitung des Darminhaltes und Verhinderung von Miserere

Methode	Vorteil	Nachteil
Sekretionshemmung*	Keine Intervention erforderlich Keine technischen Komplikationen	Nahrungskarenz
		Infusionsvolumen maximal 1 l /d
		1-2mal tgl. Erbrechen
		3 x tgl s.c. Gabe von Sandostatin
		Mundtrockenheit
Ablauf PEG	TPE möglich	Intervention erforderlich
	Aufnahme flüssig-breiiger Kost mgl.	Verlegung der Sonde mgl.
	Keine Mundtrockenheit	Infektion bis zur Peritonitis mgl.
	Kein Misere	

* Sorgfältige Mundpflege zur Verminderung von Durstgefühl – wichtig: Kaugummi o.ä. kauen lassen zur Parotitisprophylaxe

Kriterien der Therapiebewertung:

Schmerzintensität / Opioidbedarf

Übelkeit / Erbrechen: +/-nasogastraler Sonde

Begleitsymptome / Nebenwirkungen

Nicht Überlebenszeit!!

PEG:

falls notwendig (z.B. persistierendes Erbrechen und bleibende Notwendigkeit einer nasogastralen Sonde trotz antisekretorischer Therapie), zur dauerhaften Sekretableitung (Cave: strenge Indikationsstellung bei Peritonealkarzinose)

Effektivität: Kontrolle von Nausea und Emesis > 90%

Vorteil: Aufnahme von breiiger/flüssiger Kost möglich. Bei Abfluss erfolgt aber keine systemische vollkalorische Ernährung. Es ist eine parenterale Ernährung indiziert, wenn von Pat. gewünscht.

Weitere Risiken: Infektionen, Verlegung, Leckage bei Aszites

Hinweise zur Pflege:

- vor Anlage einer Ablauf PEG bei punktionswürdigem Aszites Anlage einer Drainage, da sonst Leckage bei der PEG auftritt.
- Patienten zu hoher oraler Flüssigkeitsaufnahme animieren zur Vermeidung von Sondenokklusion
- Bei lange vorbestehender Subileussituation besonders zu Beginn häufiges Anspülen der Sonde zur Vermeidung von Verlegung durch Stuhlreste

Operative Therapie (palliativ)

CAVE: hohe Morbidität und Mortalität (9 – 40 %)

→ daher konservative Therapie immer erste Wahl!

OP kann erwogen werden bei: (= immer Einzelfallentscheidung!)

- Hinweise für das Vorliegen einer einzigen Obstruktion
- relativ gute körperliche Verfassung
- vermeintliches Fehlen von größeren (disseminierten) intraabdominellen Tumormassen

absolute Kontraindikationen einer OP:

- vorausgegangene OP mit Inoperabilität wegen Ileus
- Mitbeteiligung proximaler Magen
- diffuse palpable Tumormassen

relative Kontraindikationen einer OP:

- extra-abdominelle Metastasen mit schwer-kontrollierbaren Symptomen (z.B. Dyspnoe)
- schlechter Allgemein- und Ernährungszustand (ausgeprägter Gewichtsverlust)
- fortgeschrittenes Alter verbunden mit Kachexie
- vorausgegangene Bestrahlung Abdomen/Becken

Parenterale Ernährung

- sofern die Fortführung einer palliativen Therapie, insbesondere eine Chemotherapie, sinnvoll erscheint und gewünscht wird, sollte bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme eine Ernährungsberatung angeboten werden; eine frühzeitige Unterstützung und ggf. der Einsatz einer parenteralen Ernährung unterstützt die Stabilisierung des AZ (bzgl. (Sub)-Ileus s.o.).

- (schlechter ES → schlechter AZ → schlechte Verträglichkeit → schlechte Compliance → geringere Wirksamkeit)
- auch in Abwesenheit weiterer antineoplastischer Therapie kann die ausreichende Kalorienzufuhr das Auftreten von Symptomen und Kachexie verzögern, sowie die QoL verbessern
- bei quälender bzw. unzureichend kontrollierbarer Symptomatik und bereits stark reduziertem AZ ist die Einleitung einer parenteralen Ernährung nicht immer hilfreich (Einzelfallentscheidung)

Durchführung:

- immer in Kooperation mit Ernährungsteam/Gastroenterologie
- Portanlage (ZVK nur als Übergangslösung)
- Kontaktaufnahme mit ambulanter Pflegeorganisation für die häusliche Versorgung
- Kontakt mit niedergelassenem Kollegen zur Weiterbetreuung aufnehmen

5. Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Luftnot

Definition

Luftnot ist eine unangenehme Sinnes- und Gefühlswahrnehmung, die mit verschiedensten Atemmustern, Atemfrequenzen, Blutgasbedingungen verknüpft sein kann. Sie kann bei völlig intakten biologischen Parametern auftreten. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Angst und Luftnot, dieser scheint sich jedoch besonders auf die Intensität derselben zu beziehen. Somit ist Luftnot vollständig subjektiv in der Wahrnehmung. Luftnot ist sowohl für den Patienten als auch für seine Angehörigen ein maximal belastendes Symptom. Die Prävalenz von Luftnot ist bei den einzelnen Tumorarten unterschiedlich, nimmt jedoch zum Lebensende hin massiv zu.

Assessment

Luftnot hat drei Dimensionen:

- Intensität (erfassbar mittels der numerischen Ratingskala).
- Emotionale Belastung (Numerische Ratingskala und HADS)
- Bedeutung für die Aktivitäten des täglichen Lebens (erfassbar Messinstrumenten der Lebensqualität und der sozialen Rollenerfüllung)

Ferner ist die Differenzierung zwischen:

- Dauerhafter Luftnot
- Luftnot bei Belastung und
- Atemnotattacken von Bedeutung.

Behandlungsstrategien

Die nachhaltigste Therapie der Atemnot ist die Beseitigung der sie auslösenden Ursachen. So gehört eine klinische Basisdiagnostik in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und sich hieraus ergebenden Therapieoptionen zwingend zum Assessment von Luftnot hinzu.

Ursache von Atemnot	Ursächliche Therapie
Pleuraerguss	Pleurapunktion, Pleuradrainge, Pleurodese
Obstruktion der Atemwege durch Tumor	Bronchoskopische oder operative Intervention (Stent, Laser, Argon-Beamer)
Anämie	Transfusion
Infektionen, z.B. Pneumonie	Antibiotika, Antimykotika

Atemwegsobstruktion, COPD als Begleiterkrankung	Antibabstruktive Therapie, Kortikosteroide
Hamäoptysen	Antifibrinolytika, Bronchoskopische oder operative Intervention (Stent, Laser, Argon-Beamer), Radiatio
Pulmonale Stauung	Diuretika andere adäquate, medikamentöse Therapien
Perikarderguss	Perikardpunktion, Perikardiodese
Obere Einflussstauung	Kortikosteroide, Bestrahlung, Cava-Stent, Antikoagulantien

Pharmakologische symptomatische Therapie

Opioide

Für Opiode wurde Wirksamkeit bei der Linderung von Luftnot bewiesen. Sichere Aussagen zur Überlegenheit einer Substanz, einer galenischen Zubereitungs- oder Applikationsform lassen sich nicht machen. Wichtig ist jedoch die Unterscheidung zwischen Opioidnaiven und opioidgewohnten Patienten. Es gibt keine Hinweise auf das Auftreten einer klinisch relevanten Atemdepression beim Einsatz von Opioiden mit dieser Indikation.

