



 **KEM** | Evang. KLINIKEN ESSEN-MITTE



 **Therapiestandards 2023**
Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Klinik für Senologie/Brustzentrum

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

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
5.3. Operative Therapie – Sonderfälle.....	19
5.4. Operative Therapie – Dokumentation.....	20
6. Systemtherapie.....	21
6.1. Allgemeines.....	21
6.2. Systemtherapie – Erstdiagnose.....	23
7. Nachsorge.....	25
8. Rezidivtherapie.....	25
8.1. Allgemeines.....	25
8.2. Rezidivtherapie – Operation.....	26
8.3. Rezidivtherapie – Systemtherapie.....	28
8.4. Das Molekulare Tumorboard.....	30
Diagnostik und Therapie der Borderline Tumoren des Ovars (= BOT)	31
1. Diagnostik.....	32
2. Stadieneinteilung Borderlinetumoren nach FIGO 2014:.....	33
3. Operative Therapie.....	34
3.1. Allgemeines.....	34
3.2. Operative Therapie – Primär-OP.....	35
3.3. Operative Therapie – Dokumentation.....	36
4. Systemtherapie.....	36
5. Nachsorge.....	36
6. Rezidivtherapie.....	36
7. Fertilitätserhalt.....	37
Diagnostik und Therapie von malignen Keimzelltumoren des Ovars	39
1. Diagnostik.....	40
2. Klassifikation & Histogenese der malignen Keimzelltumoren.....	41
3. Stadieneinteilung der malignen Keimzelltumoren (analog zum Ovarialkarzinom).....	42
4. Operative Therapie.....	43
4.1. Allgemeines.....	43
4.2. Operative Therapie – Primär-OP.....	43
4.3. Operative Therapie – Sonderfälle:.....	43
5. Primäre Therapie.....	44
5.1. Systemtherapie.....	44
5.2. Bestrahlung.....	45
6. Nachsorge.....	45
7. Rezidivtherapie.....	45
8. Fertilitätserhalt.....	45
9. Kleinzelliges Ovarialkarzinom.....	45
9.1. Histologische Subtypen.....	45
9.2. Stadieneinteilung.....	46



9.3. Therapie	46
9.4. Nachsorge	47
9.5. Rezidivtherapie	47
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	52
4. Operative Therapie	53
4.1. Allgemeines	53
4.2. Operative Therapie – Primär-OP	53
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	59
4. Operative Therapie	59
4.1. Allgemeines	59
4.2. Operative Therapie – Primär-OP	59
4.3. Operative Therapie – Sonderfälle	63
4.4. Operative Therapie – Dokumentation	64
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	67
6. Nachsorge	68
7. Rezidivtherapie	68
Diagnostik und Therapie der mesenchymalen Tumoren des Uterus	71
1. Diagnostik	72
2. FIGO Stadieneinteilungen	74
3. Leiomyosarkom	75
4. Endometriales Stromasarkom (ESS) und undifferenziertes uterines Sarkom	75
4.1. Operative Therapie	76
4.2. Primärtherapie Low grade ESS	76
4.3. 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. Rezidivtherapie LMS/Stromasarkome/high grade Sarkome	77
7. Rhabdomyosarkome der Genitalorgane der adulten Frau	78
7.1. Spezielle Diagnostik	78
7.2. Stadieneinteilung	78
7.3. Prognosefaktoren	79
7.4. Operative Therapie	80
7.4.1. Risikoeinteilung	80
7.5. Multimodale radikale Therapie des high-risk RMS	80
7.6. Primärtherapie	81



7.7.	Strahlentherapie	81
7.8.	Rezidivtherapie.....	81
7.9.	Fertilitätserhaltende Maßnahme bei low Risk Tumoren.....	81
8.	Nachsorge	81

Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und des Zervixkarzinoms 83

1.	HPV und Impfung	84
1.1.	HPV-Allgemein	84
1.2.	Organisierte Krebsfrüherkennungsuntersuchung ab 01.01.2020.....	84
1.3.	HPV-Impfung.....	85
2.	Therapiealgorithmus CIN bzw. unklare zytologische Befunde	86
2.1.	Unklare zytologische Befunde der Gruppe III-p, III-x*, III-e* oder III-g	86
2.2.	Abklärungs-/ Therapiealgorithmus CIN	86
2.3.	CIN in der Schwangerschaft.....	87
3.	Diagnostik des Zervixkarzinoms.....	88
3.1.	Spezielle Anamnese.....	88
3.2.	Untersuchungen	88
4.	Stadieneinteilung Zervixkarzinom	89
5.	Primärtherapie.....	90
5.1.	Therapiestrategien für das Zervixkarzinom allgemein.....	90
5.1.1.	Entscheid: Besteht eine OP-Indikation?.....	90
5.1.2.	Entscheid: Was ist die optimale Therapiesequenz?.....	90
5.1.3.	Entscheid: Welche Operation, welche Technik?	91
5.2.	Therapiestrategien	92
5.3.	Operative Therapie.....	95
5.3.1.	Klassifikationen Operative Therapie.....	95
5.3.2.	OP-Vorbereitung	96
5.3.3.	Operation.....	96
5.4.	Nicht operative Therapie	97
5.4.1.	Primäre Radio-Chemotherapie.....	97
5.4.2.	Neoadjuvante Chemotherapie.....	98
5.4.3.	Adjuvante Radio-Chemotherapie	98
5.5.	Sonderfälle	99
5.5.1.	Therapie bei Stadium FIGO IV B.....	99
5.5.2.	Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	99
5.5.3.	Fertilitätserhalt.....	100
6.	Nachsorge	101
7.	Rezidivtherapie.....	101
7.1.	Lokalrezidiv	101
7.2.	Rezidiv außerhalb des Beckens / Fernmetastasen.....	102

Diagnostik und Therapie der vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VaIN) und des Vaginalkarzinoms .. 103

1.	Vorstufen	104
2.	Diagnostik.....	105
3.	Allgemeine Therapiestrategien.....	107
4.	Operative Therapie.....	108
4.1.	Allgemeines.....	108
4.2.	Primär-OP	108
5.	Systemtherapie/Radiatio	109
6.	Nachsorge	111
7.	Therapie beim Vaginalkarzinom-Rezidiv	111

Diagnostik und Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) und des Vulvakarzinoms 113

1.	Vorstufen	114
2.	Diagnostik.....	116
3.	Therapiestrategien	119
3.1.	Operative Therapie.....	119
3.1.1.	Allgemeines.....	119
3.1.2.	Exzision Primärtumor und (Sentinel-) Lymphonodektomie	121
3.1.3.	Operative Therapie – Dokumentation	123
3.1.4.	Post-operative Pflege	123
3.2.	Strahlentherapie	123
4.	Sonderformen.....	124
4.1.	Melanom der Vulva	124
4.2.	Extramammärer Morbus Paget der Vulva	125
5.	Nachsorge	125
6.	Rezidivtherapie.....	126
7.	Chemotherapie.....	126

Diagnostik und Therapie von gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen 127

1.	Diagnostik.....	128
2.	Klassifikation	129
3.	Operative Therapie.....	130
3.1.	OP-Vorbereitung	130
3.2.	Operatives und postop. Vorgehen bei Blasenmole	131
4.	Nachsorge bei Blasenmole / Partialmole	131
5.	Kriterien für die Diagnose einer gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie (GTN).....	132
6.	Stadieneinteilung.....	133
7.	Diagnostik und GTN Prognosescore.....	133
8.	Therapie GTN.....	134
8.1.	Therapie low risk Situation	134
8.2.	Therapie high risk Situation und ultra high risk (Score > 6)	135
8.3.	Sonderfälle	135
9.	Nachsorge bei GTN: β -HCG Kontrollen	136
10.	Schwangerschaft nach GTN	137
11.	Survivorship issues	137
12.	Medikamentöse Behandlung der EUG.....	137

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms 139

1.	Diagnostik.....	140
2.	Untersuchungen	141
2.1.	Technik und Methodenwahl:	144
2.2.	Staging-Untersuchungen bei gesichertem high risk Karzinom (= bei geplanter Chemo- und Antikörpertherapie):.....	145
3.	Therapie	147
3.1.	Lokale Therapiewahl nach histologisch gesicherter Diagnose.....	147
3.1.1.	Läsionen mit unklarem biologischem Potential (B3)	147
3.2.	Invasives Mammakarzinom.....	151
4.	Operation.....	155
4.1.	Sentinel Lymphknotenbiopsie	158
4.2.	Operatives Vorgehen beim Mammakarzinom	164
5.	Systemische Therapie.....	166



5.1.	Adjuvante/Neoadjuvante Systemtherapie / Flowcharts Therapieentscheidungen HR pos. Mammakarzinom.....	166
5.2.	Antihormonelle Therapie der prä- und postmenopausalen Frau.....	169
5.3.	Adjuvante endokrine Therapie des männlichen Mammakarzinoms.....	173
5.4.	Nebenwirkungsmanagement der endokrinen Therapie.....	174
5.5.	Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie.....	176
5.5.1.	Besondere Situationen.....	179
5.6.	Osteo-Onkologische oder Osteoprotektive Therapie in der adjuvanten Situation bei Mammakarzinom.....	181
6.	Strahlentherapie.....	183
6.1.	Grundsätze.....	183
6.2.	Therapiekonzepte / Fraktionierung.....	184
6.3.	Indikationsstellung.....	185
6.4.	Radiatio beim metastasierten Mammakarzinom.....	187
7.	Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	189
7.1.	Allgemeine Grundsätze der Behandlung.....	189
7.2.	Therapiemodalitäten.....	189
8.	Integrative Onkologie.....	197
8.1.	Adjuvante integrative onkologische Behandlung.....	198
8.2.	Allgemeine Empfehlungen.....	203
9.	Plastisch-rekonstruktive Operationen.....	206
9.1.	Sofortrekonstruktion.....	206
9.2.	Intervallrekonstruktion (frühestens 6 Monate nach Radiatio).....	208
9.3.	Plastische Rekonstruktion nach Mastektomie.....	208
9.3.1.	Implantatbasierte Rekonstruktion der Brust.....	208
9.3.2.	Autologe Eigengewebs-Rekonstruktion der Brust.....	210
9.3.3.	Mamillen- und Areolarekonstruktion.....	211
10.	Risikoadaptierte Nachsorge beim Mammakarzinom.....	212
10.1.	Nachsorge.....	214
Anhang.....		215
1.	Risikoassessment, Beratung und genetische Testung von Ratsuchenden und Betroffenen bei familiär bedingtem Karzinom bzw. Karzinomrisiko.....	216
2.	Beratung bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom-Risiko.....	219
3.	Richtlinien zur Beratung bei HNPCC.....	225
4.	Therapie von Darmpassagestörungen.....	228
4.1.	Obstipation.....	228
4.2.	Maligne intestinale Obstruktion (MIO).....	229
4.3.	Komplette maligne intestinale Obstruktion (MIO).....	231
5.	Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Luftnot.....	234
6.	Thromboseprophylaxe und -therapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.....	236
6.1.	Thromboseprophylaxe.....	236
6.2.	Diagnostik bei V.a. TVT.....	237
6.3.	Therapie der (Tiefen Beinvenen-) Thrombose (TVT) bei Tumorpatientinnen.....	237
6.4.	Therapie der katheter-assoziierten Thrombose.....	238
7.	Impfungen nach Splenektomie.....	239
8.	Nachsorgebogen Mammakarzinom.....	240
9.	Nachsorgebogen Gynäkologische Malignome.....	241
10.	Essener Nachsorgekonzept.....	242
Ansprechpartner.....		244ff.