Vorgehen beim opioidnaiven Patienten

Startdosis Morphin: 2,5 - 5mg 4 stdl. p.o. oder 1–2 mg 4 stdl. i.v./s.c.
 Startdosis Hydromorphon: 0,5 - 1mg 4 stdl. p.o. als Tropfen
 oder Startdosis Hydromorphon: 1,3 mg unretardiert 4 stdl. p.o.
 oder 0.2 - 0.4 mg 4 stdl. i.v./s.c.

Vorgehen beim opioidgewohnten Patienten (bestehender Basisopioiddtherapie)

Startdosis ist die Basisopioiddosis + 1/6 der Tagesdosis

Bei Luftnotattacken

Versuch mit trans mukosalen Fentanylzubereitungen (Nasenspray, s.l. oder buccal Tabletten möglich (off label use) Start mit der niedrigst verfügbaren Dosis. Alternativ normal freisetzende orale Opiatzubereitungen oder s.c./i.v.

Benzodiazepine

Benzodiazepine sind immer dann indiziert, wenn mit Opioiden alleine keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann oder gleichzeitig eine ausgeprägte Angstsymptomatik besteht. Bevorzugt werden sollten gut steuerbare Substanzen z. B. 0,5 – 1 mg Lorazepam 6 – 8 stdl.

Antidepressiva

Antidepressiva sind nicht wirksam in der Therapie von Atemnot.

Kortikosteroide

Patienten mit einer Krebserkrankung sollen nicht mit Steroiden zur Linderung von Atemnot behandelt werden, wenn nicht zusätzlich eine Lymphangiosis carcinomatosa oder eine Atemwegsobstruktion durch den Tumor vorliegt.

Nicht-Pharmakologische Interventionen

Nicht pharmakologische Maßnahmen zur Linderung von Atemnot umfassen allgemeine Dinge wie Raum zum Atmen um den Patienten schaffen, kühle Raumtemperatur keine einengende Kleidung oder Verbände, Schaffen einer beruhigenden Atmosphäre, auch bestimmte Atem-/Hustentechniken sowie

atemerleichternde Lagerungen sind wirksam. Die Anwendung eines kleinen Handventilators kann ebenso Erleichterung schaffen wie die Benutzung eines Rollators.

Sauerstoffgabe

Sauerstoff wird bei Patienten mit Atemnot häufig unreflektiert eingesetzt. Bei Patienten mit einer Hypoxämie oder bei einer bestimmten Gruppe von Patienten mit einer COPD gibt es für den Einsatz von Sauerstoff eine Indikation. Es gibt keinen Nachweis für die Gabe von Sauerstoff zur symptomatischen Therapie der Atemnot bei nicht-hypoxämischen Krebspatienten. Da aber einzelne nicht-hypoxische Krebspatienten von einer Sauerstoffgabe profitieren können, soll die Wirksamkeit vor der Einleitung einer Sauerstofftherapie in einer individuellen Testung evaluiert werden. Sauerstoff sollte zur symptomatischen Linderung von Atemnot bei nicht-hypoxischen Patienten mit einer Krebserkrankung im Einzelfall nur dann eingesetzt werden, wenn die Therapie mit Raumluft mittels weniger belastender Interventionen (z.B. Handventilator) als geringer wirksam getestet oder aus anderen Gründen als nachteilig beurteilt wurde.

6. Thromboseprophylaxe und -therapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren

6.1 Thromboseprophylaxe

Die Häufigkeit venöser Thrombosen (VTE) ist unterschiedlich und abhängig von der Entität des Primärtumors, dem Stadium der Erkrankung, Komorbiditäten, der Art der systemischen Therapie und der Mobilität des Patienten.

- Eine Lungenembolie als Folge einer VTE ist die führende Ursache postoperativer Mortalität nach gynäkologisch-onkologischen Operationen.
- Das individuelle Risiko für eine VTE lässt sich nur schwer approximieren, so dass sich in der klinischen Praxis die Einteilung in verschiedene Risikogruppen bewährt hat.

Risiko	Expositioneller Faktor	Dispositioneller Faktor
Niedriges Risiko	kleine operative Eingriffe	Varikosis, Schwangerschaft/Postpartalperiode
Mittleres Risiko	länger andauernde Operationen	über 60 Lj, VTE bei Verwandten 1. Grades, BMI > 30, chronische Herzinsuffizienz, Z.n. Myokardinfarkt, entzündl. Erkrankung mit Immobilisation
Hohes Risiko	große Eingriffe in Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündl. Erkrankungen	Z.n. TVT, Hämostasedefekte, Sepsis, maligne Erkrankung (Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen)

Tabelle 1: Risikostratifikation: VTE perioperativ

Maßnahmen:

<u>Niedrige Risikogruppe:</u>	Basismaßnahmen
<u>Mittlere Risikogruppe:</u>	Basismaßnahmen + medikamentöse Prophylaxe
<u>Hohe Risikogruppe:</u>	Basismaßnahmen + physikalische Maßnahmen + medikamentöse Prophylaxe

Basismaßnahmen:	Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübung
Physikalische Maßnahmen:	intermittierende pneumatische Kompression (IPK)

Medikamentöse Prophylaxe: Heparine (niedermolekulare Heparine (NMH)) sind die 1. Wahl.
Alternativ in Einzelfällen: Heparonoid (Danaparoid), Faktor Xa-Inhibitoren = DOAK (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), Thrombininhibitoren (Dabigatran), (Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine))

Vorgehen bei operativen Patientinnen mit mittlerem und hohem VTE-Risiko

- Präoperativ abends: NMH
Morgens vor OP: keine medikamentöse Prophylaxe + IPK
Abends nach OP: NMH + IPK
Morgens nach OP: ggf. Beginn der Basismaßnahmen + NMH + IPK
- Medikamentöse VTE-Prophylaxe 5 - 7 Tage, bei Patientinnen mit onkologischen Eingriffen Fortführung der Prophylaxe für 30 Tage.
 - Bei additiven rückenmarksnahen Anästhesien sollten nach der prophylaktischen Gabe von NMH mindestens 12h bis zur Intervention vergehen.
 - Die IPK wird im OP angelegt und nach der Operation für 72h fortgeführt.