**Hotline Senologie/Brustzentrum:
Hotline Gynäkologie & Gyn. Onkologie:**

**Tel.: 0201 174 33 003
Tel.: 0201 174 34 444**



Vorwort

Die Therapiestandards in der Gynäkologischen Onkologie und Senologie der Kliniken Essen-Mitte (KEM) liegen hier in der 13. Auflage vor – weitergeführt aus den Freiburger und Wiesbadener Vorgängern – im Printformat im 32. 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 17.1.2023

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. Niesert, Kozirowski, Stöver, Berkowitsch, Werner, Voiss, Paul, Pelz, Theuerkauf sowie jeweilige Mitarbeiter) und von unserem Team aktualisiert – diesjährig besonders zu erwähnen sind: B. Ataseven, M. Bommert, N. Concin, S. Ehmman, F. Heitz, M. Moubarak, S. Schneider, V. Vrentas, J. Welz, A. Alsammak, S. Kaiser, K. Kobiela-Wieferich, S. Mammadova, E. Schnura, A. Strojna, F. Temizel-Kanbur, T. Thomas, T. Westermann, K. Zdanyte. Federführend zu erwähnen bei der Erarbeitung der neuen Standards in der Brustkrebstherapie ist Frau PD Dr. M. Reinisch. Weiterhin wurden die neuen Empfehlungen aktualisiert und modifiziert durch die Mitarbeit von B. Behr, O. Chiari, E. Cremer, V. Dreesmann, C. Dittmer-Grabowski, H. Harrach, J. Moser, H. de Mulder, P. Panidis, H. Rotthaus, A. Rohland, A. Rüländ, R. Skoblinow, J. Spönlein, M.R. Stylopoulou und E. Trapp. Für externe Mitarbeit, Review und Anregungen danken wir Prof. Dr. C. Grimm (Wien), Prof. Dr. C. Jackisch (Offenbach), Prof. Dr. H.-J. Lück (Hannover), PD Dr. O. Gluz (Mönchengladbach) und 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

Vorstufen im klassischen Sinn (obligate Präkanzerosen) gibt es beim Ovarialkarzinom nicht. 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 (< 3%) 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 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 – entweder primär in der Tube als **STIC** (serous tubal intraepithelial carcinoma) oder aus Tubenepithel, welches sich post-ovulatorisch auf der Ovaroberfläche ins dortige Epithel integriert hat. Das STIC ist keine klassische Vorstufe, da es selbst bereits metastasieren kann und zu einem fortgeschrittenen, serösen high-grade Karzinom im Peritoneum, auch ohne Befall der Ovarien, führen kann. **Die Behandlung des STIC** erfordert daher ein sorgfältiges Staging mit Omentektomie, Zytologie und Inspektion sowie Biopsie der peritonealen Oberflächen in Becken, Mittel- und Oberbauch. Daten zur fertilitätserhaltenden Operation liegen nicht vor. Das STIC ist als high-grade Läsion zu betrachten.

Die Frage, ob auch eine Lymphonodektomie als Staging-Operation erforderlich ist, wenn das STIC sich nicht intraperitoneal ausgebreitet hat, kann derzeit nicht beantwortet werden. Wenige Einzelfälle mit LK Metastasen und fehlender intraperitonealer Metastasierung wurden beobachtet und rechtfertigen u.E. nicht generell eine systematische Lymphonodektomie durchzuführen.

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 – Stillen Sterilitätsbehandlung (wie oft, was?) Antikonzeption (Pille – Dauer?) Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie? • ggf. <i>Bestrahlungspläne besorgen</i> Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) • ggf. <i>OP Berichte und Histologiebefund besorgen</i> Endometriose Medikation Allergien
Symptome:	Was und seit wann? z.B. Stuhlgang, Blähungen, Schmerzen, Leibesumfang, Blutungen, Miktio...
Voruntersuchungen:	Regelmäßige Vorsorge? Wann zuletzt und bei wem? Genetische Testung bereits in die Wege geleitet? Auswärtige Befunde? • <i>Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen</i>
Untersuchungen:	
Allgemeine körperliche Untersuchung	
Einschätzung des Allgemein- und Ernährungszustands, Erfassen der für die Therapieplanung relevanten Co-Morbidität, Vor-Operationen und Medikamentenanamnese. <i>AZ-Klassifikationen nach ECOG → siehe KEM Standards Systemtherapie</i> <i>Co-Morbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie</i> <i>Einschätzung Ernährungszustand → Nutritional Risk Screening Score n. Kondrup et al 2003</i>	
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 Mammographie (wenn letzte MG vor > 12 Mon.)
Labor:	CA-125 und prae-OP Labor inkl. Albumin, Blutgruppe, Faktor XIII und ggf. Serumbank; Ferritin, Transferrin, CEA/CA19-9 bei allen Patientinnen, bei denen keine aktuelle Koloskopie vorliegt (bei erhöhtem Wert oder anamnestischem Risiko → Koloskopie 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
 (s. Algorithmus)

Jetzt: Integration der Ergebnisse (s. 2.1) und Formulierung der (Verdachts-) Diagnose inkl. des vorläufigen FIGO Stadiums und Festlegen der Behandlungsstrategie in der interdisziplinären 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

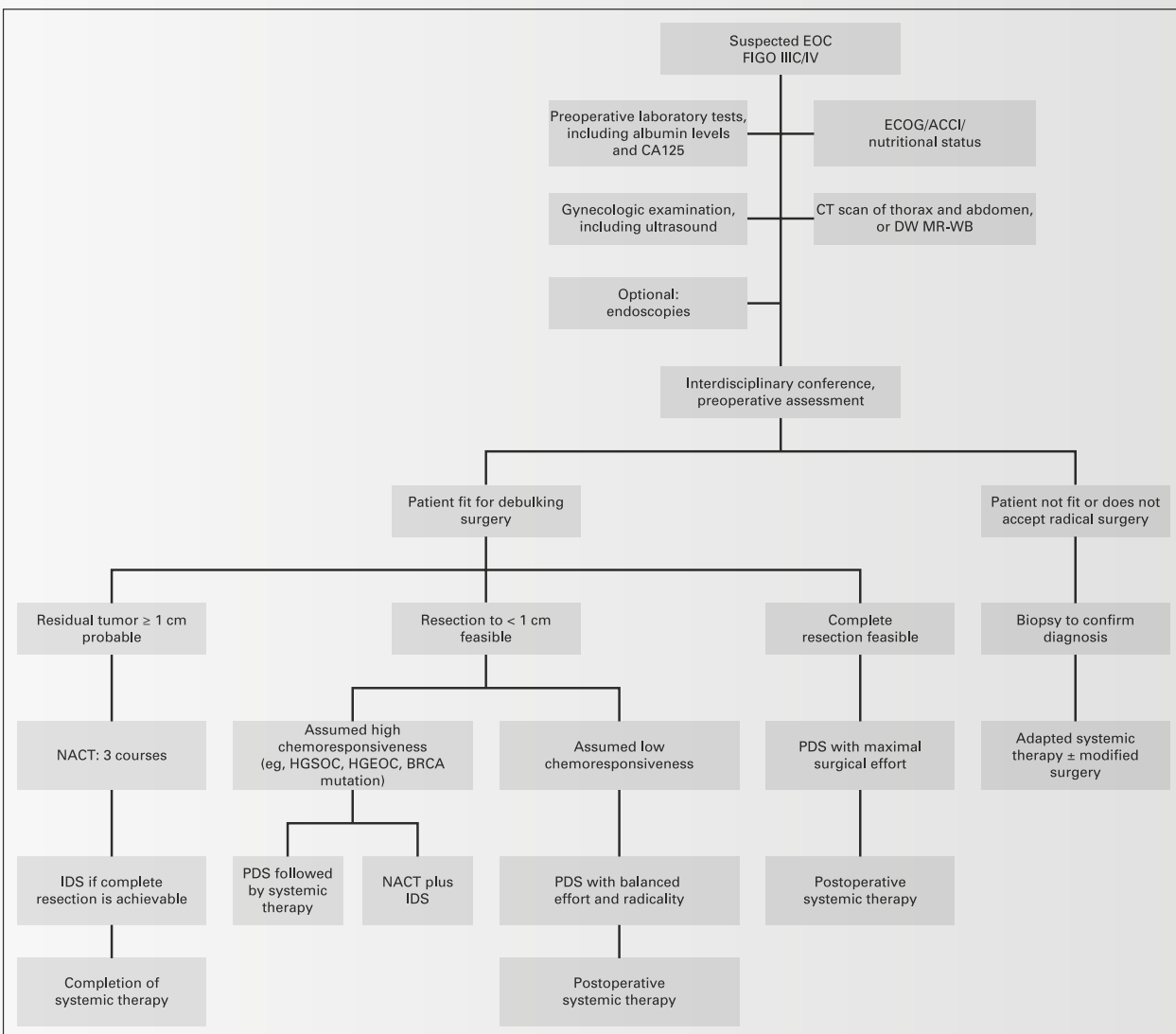


FIG 1. Example of a strategy to treat patients with advanced epithelial ovarian cancer. ACCI, age-adjusted Charlson Index; CT, computed tomography; DW MR-WB, diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOC, epithelial ovarian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

Karzinosarkom 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 (selten prä-OP)
 - 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)
Bei LSK ausreichend Tumormaterial für HRD-Testung anstreben
 - Eingeschränkte Radikalität seitens AZ / Co-Morbidität?
 - Länge des Längsschnitts (nie Querschnitt bei V. a. Ca)
 - Bei V. a. FIGO IV: histol. Sicherung anstreben. Entscheidung zur OP oder neoadjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit der erwarteten Resektabilität (siehe Algorithmus FIGO IV)
- 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, Narben-Hernien
 - Perioperative Mortalität
 - Post-OP Chemotherapie (bei dringendem V. a. ein Karzinom immer, sonst nur auf Nachfrage)
 - 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)

Nelson G et al. DOI : 10.1136/ijgc-2019-000356, Fotopolou C et al. DOI 10.1136/ijgc-2021-002951

Prästationäre Evaluation und ggf. Intervention (Prähabilitation):

Empfehlung zur Prähabilitation in beide o.g. Guidelines aufgenommen, allerdings mangels ausreichender Evidenz bisher nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen, hier erscheint ein trimodaler Ansatz am vielversprechendsten: Ernährungsberatung, Verbesserung der körperlichen Fitness und psycho-onkologische Begleitung (Angstreduktion, Resilienzstärkung)

- 1. Ernährungsstatus** (Screening einer Malnutrition z.B. mittels ESPEN Nutritional Risk Screening (NRS 2002[®]), wenn möglich zusätzlich Erhebung objektiver Parameter (z.B. BIA Messung → Ernährungsberatung und ggf. präoperativer Ernährungsplans)
- 2. Evaluation der körperlichen Belastbarkeit**, dann individuelles aerobes Ausdauertraining sowie moderates Krafttraining unter Supervision, Atemtraining und präoperative Patientinnenedukation bzgl. postoperativer Mobilisationstechniken
- 3. Anämiediagnostik** (einschließlich Bestimmung Ferritin und Transferrin)
→ ggf. Ausgleich einer Eisenmangelanämie
- 4. psychische Belastung**
→ Psychoonkologie und sozial-pädagogische Unterstützung, falls Kinder involviert.
- 5. Patientinnenedukation: präoperative Aufklärung mit** Erläuterung des erwarteten stationären und poststationären Verlaufs/Entlassungsmanagements unter Betonung **der AKTIVEN Rolle der Patientin und optimalerweise Vorstellung eines unterstützenden Ansprechpartners (Pelvic care nurse/ERAS nurse**

Stationäre Aufnahme am Vortag der Operation / OP-Vorbereitung:

- Aufklärung über und Bereitsstellung von Blutkonserven (4EK) und entsprechende Aufklärung
- Interdisziplinäre Aufklärung (mit Chirurgie, Anästhesie, ggf. Stomatherapeut, ggf. Urologie)
- Kürzen (nicht Rasur!) der Haare im OP-Gebiet
- Thromboseprophylaxe 12 h prae-OP mit Innohep[®] 4.500 I.E. s.c.
- Am Abend Wunschkost + Carbo-loading (z.B. mit Provide Xtra[®]) (Anmerkung: bei Diabetikern bisher keine Evidenz bzgl. Carbo-loading vorhanden), Essen bis 6 h vor OP, klare Getränke (Wasser, Tee) bis 2 h vor OP, Wiederholung des „Carbo-loading“ 2 h prä-OP (prolongierte Nüchternheit unbedingt vermeiden!)
- Klyisma 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)
- Konsequentes prä und intraoperatives Wärmen der Patientin
- Single-shot-Antibiose (Cefuroxim/Metronidazol), Wiederholung nach 4 h; keine routinemäßige Verlängerung der Antibiose p.o.
- 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)
- Magensonde ex bei Extubation, wenn immer möglich Extubation am Ende der Operation
- Restriktive Drainageeinlage:
 - o 1 Drainage pro Anastomose, 1 Drainage in die Milzloge bei Splenektomie
 - o keine routinemäßige Drainageeinlage nach Lymphonodektomie
 - o bei 2 Anastomosen und zusätzlichem Risiko oder sehr tiefer Rektumanastomose (< 5 cm ab ano) Indikation zur AP-Anlage großzügig stellen

Postoperative Versorgung:

- Mobilisation aus dem Bett innerhalb von 24 p.o. anstreben, am Abend der OP leichte Kost (z.B. Joghurt) anbieten
- **Ileusprophylaxe:**
Unterstützen von eigenständiger Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme ab POD 1 (Wunschkost, Ausnahme: Magen/Dünndarmteilresektion)
Keine routinemäßige Infusionstherapie, keine routinemäßige Darmstimulation.
Konsequente Antiemese (cave teils sedierende NW)
Regelmäßige Mobilisation forcieren, tägl. Physiotherapie (mindestens „all meals in chair“), Atemtraining
- ZVK, DK und iv Zugang: strenge Indikation! täglich prüfen, entfernen sobald möglich
- Drainagen: an Anastomose ex nach Defäkation, in Milzloge ex, wenn Amylase/Lipase im Sekret < 100 U/ml
- Überlappendes **orales, möglichst opiatfreies** Schmerzkonzept gemäß WHO Stufenschema unter rascher Downregulation des PDK, konsequente Ulkusprophylaxe, tgl Anamnese bzgl. Übelkeit, Allergie, Obstipation, CAVE Nieren/Leberinsuffizienz
- Innohep[®] 4.500 I.E. s.c. bis zum 30. POD, 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 PE 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 Adnexektomie; 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 ist akzeptabel, wenn ein offenes Staging mittels LS-Laparotomie bereits erfolgte, z.B. bei post-OP Upgrading BOT → Ca (unabhängig vom Zugangsweg muss eine Tumorruptur vermieden werden)

Bedingungen für eine fertilitätserhaltende OP:

- Potenzieller Kinderwunsch *und* gesicherte Nachsorge und:
- Stadium FIGO I A/C nach adäquatem/vollständigen Staging und low risk Pathologiebefund (Grading/ Histotyp)
oder LMP-Tumoren (= Borderline Tumoren)
oder Keimzell-, Keimstrangstromatumoren (Einzelfallentscheidung)

5.2.2. Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

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.)

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)
 - Resektion Netz / Darm-einengende Tumore
 - **OP limitieren - Belastung minimieren**
 - genaue Dokumentation für evtl. Intervall-OP
 - Intervall-OP i.d.R. bei nicht durch Tumorausbreitung bedingter R2 Resektion diskutieren (prä-OP TuKo)
 - „Neoadjuvante Therapie“ nach Histo-Diagnose nur bei klinisch u./o. bildgebend „eindeutiger“ Konstellation, die erfolgreiche OP mit einem Tumorrest ≤ 1 cm als sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Operation, wenn Tumorresektion auf ≤ 1 cm erreichbar scheint / ist und dies ein zwar initial nicht avisiertes, aber akzeptables Outcome darstellt (z.B. bei low-grade Tumoren, bei serösen Karzinomen – 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”)
- 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.

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- / Nabelresektion / Harntrakt-OP / Pankreasteilresektion
- Resektion extraperitonealer Tumoren (z.B. Mediastinum, Pleura o.a.)
- Pelvine und/oder para-aortale LNE, wenn ein invasives epitheliales Karzinom vorliegt (nicht bei BOT oder Keimzelltumoren) 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 systematische pelvinen + para-aortalen LNE beim vermeintlich frühen Ovarialkarzinom als Staging-OP.

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 und fehlender Progression, im Ausnahmefall auch später. Regionen, in denen zuvor Tumor beschrieben wurde werden alle evaluiert. Die Intervall-OP wird 3 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 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%
- 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 nur bei Zusatzindikation
 - Info an Pathologie: vollständige Aufarbeitung nach SEE-FIM Protokoll

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. 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 Korpuskarzinom (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. Der BRCA Status hat prognostische Bedeutung (→ Beratung der Patientin, ggf. Familie) und kann wie auch HRD als Prädiktor für die Therapiewahl → PARP Inhibitoren +/- Bevacizumab) genutzt werden.