Vorgehen bei Patientinnen mit maligner Grunderkrankung (nicht-operativ)

- **Therapiepause:** keine Prophylaxe indiziert
- **Ambulante Strahlentherapie:** keine Prophylaxe indiziert
- **Ambulante Chemotherapie:** keine medikamentös prophylaktischen Maßnahmen indiziert, auch nicht bei liegendem Portsystem.
- Sollten individuelle Risiken vorliegen (u. a. Mobilitätseinschränkung, Z. n. TVT, LAE, Gerinnungsanomalien) oder Hochrisikopatienten (Khorana Score ≥ 2), medikamentöse Prophylaxe mit NMH, Apixaban oder Rivaroxaban erwägen.
- Patientinnen, welche häufiger stationär behandelt werden oder eine systemische Therapie erhalten, sollten über das erhöhte Risiko sowie Symptome von Thrombosen aufgeklärt werden.
- **Stationärer Aufenthalt:** abends NMH + Basismaßnahmen

CAVE:

Kontraindikationen beachten (Gerinnungsparameter; Nieren- und Leberfunktion)

Nebenwirkungen: Blutungen, Heparin-induzierte Thrombozytopenien auch bei NMH → ggf. Thrombozytenkontrolle 2x/ Woche zwischen d 5 und d 21, Osteoporose/-penie bei Langzeitanwendung (4-6 Monate), v.a. von unfraktioniertem Heparin.

6.2 Diagnostik bei V.a. TVT oder Lungenarterienembolie (LAE)

Bei Tumorpatienten soll jeder Verdacht auf Venenthrombose oder Thromboembolie soweit abgeklärt werden, dass eine der Krankheitssituation angemessene therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. Die Diagnostik der TVT soll primär mithilfe der Sonographie erfolgen und die der LAE primär mittels CTPA (Computed Tomography Pulmonary Angiography) = 'Goldstandard' erfolgen. Eine Alternative zur CTPA mit geringerer Strahlenbelastung stellt der V/Q-Scan dar

Die D-Dimer Bestimmung ist bei Tumorpatienten nur sehr eingeschränkt aussagekräftig.

6.3 Therapie der (Tiefen Beinvenen-) Thrombose (TVT) oder inzidentellen peripheren Lungenarterienembolie bei Tumorpatientinnen

Vorgehen bei Nachweis einer TVT oder LAE:

- LAE mit hämodynamischer Instabilität: Reperfusionstherapie und hämodynamische Unterstützung.
- Beurteilung des Mortalitätsrisikos und der Notwendigkeit der stationären Aufnahme mithilfe von EKG, Troponin, RV Dysfunktion (im CTPA oder TTE) und (s)PESI Score

- Troponin positiv und RV-Dysfunktion: Überwachung, bei Verschlechterung Rescue-Reperfusionstherapie erwägen.

Eine inzidentelle LAE und TVT sollte genauso behandelt werden wie eine symptomatische VTE, da sie ähnliche Folgen hat.

Therapie bei aktiver Tumorerkrankung für mindestens 6 Monate, danach sollte eine Verlängerung der Antikoagulation erwogen werden, ggf. in reduzierter Dosierung.

Therapie bei Patientinnen ohne erhöhtes Blutungsrisiko und ohne Medikamenteninteraktionen:

- Therapeutische NMH; oder Edoxaban 60mg 1x/d (bei LAE nach 5 Tagen NMH); oder Rivaroxaban 15mg 2x/d für 21 Tage und danach 20mg 1x/d; oder Apixaban 10mg 2x/d für 7 Tage und danach 5mg 1x/d

Therapie bei Patientinnen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

- Initialtherapie mit NMH für mind. 5-10 Tagen in therapeutischer Dosierung, danach Edoxaban oder Rivaroxaban möglich.
- bei Vorliegen einer gleichzeitigen Thrombozytopenie:
 - $> 50.000/\mu\text{l}$ → therapeutische Antikoagulation fortsetzen
 - $< 50.000/\mu\text{l}$ und niedriges Risiko für Thromboseprogress → Dosisreduktion (ggf. auch nur prophylaktische Dosierung)
 - $< 50.000/\mu\text{l}$ und hohes Risiko für Thromboseprogress → therapeutische Antikoagulation fortsetzen, ggf. in Kombination mit TK-Transfusion, Ziel: Thrombozyten bei Werten zwischen 40-50.000 stabilisieren
 - $< 25.000/\mu\text{l}$ Pausierung der Antikoagulation, Wiederaufnahme bei Werten $> 50.000/\mu\text{l}$
- bei Vorliegen eines Thromboserezidivs trotz therapeutischer Dosis von NMH: Erhöhung der Dosis um 20-25%
- bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz
 - $\text{GFR} > 20\text{ml/min}$ Therapie mit NMH oder Faktor Xa-Inhibitoren
 - $\text{GFR} < 20\text{ml/min}$ unfractioniertes Heparin (UFH) gefolgt von Vitamin K-Antagonisten
alternativ: NMH adjustiert an Anti-Faktor-Xa-Aktivität
- Vor Start einer Antikoagulation mit einem Faktor Xa-Inhibitor sollten medikamentöse Interaktionen abgeklärt werden (z. B. über https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

Verlängerte Erhaltungstherapie über 6 Monate hinaus:

- Individualentscheidung, inwieweit diese erforderlich/sinnvoll ist, abhängig von der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko.
- Falls diese gewünscht ist, dann Therapie mit NMH in therapeutischer Dosis, DOAK oder Vitamin K-Antagonist möglich.

NMH und ihre therapeutischen Dosierungen:

Certoparin (Mono-Embolex®)	8000 IE	2 x tgl. s.c.
Dalteparin (Fragmin®)	100 IE/kg KG	2 x tgl. s.c.
Dalteparin (Fragmin®)	200 IE/kg KG	1 x tgl. s.c.
Enoxaparin (Clexane®)	1,0 mg/kg KG	2 x tgl. s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®)	0,1 ml/10 kg KG	2 x tgl. s.c.
Nadroparin (Fraxodi®)	0,1 ml/10 kg KG	1 x tgl. s.c.
Reviparin (Clivarin®)	0,6 ml bei KG 45-60 kg	2 x tgl. s.c.
Reviparin (Clivarodi®)	0,6 ml bei KG > 60 kg	1 x tgl. s.c.
Tinzaparin (Innohep®)	175 IE/kg KG	1 x tgl. s.c.

6.4 Perioperativer Umgang mit DOAKs

- In der Regel 48h vor geplantem Eingriff Pausierung
- Vor großen operativen Eingriffen Pausierung 7 Tage vor Op erwägen, dann ggf. Bridging mit NMH
- Postoperativ Wiederaufnahme der therapeutischen Antikoagulation nach individuellem Blutungsrisiko

6.5 Therapie der katheter-assoziierten Thrombose

- Funktionsfähige implantierte Langzeitkatheter in thrombosierte Venen sollten belassen werden, es sei denn sie sind infiziert.
- Therapeutische Heparinisierung mit NMH für mindestens 3 Monate
- Erhaltungstherapie im Anschluss immer erforderlich, so lange der Katheter in situ ist
- Nach Katheterentfernung Fortführung der Antikoagulation für weitere 6-12 Wochen
- Thrombosierte zentrale Venenkatheter (ZVK) wechseln oder entfernen; ggf. vorher sonographische Evaluierung eines möglichen Thrombus an der Katheterspitze (Einzelfallentscheidung)