6. Systemtherapie

6.1. Allgemeines

- Aufklärung / Therapieplanung unter Einbeziehen der Angehörigen (wenn möglich und wenn von Patientin gewünscht)
- Aber: Keine Aufklärung von Angehörigen ohne ausdrücklichen Wunsch der Patientin
- Keine Lügen! Die Pat. verkraftet i.d.R. die Antworten auf selbst gestellte Fragen, d.h. aber auch: keine „schonungslose“ Aufklärung, keine „Antworten“ auf nicht gestellte Fragen (es sei denn, sie sind für das Verständnis des Therapieablaufs notwendig)
- 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 – Perückenrezept, Myelosuppression – Laborkontrolle / Antibiose / G-CSF, Emesis / Nausea – Antiemetika
- 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 und low grade bzw. alleiniges STIC
 - nach adäquatem operativem Staging
 - nach Aufklärung über theoretisch möglichen, aber sehr kleinen Benefit durch adjuvante Chemotherapie (statistisch kaum messbar)
- Alle Borderline Tumoren

Limitierte Daten → adjuvanten Therapie individuell diskutieren:

- Klarzelliges Karzinom FIGO IA
- Low grade endometrioides Karzinom FIGO IB/C
- Low grade seröses Karzinom FIGO IB/C
- Muzinöses Karzinom FIGO IB/C mit expansilem Wachstumsmuster

Adjuvante Therapie indiziert:

- FIGO IA_{high grade} bis FIGO IC (Ausnahmen 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 26, 27 oder 28)
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 (Ausnahme: primäre Progression– Datenbasis: PAOLA-1 Studie)oder:
- 6 Zyklen TC wie oben aber ohne Bevacizumab gefolgt von PARPi (Olaparib 2 x 300 mg/d nur bei BRCA Mutation – Datenbasis SOLO-1 Studie; oder Niraparib 200 oder 300 mg/d, Dosierung s. Chemotherapiestandard; Ausnahme: primäre Progression – Datenbasis: PRIMA Studie)
- 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 (Datenbasis: AGO –OVAR 11/ICON7 bzw. GOG 218 Studie – 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) (Ausnahme: primäre Progression– Datenbasis: PRIMA Studie)
- 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 (Indikation s. oben)

Erhaltungstherapie:

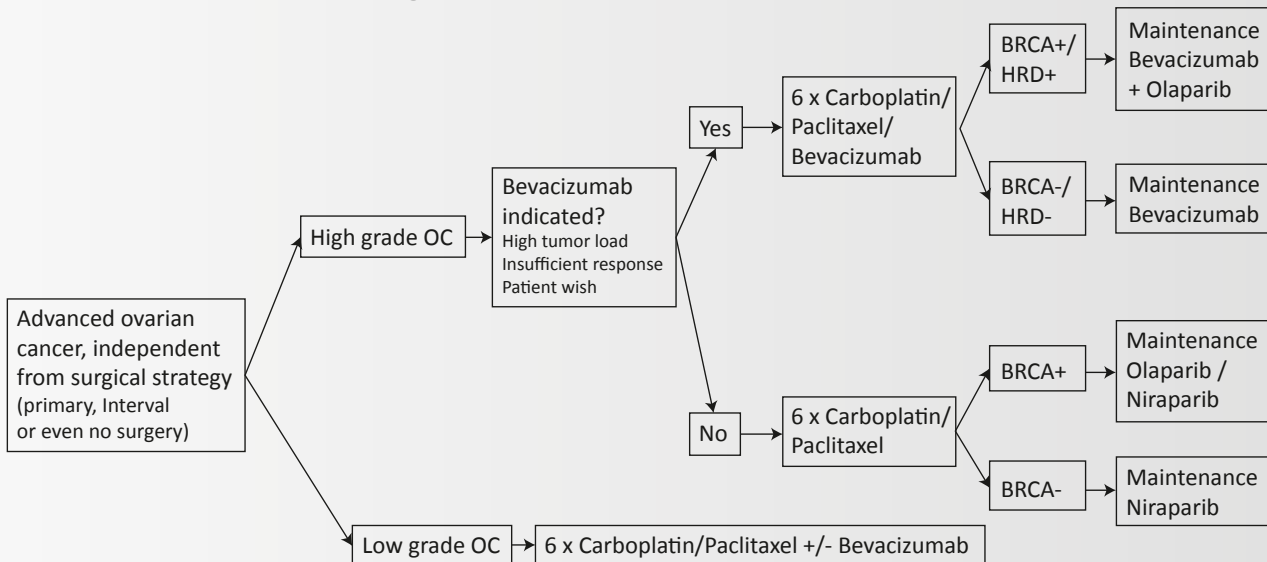
Während einer Erhaltungstherapie ist auch ein entsprechendes Therapiemonitoring durchzuführen. Dies beinhaltet die 3 monatliche gynäkologische/klinische Untersuchung, CA125 und CT alle 3 - 6 Monate.

- Bevacizumab nach Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab (1st oder 2nd line)
- Bevacizumab nach Platinkombination mit Bevacizumab (2nd line)

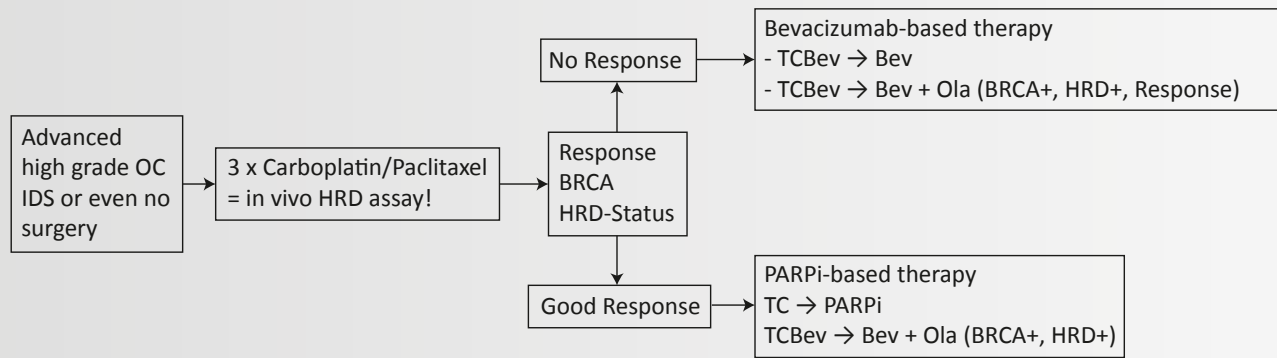
- Olaparib Tabletten 2 x 300 mg/d nach platinhaltiger 1st line Therapie bei BRCA-Mutation oder HRD+, bei letzterem in Kombination mit Bevacizumab, oder nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie und high-grade Ca
- Niraparib Tabletten 1 x 200 oder 300 mg/d nach Ansprechen auf einen platinhaltigen Erst – oder Rezidivtherapie bei high-grade serösem Ca (200 mg bei hohem Myelosuppressionsrisiko, wie z.B. Gewicht < 77 kg, Thrombozyten < 150 Tsd., anamn. höhergradige Myelosuppression oder individueller Einschätzung)
- Individuell: Endokrine Therapie (z.B. Aromatasehemmer) bei low grade serösen Tumoren (Einschluss in AGO-OVAR 26/ MATAO-Studie anstreben)