Thrombosierte implantierte Langzeitkatheter (z. B. Port) belassen und rekanalisieren, z. B. durch lokale intravenöse Applikation von Thrombolytika (10 mg rekombinanter Gewebe-plasminogenaktivator oder 10.000 IE Urokinase)

7. Thromboseprophylaxe in der Senologie (KEM)

Prophylaxe mit Tinzaparin:

Tinzaparin 3.500 Anti- XA I.E.: bei chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten mit mittlerem Risiko (nicht onkologisch), 2 h vor OP, dann 1x täglich

Tinzaparin 4.500 Anti- XA I.E.: bei chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten mit hohem Risiko, 12 h vor OP, dann 1x täglich

- Gewichtsadaptierte Dosierung ab 110kg beachten, Bestimmung von Anti- XA am Tag 3 sinnvoll
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion: GFR<20ml/min kontraindiziert → unfractioniertes Heparin verwenden
- Bei HIT-II Anamnese: Prophylaxe mit Fondaparinux 2,5mg s.c.
- Prolongierte Prophylaxe über 10 Tage nach großen Krebsoperationen oder Risikopatientinnen

CAVE: 12 h Pause vor rückenmarksnaher Punktion/ Katheterentfernung

7.1 Perioperativer Umgang mit DOAKs

	Tag -3	Tag -2	Tag -1	OP	Tag +1	Tag +2	Tag +3
Apixaban (Eliquis®) Dabigatran (Pradaxa®) Edoxaban (Lixiana®) Rivaroxaban (Xarelto®)	EINNAHME	PAUSE		Tinzaparin PROPHYLAXE			EINNAHME Hinweise zum Re-Start beachten (s.u.)

Hinweise zum Re-Start mit DOAKS:

Bei hohem Blutungsrisiko sollte nach Risikoabwägung die Tinzaparin Prophylaxe postoperativ fortgeführt oder komplett abgesetzt werden.

Die therapeutische Antikoagulation darf begonnen werden, wenn die Hämostase wiederhergestellt und **kein Blutungsrisiko** mehr vorhanden ist. DOAKS könnten frühestens ab dem 3. postoperativen Tag je nach Blutungsrisiko wiedereingenommen werden. Bei kleinen ambulanten Operationen können DOAKS am ersten postoperativen Tag wiedereingenommen werden.

Falls keine orale, therapeutische Antikoagulation zeitnah möglich ist (z.B. bei Erbrechen):

- Tinzaparin Therapie (175 Anti-Xa I.E. pro kg Körpergewicht, 1 x täglich s.c.)
 - Bei GFR < 20 ml/min kontraindiziert → unfractioniertes Heparin (UFH) verwenden
 - Bei HIT-II Anamnese: Fondaparinux 7,5mg s.c. verwenden (bei Körpergewicht 50-100kg)

7.2 Perioperativer Umgang mit Vitamin- K Antagonisten

	Tag -6	Tag -5 bis Tag -1	OP	Tag +1	Tag +2	Tag +3
Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) Warfarin (Coumadin®)	EINNAHME	PAUSE bei INR < 2 Start Bridging mit Tinzaparin THERAPIE KEINE TINZAPARIN GABE AM VORABEND DER OP UND AM OP MORGEN!			EINNAHME Überlappende Tinzaparin THERAPIE Gabe der oralen Antikoagulation für 5-10 Tage bis INR > 2 Hinweise zum Re-Start beachten (s.u.)	

Hinweise zum postoperativen Bridging:

Das postoperative Zeitintervall bis zur Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit ggf. überlappenden Tinzaparin Gabe ist abhängig vom thromboembolischen Risiko des Patienten und postoperativen Blutungsrisiko.

Dosierung Tinzaparin bei Bridging:

- Tinzaparin THERAPIE (175 Anti-Xa I.E. pro kg Körpergewicht, 1 x täglich s.c.)

COVID- 19 Infektion:

Eine elektive Operation sollte frühestens zwei Wochen nach einer COVID- 19 Infektion durchgeführt werden.

Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. BMI > 30 kg/m², stattgehabte VTE, aktive Krebserkrankung), bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und/oder bei einem raschen Anstieg der D-Dimere sollte unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko eine intensivisierte Thromboseprophylaxe erwogen werden (z.B. NMH in halbtherapeutischer Dosierung 1 x täglich oder NMH in prophylaktischer Dosierung 2 x täglich).

8. Clostridium difficile Therapie

Klassifikation	Antibiotikum	Gabe	Dosis	Therapiedauer
Kolonisation asymptotisch	keine Antibiotikatherapie			
Erstinfektion leicht keine Risikofaktoren	bei Patienten ohne Risikofaktore engmaschige klinische Beobachtung, zunächst keine Antibiotikatherapie			
Erstinfektion < 4 Stuhlentleerungen pro Tag ohne Zeichen einer schweren Colitis	Vancomycin	p.o.	4 x 125 mg	10 d (bei verzögertem Ansprechen 14d)
	Fidaxomicin	p.o.	2 x 200 mg	10 d
	Metronidazol*	p.o.	3x 400 mg	10 - 14 d (Ansprechen i.d.R. nach 3-5 d)
Erstinfektion schwer schwere Colitis komplizierter Verlauf p.o. Therapie unmögl.	Vancomycin	p.o.	4 x 125 mg	10 (-14) d
	oder Fidaxomicin	p.o.	2 x 200 mg	10 d
	+ Metronidazol	i.v.	3 x 500 mg	10 d
	Metronidazol	i.v.	3 x 500 mg	10 d
fulminante Infektion** ≥ 4 Stuhlentleerungen, Fieber, Komplikationen	Fidaxomicin	p.o.	2 x 200mg	10 d
	Vancomycin	----	4 x 500 mg üb. nasogastrale Sonde oder in 100 ml NaCl per Einlauf	10 d
bei Ileus zusätzlich	+ Metronidazol	i.v.	3 x 500mg	10 d
erhöht. Rezidivrisiko*	Fidaxomicin	p.o.	2 x 200 mg	10 d
	oder Vancomycin	p.o.	Ausschleichschema s.u.	insges. 10 Wochen
	oder Vancomycin	p.o.	4 x 125-250 mg	10 d
bei 1. oder 2. Rezidiv	Fidaxomicin	p.o.	2 x 200 mg	10 d
	oder Fidaxomicin	p.o.	2x 200mg	5 d
	gefolgt von	p.o.	1x 200mg	jeden 2.Tag für 20 d
	oder Vancomycin	p.o.	Ausschleichschema s.u.	insges. 10 Wochen
	oder Vancomycin	p.o.	4 x 125-250 mg	10 d

* Metronidazol p.o. gehört nicht mehr zur ersten Wahl

9. Impfungen nach Splenektomie

- Allgemeines:
 - WICHTIG: bevor geimpft wird, zunächst aktuellen Impfstatus in Erfahrung bringen!
 - WICHTIG: regelmäßiges Update der STIKO-Empfehlungen beachten!
 - Bei geplanter Splenektomie möglichst bis spätestens 2 Wochen präoperativ impfen, jedoch bis zu drei Tage präoperativ möglich
 - Postoperativ kann nach Stabilisierung des Allgemeinzustandes geimpft werden
 - Impfung nicht später als zwei Wochen vor Start der Chemotherapie sowie Impfung erst 3 Monate nach Abschluss der Chemotherapie
- Empfohlene Impfungen:
 - Pneumokokken
 - Meningokokken Typ A, C, W, Y und Typ B
 - *Hämophilus influenzae* Typ b (bei fehlender Grundimmunisierung)
 - Jährliche Gripeschutzimpfung
 - Herpes zoster (Empfehlung gilt für alle chronisch erkrankten Patienten ab 18 Jahren mit einem erhöhten Herpes-zoster-Risiko unabhängig von einer Splenektomie)
- Vorgehen bei nicht vorgeimpften Patienten:
 - Pneumokokken
 - Impfung mit PCV20 (Prevenar 20)
 - Zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen nach der Impfung mit PCV20 (Prevenar 20) liegen noch keine Daten vor
 - Meningokokken Serogruppe A, C, W, Y (z. B. Nimenrix® oder Menveo®)
 - Grundimmunisierung mit 4-valentem Konjugatimpfstoff, Auffrischimpfung nach mind. 4-8 Wochen
 - Weitere Auffrischimpfung alle 5 Jahre (keine konkrete Angabe in der Fachinformation vorhanden, jedoch aktuelle Empfehlung z.B. in USA)
 - Meningokokken Serogruppe B
 - Immunisierung sowie 1. Auffrischimpfung gemäß jeweiliger Fachinformation, (Risiko für Men B Infektion bei Patienten mit Asplenie 20-30-fach erhöht, jedoch keine Daten zur Immunogenität)
 - *Hämophilus influenza* Typ b
 - Einmalige Impfung (z.B. Act-Hib®)
 - Gripeschutzimpfung
 - 1 x jährlich
 - Herpes zoster
 - Zweimalige Impfung mit einem adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten
- Vorgehen bei vorgeimpften Patienten in Bezug auf Pneumokokken:
 - Pneumokokken:
 - Vorimpfung mit PCV 13 (Prevenar13®) und PPSV 23 (Pneumovax® 23) → Impfung mit PCV20 (Prevenar 20) 6 Jahre nach PPSV 23-Impfung (bei ausgeprägter Immundefizienz auch bereits mit Mindestabstand von 1 Jahr möglich)
 - Vorimpfung mit PCV 10 (Synflorix®) oder PCV 13 (Prevenar13®) → PCV 20-Impfung (Prevenar 20) mit einem Mindestabstand von 1 Jahr
 - Vorimpfung mit PCV 7 → Impfung wie bei nicht geimpften Patienten
- Vorgehen bei vorgeimpften Patienten in Bezug auf Meningokokken:
 - Meningokokken Serogruppe A, C, W, Y:
 - Vorimpfung mit früher erhältlichem Polysaccharidimpfstoff → Impfung mit 4-valentem Konjugatimpfstoff bei der nächsten fälligen Auffrischung (nach ca. 3 Jahren)

10. Nachsorgebogen Mammakarzinom

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
_____	_____	_____
Letzter Kontakt (Datum): _____		
Tumor-/Überlebensstatus:		
☐ Pat. lebt, kein Rezidiv		
☐ Pat. lebt, Rezidiv/Progress (Lokal/Regionär/Fernmetastasen) wenn ja:		
☐ Fernmetastasierung (FM)	→ Datum: _____	
Falls FM Lokalisation:	☐ Leber ☐ ZNS ☐ Lunge ☐ Knochen	☐ Haut ☐ Sonstige _____
	☐ Lymphknoten außer axillär, infra- oder supraclaviculär	
☐ Lokalrezidiv (Brust) →	Datum: _____ →	☐ links ☐ rechts
☐ Regionäres Rezidiv (axillär, infra- oder supraclaviculär)	Datum: _____	
☐ links ☐ rechts		
☐ Zweitkarzinom (Brust) kontralateral	Datum: _____	
☐ verstorben	Datum Tod: _____	Grund _____
Antihormonelle Therapie	☐ nein ☐ ja Beendet _____	☐ Tamoxifen ☐ Letrozol ☐ Anastrozol ☐ Exemestan ☐ GnRH-Analogen ☐ Ovariectomie
Bisphosphonate/ Denosumab	☐ nein ☐ ja	
Wurde im letzten Jahr eine weitere Therapie aufgrund eines Rezidivs außerhalb der KEM durchgeführt? _____		
Morbiditätserhebung:	☐ Lymphödem ☐ ohne ☐ mit Einschränkung im Alltag	
Sonstige _____		

11. Nachsorgebogen Gynäkologische Malignome

Outcome und Langzeitmorbidity (jährliche Erhebung)

Letzter Kontakt: _____ ---- _____

Tumor-/Überlebensstatus:

☐ Pat. lebt, kein Rezidiv

☐ Pat. lebt, Rezidiv

Datum Rezidiv: _____

Lokalisation Rezidiv: _____

☐ verstorben

Datum Tod: _____

☐ Zweitmalignom:

Datum: _____

Organ: _____

Letzte onkologische Therapie (falls nicht durch Kliniken Essen Mitte)

Behandelnde Klinik/ Praxis: _____

Therapeutische Maßnahmen:

☐ Chemotherapie

Datum: von: _____ bis: _____

☐ operative Intervention

am: _____

☐ Strahlentherapie

Datum: von: _____ bis: _____

Morbiditätserhebung

☐ Wundheilungsstörung postoperativ

☐ Hernie:

wenn ja:

Therapie

Datum der Diagnoserstellung: _____

☐ OP

☐ konservativ

☐ Lymphzyste:

wenn ja:

Lokalisation:

☐ ohne

☐ Becken

☐ mit Einschränkung im Alltagsleben

☐ Abdomen

☐ Lymphödem: wenn ja:

☐ ohne

☐ mit Einschränkung im Alltagsleben

☐ Periphere Sensorische Neurotoxizität

wenn ja:

☐ ohne

☐ mit Einschränkung im Alltagsleben

☐ Periphere Motorische Neurotoxizität

wenn ja:

☐ ohne

☐ mit Einschränkung im Alltagsleben

☐ Fatigue:

☐ Schmerzen:

wenn ja:

wenn ja:

Lokalisation: _____

☐ ohne

☐ mit opiathaltiger Schmerztherapie

☐ Chronische Diarrhoe

Stuhlfrequenz: _____

☐ Harninkontinenz

☐ Stuhlinkontinenz

☐ Fistelbildung

Sonstige: _____

12. Essener Nachsorgekonzept

Mammakarzinom

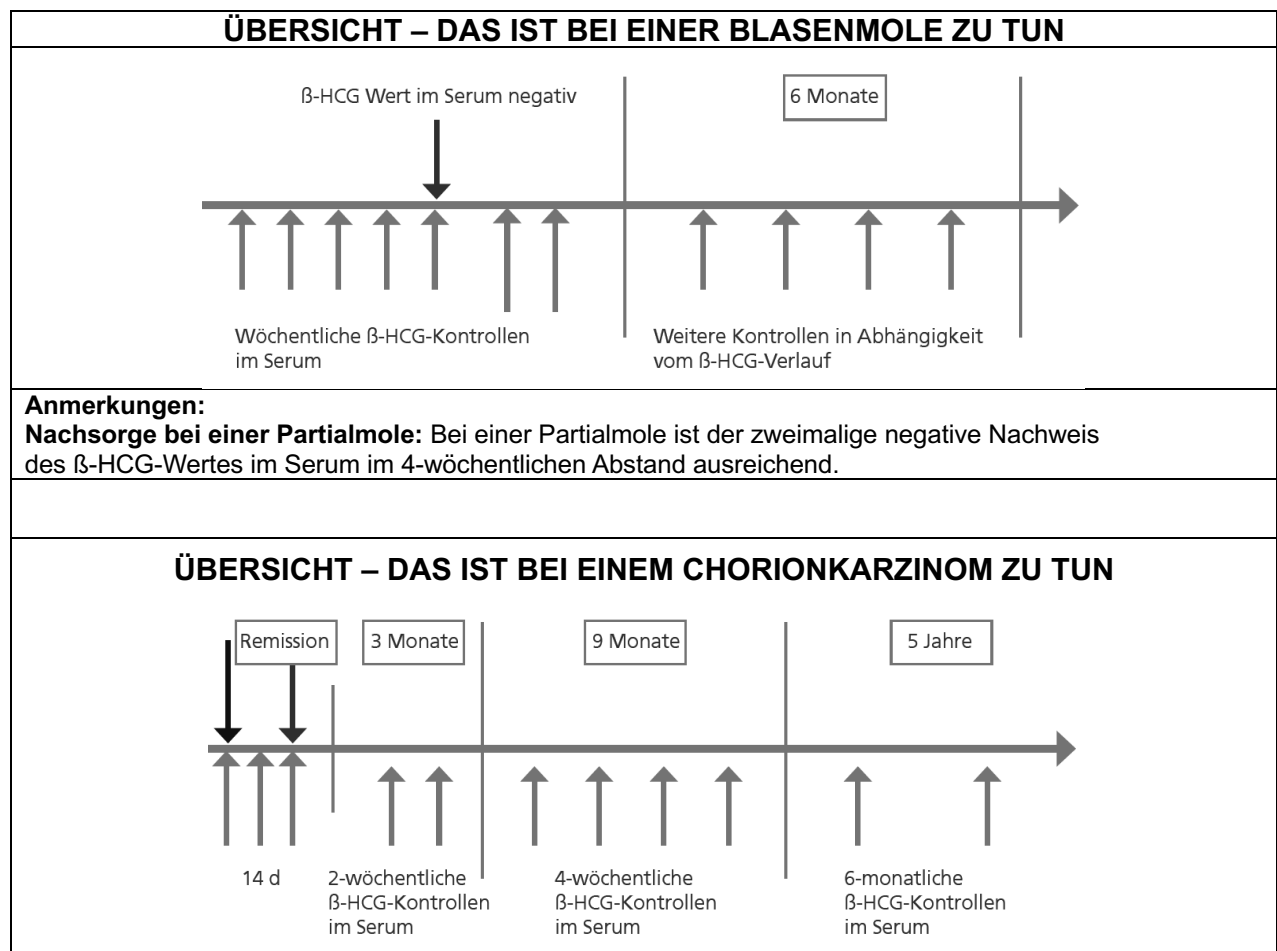
ÜBERSICHT – DAS IST BEI BRUSTKREBS ZU TUN							
		Nachsorge/Follup-Up*					Screening
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	>6
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		Inv.: Alle 3 Monate			Inv.: Alle 6 Monate		Inv.: Alle 12 Monate
		CLIS/DCIS: Alle 6-12 Monate					CLIS/DCIS: Alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		Indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen Keine routinemäßigen Tumormarkerkontrollen					
Mammographie und Sonographie	Inv.: BET**	Ipsilat.: Alle 6-12 Monate Kontralat.: Alle 12 Monate			Bds alle 12 Monate		
	Inv.: Mastektomie	Kontralateral alle 12 Monate					
	CLIS/DCIS	Alle 12 Monate					
* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie ** 1. Mammographie nach BET 6-12 Monate nach kompletierter Radiatio Die regelmäßige gynäkologische Vorsorge bleibt unabhängig davon bestehen.							

Gynäkologische Malignome

ÜBERSICHT – DAS IST BEI KARZINOMEN DES UNTERLEIBS ZU TUN	
Therapiemonitoring Ovarialkarzinom Jahr 1-3	
Art der Untersuchung	
Allgemein gynäkologische Untersuchung	Alle 3 Monate
Vaginal-Sono	Alle 3 Monate
Nieren-Sono	Alle 3 Monate
CA125	Alle 3 Monate
CT/MRT Abdomen1	Alle 6-12 Monate
Orientierende Oberbauchsonographie2	Alle 6 Monate
1) Im Wechsel mit Oberbauchsonographie alle 3 Monate 2) Orientierende Abdomensonographie: Aszites, Nierenstau...?	
Anmerkungen: Allgemeine gynäkologische Untersuchung: Sollte Anamnese, Inspektion, körperliche Untersuchung inkl. LK-Status, SpekulumEinstellung und die recto-vaginale Palpation umfassen.	

ÜBERSICHT – DAS IST BEI KARZINOMEN DES UNTERLEIBS ZU TUN				
	Nachsorge			
Jahre nach Primärtherapie	Jahr 1-3: 3-monatlich Jahr 4-5: 6-monatlich			
Art der Untersuchung	Allgemein gynäkologische Untersuchung	Vaginal-Sono	Nieren-Sono	Zytologie
Endometriumkarzinom Karzinomsarkom des Uterus	X	X		(X) ¹
Ovarialkarzinom	X	X	X ²	(X)
Zervixkarzinom	X	X	X	(X) ¹
Vulvakarzinom	X	X		(X)
Carcinoma in situ nach Konisation	X	(X)	Kontrolle Monat 6,12,24 PAP + HPV	
1) CAVE: nach vorheriger Radiatio meist nicht verwertbar (falsch positiv) 2) Orientierende Abdomensonographie: Aszites, Nierenstau...? (X) ggf. als Vorsorgemaßnahme, wenn Gesamtsituation und Prognose dies sinnvoll erscheinen lassen				
Anmerkungen: Allgemeine gynäkologische Untersuchung: Sollte Anamnese, Inspektion, körperliche Untersuchung inkl. LK-Status, SpekulumEinstellung und die recto-vaginale Palpation umfassen. Tumormarker: CA 125 (Ovarialkarzinom) und SCC (plattenepithelialen Zervixkarzinom) sollten in der Nachsorge, nicht in der Routine eingesetzt werden. Zur Verlaufskontrolle unter Therapie oder zur weiteren Differenzialdiagnostik bei neu aufgetretenen Beschwerden und/oder auffälligen Befunden in der Bildgebung können sie hilfreich sein. Bildgebende Diagnostik: Indiziert zur Abklärung von Symptomen und auffälligen Befunden bzw. als Verlaufskontrolle unter Therapie, aber nicht in der Routine bei symptomfreier Patientin.				

Blasenmole/Partialmole & Chorionkarzinom



Maligne Keimzelltumore

ÜBERSICHT – DAS IST BEI EINEM MALIGNEM KEIMZELLTUMOR ZU TUN					
A) Intensivierte Nachsorge: Frühstadien nach adäquater Stagingoperation und negativen Tumormarkern mit Verzicht auf eine Chemotherapie					
Jahr	Untersuchung	Sonographie	Tumormarker*	Rö /low dose CT Thx	CT o. MRT Abd/Be
1.	monatlich	2 Monate	2 Wochen, nach 6 Monaten monatlich	2 Monate	3 Monate
2.	2 Monate	4 Monate	2 Monate	4 Monate	3-6 Monate 6-12 Monate 6-12 Monate 12 Monate
3.	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate	
4.	4 Monate		4 Monate	8 Monate	
5.-10.	6 Monate		6 Monate	jährlich	

B) Nachsorge: alle anderen Stadien nach erfolgter stadiengerechter Chemotherapie					
Jahr	Untersuchung	Sonographie	Tumormarker*	CT Thx/Abd (> FIGO I)	
1.-2.	3 Monate	3 Monate	3 Monate	3-6 Monate	
2.-6.	6 Monate	6 Monate	6 Monate	jährlich	
> 6.	jährlich	jährlich	jährlich	nach Klinik	

Nach erfolgter Chemotherapie mit BEP sollten zusätzlich Lungen- und Nierenfunktion am Ende der Chemotherapie und 1 Jahr danach kontrolliert werden.

* Tumormarker siehe unten folgende Tabelle „Marker bei seltenen Tumoren“

Marker bei seltenen Tumoren

ÜBERSICHT – DAS IST BEI KARZINOMEN DES UNTERLEIBS ZU TUN								
Marker	AFP	β-HCG	LDH	Thyreoglobulin	5-HIAA (Urin)	Inhibin A/B AMH	Testosteron	Estradiol/Prog.
Dysgerminom		X	X					
Unreifes Teratom	X							
Endodermaler Sinustumor	X X X							
Embryonales Karzinom	X	X	X					
Chorionkarzinom		X X X						
Struma Ovarii				X X				
Karzinoid					X			
Keimstrang-Stroma-Tumore						X X X	X	X

X = bei Einzelfällen und primär erhöhten Werten
 XX = kann hilfreich sein, insbesondere nach Thyreoidektomie bei fortgeschrittenem Stadium (auch: ggf. Iodszintigraphie nach TSH-Gabe)
 XXX = häufig hilfreich, auch bei initial unbekanntem Ausgangsbefund

Ansprechpartner der Klinik für Senologie/interdisziplinäres Brustzentrum

Hotline: Tel.: 0201 – 174 33003	ambulanz-sea1@kem-med.com brustzentrum@kem-med.com
---------------------------------	---

Für Anmeldung zur OP / stationären Behandlung / GKV-Sprechstunden /
Privatsprechstunde / Notfall / plastisch-rekonstruktive-Sprechstunde / humangenetische Beratung
/ Sprechstunde für metastasierte Patienten / Zweitmeinungen

Sekretariat Prof. Kümmel

Fr. N. Brodeßer, Fr. U. Comfére

Tel.: 0201 – 174 33 001

senologie@kem-med.com

Sekretariat

Fr. K. Bismarck, Fr. S. Kapp, Fr. C. Hedtfeld

Tel. 0201-174 33 091/33071

senologie@kem-med.com

Ärzte-Team

Hr. Prof. Dr. med. S. Kümmel

s.kuettel@kem-med.com

Direktor der Klinik

Fr. Dr. med. S. Gipe (OÄ)

s.gipe@kem-med.com

Fr. Dr. med. T. Schnitzbauer (OÄ)

t.schnitzbauer@kem-med.com

Fr. R. Skoblinow (OÄ)

r.skoblinow@kem-med.com

Fr. H. Harrach (OÄ)

h.harrach@kem-med.com

Fr. Dr. med. O. Chiari-Imterat (OÄ) EZ

o.chiari@kem-med.com

Fr. J. Spönlein (OÄ)

j.spoenlein@kem-med.com

Fr. Dr. med. A.-S. Vesper (OÄ)

a.vesper@kem-med.com

Fr. M. Piekarz (OÄ)

m.piekarz@kem-med.com

Fr. J. Frindte (OÄ)

j.frindte@kem-med.com

Hr. P. Panidis (OA)

p.panidis@kem-med.com

Fr. Dr. med. K. Dyck (OÄ)

k.dyck@kem-med.com

Fr. Dr. med. A. Bertsch (FÄ)

a.bertsch@kem-med.com

Fr. P. Künzel (FÄ)

p.kuenzel@kem-med.com

Fr. Dr. med. A. Rüland (FÄ) EZ

a.rueland@kem-med.com

Fr. A. Rohland (FÄ)

a.rohland@kem-med.com

Hr. S. Rustamov (FA)

s.rustamov@kem-med.com

Fr. J. Grizovic (FÄ)

j.grizovic@kem-med.com

Fr. Dr. med. F. Trapp (AÄ)

f.trapp@kem-med.com

Fr. S. Mokresheva (AÄ)

s.mokresheva@kem-med.com

Fr. J. Nölke (FÄ)

j.noelke@kem-med.com

Hr. Dr. med. F. Fromm (FA)

f.fromm@kem-med.com

Fr. L. Lenhard (AÄ)

l.lenhard@kem-med.com

Fr. C. Bellingrath (AÄ)

c.bellingrath@kem-med.com

Fr. C. Kohl (FÄ)

c.kohl@kem-med.com

Senologie-Pflege-Team

Fr. S. Hebel
(Leitung Station Folkwang, Wahlleistungsbereich)
Fr. M. Bryla(Leitung: Station SE)

Tel: 0201 – 174 43201
s.hebel@kem-med.com
Tel.: 0201 – 174 24 201/ 211
m.bryla@kem-med.com

Leitung senologische Ambulanz

Fr. J. Voitel / Fr. Sudikatus

Tel.: 0201 – 174 33 003
ambulanz-sea1@kem-med.com

Breast Care Nurse

Fr. M. Sosna
Fr. I. Faber
Fr. J. Mollenhauer
Fr. V. Böttner

Tel.: 0201 – 174 33 033
m.sosna@kem-med.com
i.faber@kem-med.com
j.mollenhauer@kem-med.com
v.boettner@kem-med.com

Case Management

Fr. A. Slupski
Hr. A. Balbekin, Fr. N. Sender, Fr. J. Tumanan,
Fr. E. Fuhrmann, Hr. M. Seleman
Fr. R. Eichorn

Tel.: 0201 – 174 33 052
a.slupski@kem-med.com

Netzwerk

Tel.: 0201 – 174 33 001
n.brodesser@kem-med.com

Studienzentrale/ Studiennetzwerk

Fr. D. Schindowski (Leitung)

Tel.: 0201 – 174 33 005
d.schindowski@kem-med.com

Fr. N. Heinki
Fr. Dr. rer. nat. T. Völker
Hr. O. Halfmann
Fr. S. Peter
Fr. S. Druben
Fr. M. Vosslick
Fr. A. Engel
Fr. S. Riefers
Fr. N. Acer

n.heinki@kem-med.com
t.voelker@kem-med.com
o.halfmann@kem-med.com
s.peter@kem-med.com
s.druben@kem-med.com
m.vosslick@kem-med.com
a.engel@kem-med.com
s.riefers@kem-med.com
n.acer@kem-med.com

Homepage:

www.kem-med.com/kompetenz-in-kliniken/fachkliniken/senologie-brustzentrum/

Ambulanz für systematische Therapie (ZAT)

Im Frauenkrebszentrum:

Tel.: 0201 – 174 34521

Frau J. Spönlein (OÄ)
Fr. Dr. med. J. Welz (OÄ)
Frau S. Kaiser (OÄ)

j.spoenlein@kem-med.com
j.welz@kem-med.com
sa.kaiser@kem-med.com

Klinik für Integrative Onkologie & Supportivmedizin
Fr. PD Dr. med. P. Voß
Hotline für Anmeldung

p.voiss@kem-med.com
Tel.: 0201 – 174 39008

Psychoonkologie im Brustzentrum:
Psychoonkologie im Gyn-Onko-Zentrum:

Fr. Dr. S. Kohaus, Fr. U. Bange
Fr. Dr. E. Wangemann, Fr. C.M. Kramps,
Fr. V. Krause

Klinik für Naturheilkunde
Hr. Dr. med. M. Werner
Hotline für Anmeldung:

m.werner@kem-med.com
Tel.: 0201 – 174 25 536

Palliativmedizin
Fr. Dr. E. Reumkens
Sekretariat: Frau Bugla
Fr. OÄ A. Dickmann
Fr. OÄ M. Voswinkel
Hr. OA Dr. M. Dreyhaupt
Hotline für Anmeldung zu Sprechstunden:
Netzwerk Palliativmedizin Essen

e.reumkens@kem-med.com
Tel: 0201-174 24 302
a.dickmann@kem-med.com
m.voswinkel@kem-med.com
m.dreyhaupt@kem-med.com
Tel.: 0201 – 174 24 351
www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de

Plastische, rekonstruktive & ästhetische Chirurgie
Hr. Prof. Dr. B. Behr
Hotline für Anmeldung:

plastische-chirurgie@kem-med.com
Tel.: 0201-174 33501

Team der Klinik für Gynäkologie & gynäkologische Onkologie

Hotline: Tel.: 0201 – 174 344 44, Fax: 0201 – 174 34 050

Ärzte Team: Prof. Dr. Philipp Harter (Klinikdirektor) p.harter@kem-med.com
Sekretariat Fr. Backhaus-Lubs gynaekologie@kem-med.com
PD Dr. Florian Heitz (Ltd Oberarzt) f.heizt@kem-mde.com
Dr. Mareike Bommert, OÄ m.bommert@kem-med.com
Dr. Sarah Ehmman, OÄ s.ehmann@kem-med.com
Frau S. Kaiser, OÄ sa.kaiser@kem-med.com
Dr. Malak Moubarak, OÄ m.moubarak@kem-med.com
Dr. Stephanie Rosenbaum, OÄ st.schneider@kem-med.com
Dr. Justine Speth, OÄ j.speth@kem-med.com
Dr. Filiz Temizel-Kanbur, OÄ f.temizel-kanbur@kem-med.com
Dr. Julia Welz, OÄ j.welz@kem-med.com
Dr. Edin Karabeg, OA e.karabeg@kem-med.com

L. Bennefeld (FÄ), Dr. med. univ. K. Bertalan (FÄ), V. Erdlenbruch (FÄ),
M. Pruss (FA), E. Schnura (FÄ), A. Strojna (FÄ), Dr. T. Westermann (FA),
Dr. K. Zdanyte (FÄ), E. Al Mahmood (FA), A. Alsammak, L. Bleile,
Dr. I. Kaiser, M. Schemionek, D. Shchybria

Pflege Team: **Station GY-ON 1** Tel.: 0201 – 174 34 101
Larissa Dresenkamp (Leitung GY-ON1) Fax: 0201 – 174 34 100
Station Folkwang Tel.: 0201 – 174 43 201
Sandra Hebel (Leitung Folkwang), Fax: 0201 – 174 43 200

Ambulanz Team: Svenja Zupan (Leitung)

Pelvic Care Nurse (spezielle gynäko-onkologische Pflege):
G. Gebers, M. Milke, K. Nehrkorn, Tel.: 0201 – 174 34 116
N. Regenhardt pelvic-nurse@kem-med.com

Zentrum für ambulante Therapie (ZAT) in der Gynäko-Onkologie
zat@kem-med.com Tel.: 0201 – 174 34 201

Qualitätssicherung und Tumorregister:
Alexander Traut Tel.: 0201 – 174 34 161
a.traut@kem-med.com

Studienkoordination und Dokumentation in der Studienzentrale:
E. Brandenburger (Leitung)
studiengo@kem-med.com Tel.: 0201 – 174 34 061

Molekulares Tumorboard:
Dr. rer.nat. R. Hashemi Tel.: 0201 – 174 34 221
r.hashemi@kem-med.com

Homepage: www.kem-med.com
E-Mail: gyn-onko@kem-med.com

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Philipp Harter

Sekretariat

☎ +49 (0) 201 174 - 34001

✉ gynaekologie@kem-med.com

Klinik für Frauenheilkunde / Brustzentrum

Direktor: Prof. Dr. med. Sherko Kümmel

Sekretariat

☎ +49 (0) 201 174 - 33001

✉ brustzentrum@kem-med.com

Standort

Evang. Huyssens-Stiftung Essen-Huttrop
Henricistr. 92, 45136 Essen

Immer und überall dabei.

Laden Sie sich jetzt unsere App mit allen Inhalten der Therapie- und Chemostandards kostenlos herunter.

Hotlines:

Gynäkologie

+49 (0) 201 174 - 344 44

Brustzentrum

+49 (0) 201 174 - 330 03

kem-med.com



Prof. Dr. med. Philipp Harter
Direktor der Klinik für Gynäkologie &
Gynäkologische Onkologie



Prof. Dr. med. Sherko Kümmel
Direktor der Klinik für
Frauenheilkunde / Brustkrebs



KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH

Evang. Huyssens-Stiftung Essen-Huttrop – Henricistraße 92, 45136 Essen

Evang. Krankenhaus Essen-Werden – Pattbergstraße 1-3, 45239 Essen

Evang. Krankenhaus Essen-Steele – Am Deimelsberg 34a, 45276 Essen

☎ +49 (0) 201 174-0 ✉ info@kem-med.com 🌐 kem-med.com 📷 📺 📱 📺

Danke an unsere Sponsoren:

abbvie

AstraZeneca

MSD

GSK

GILEAD | Oncology