Algorithmus Therapiewahl Erstlinientherapie

KEM – algorithm advanced ovarian cancer



Strategy Advanced Ovarian Cancer – special considerations in patients with IDS



Advantage:

- Tumorbiology tailored chemotherapy
- Bevacizumab is active irrespective of platinum sensitivity
- PARPi activity depends on platinum sensitivity

Studien zu PARPi (s.a. ff Seiten) [d: deficient; p: proficient]

PAOLA: *N Engl J Med.* 2019 ;381(25):2416-2428.; PRIMA: *N Engl J Med.* 2019 ;381(25):2391-2402;
SOLO1: *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.; NOVA: *N Engl J Med.* 2016; 375(22):2154-2164; SOLO2:
Lancet Oncol. 2017, 18(9):1274-1284.; ARIEL2: *Lancet Oncol.* 2017;18(1):75-87.

7. Nachsorge

Die Nachsorge findet präferentiell beim niedergelassenen Facharzt gemäß dem Essener Nachsorge-Plan (s. Anhang) quartalsweise statt. Neben der Anamnese und gynäkologischen Untersuchung enthält die Nachsorge regelmäßige Ultraschallkontrollen. 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, i.d.R. aber nicht bei asymptomatischem Verlauf im therapiefreien Intervall nach Primärtherapie 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, wohl aber werden 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 Rezidivs eine Kontaktaufnahme mit einem palliativmedizinischen Netzwerk hergestellt werden. Eine entsprechende Mitbetreuung kann dann Symptom-orientiert 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
- Potentielle Prädiktoren – z.B. BRCA Mutationsstatus, HRD, MSI
- 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!

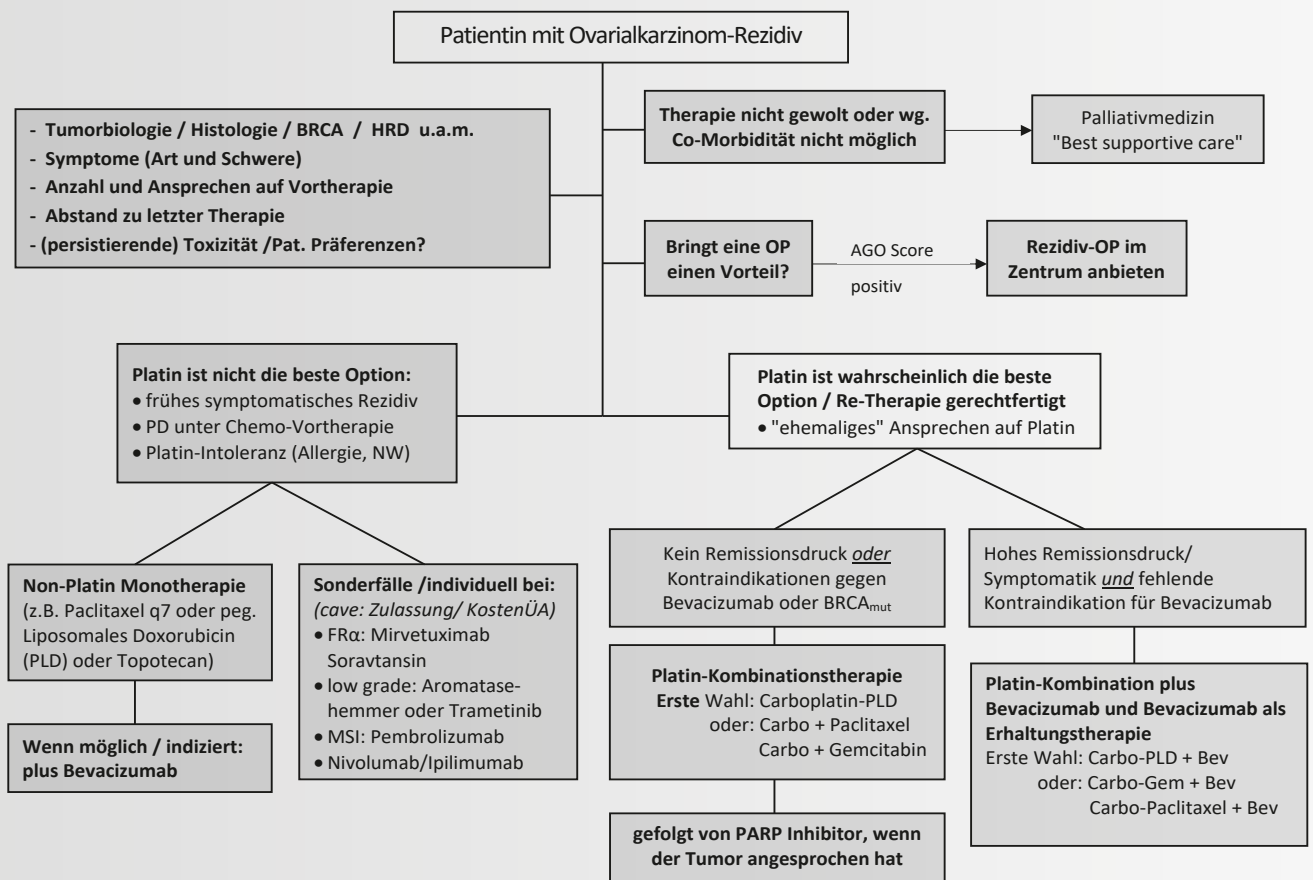
Ausnahmen:

- 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 (Urologie-Konsil)

Im Gegensatz zur Primär-OP immer Abbruch, wenn keine Kompletresektion 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
 - Falls möglich bei seltenen Histologien (klarzellige, muzinöse, low-grade Karzinome) molekulares Tumorboard anstreben und weitere IHC möglicher Targets (z.B. BRAF/KRAS, NRTK-Fusionen, HER2neu) → s. auch Kap.8.4. , Einbringen in Basket-Studien, aktuell AGO-OVAR 2.40/BOUQUET
 - *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 2.40 (BOUQUET)
 - *oder* Monotherapie mit z. B. peg.-liposomales Doxorubicin (PLD), oder Topotecan (Topo), oder Paclitaxel (Tax) weekly, oder Gemcitabine (Gem); bei Bevacizumab naiver Pat. jeweils kombiniert mit Bevacizumab (in dieser Indikation derzeit bis zur Drittlinientherapie zugelassen);
 - *oder (i.d.R. erst ab 4th line)* Treosulfan oder anderer Monotherapien (z.B. Etoposid oder non-Chemo im individuellen Heilversuch)
 - *oder* individuelle Heilversuche mit Mirvetuximab Soravtansin bei FR α high Nachweis 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**) bzw. Basket-Studie AGO-OVAR 2.40/BOUQUET
- **Therapie bei Pat., für die Platin eine gute Option darstellt:**
 - Systemtherapie gemäß aktuellem AGO Protokoll (AGO-OVAR 2.34/MIROVA, AGO-OVAR 2.41 (TEDOVA), AGO-OVAR 2.43 (Up_Next), ENGOT-OV56 (DOVACC), AGO-OVAR 2.44 (GLORIOSA), PERCEPTION

- **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) nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie
- **Bei Pat. ohne Bevacizumab Vortherapie bzw. nach Bevacizumab Vortherapie aber Kostenübernahmeerklärung und Remissionsdruck wie z.B. bei symptomatischem Ascites, Pleuraerguss etc.**
 - Carboplatin-PLD (1. Wahl, analog AGO-OVAR 2.21) 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

Sonderfälle

- **Progression unter PARP-Inhibitor:**
 - Option AGO-OVAR 2.35-Studie prüfen (PARP-I nach PARP-I)
 - 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
 - **Rezidiv eines seltenen epithelialen Ovarialkarzinoms:** Sequenzierung und Behandlung im Rahmen AGO-OVAR 2.40 (Bouquet-Studie) anstreben (z.B. klarzell, low grade serös/endometrioid, Karzinosarkom...)
 - **Rezidiv bei low grade serösen Tumoren**
 - Operative Therapie
 - Einbringen in NOGGO_ov_44 / Perception-Studie
 - Nach Kostenübernahmeerklärung systemische Rezidivtherapie mit **Trametinib** 2 mg pro Tag
- CAVE: Vor Einnahmebeginn ophthalmologisches Konsil, EKG (QTc-Zeit) und Echokardiographie bei Therapiestart.
- **Endokrine Therapie** mit Aromatasehemmern nach individueller Entscheidung oder in Studien („Heilversuch“ – keine Zulassung – 2. Wahl)
 - **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 histo-morphologischen 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 i.d.R. 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. HER2-neu Überexpression, oder Mismatch Repair Protein Ausfall) kann auf diesem Boden 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-Analysen, werden eine große Anzahl von tumorrelevanten Genen analysiert. 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 <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Auskunftsrecht an- und besprechen</i>
Reproduktion:	Menarche – Menopause, Schwangerschaften, Sterilitätsbehandlung (wie oft, was?), Antikonzeption (Pille – Dauer), Kinderwunsch?
Vorerkrankungen	Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>OP-Berichte und Histologiebefunde besorgen</i>• <i>Referenzpathologie?</i>• <i>Endometriose, Medikation, Allergien</i>
Symptome	Was seit wann? Z.B. Stuhlgang, Blähungen, Schmerzen, Leibesumfang, Blutungen, Miktion...
Voruntersuchungen:	regelmäßige Vorsorge? auswärtige Befunde? <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen</i>

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.)
- Mammographie (wenn letzte MG vor > 12 Mon.)
- CA-125 und prae-OP Labor inkl. Albumin, Blutgruppe, Faktor XIII (CA19-9 und CEA können auch bei muzinösen 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 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- / 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 einen 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: <ul style="list-style-type: none">• ggf. Pigtail-Schienung der Ureteren (bei Rezidiv-OP) Thromboseprophylaxe am Vorabend: 12h prae-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, Narben-Hernien, Infektionen, Fertilität + Endokrinium (HRT) <ul style="list-style-type: none">• 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

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 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 (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*)
- Option der Kryokonservierung von Oozyten bzw. Ovargewebe ansprechen, insbesondere bei > FIGO I bzw. FIGO IB

6. Rezidivtherapie

I. d. R. Operation zur Risikoreduktion indiziert

OP-Vorbereitung / Durchführung analog Primäroperation

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 I erscheint ein fertilitätserhaltendes Vorgehen unter Belassen der gesunden Adnexe und des Uterus sicher. Bei allen anderen Tumorstadien Aufklärung über erhöhte Rezidivrate, wobei Rezidive meist wieder BOT sind (kurativ behandelbar).

Risikoeinteilung für fertilitätserhaltende Operationen nach Stadium

FIGO-Stadium	2-Jahres Rezidiv-Risiko (%)	5-Jahres Rezidiv-Risiko (%)	10-Jahres Rezidiv-Risiko (%)
FIGO IA / IC unilateral	0	0	7,9
FIGO IB / IC bilateral	8,3	16,7	42,8
FIGO II-III	26,7	49,2	59,4

Westermann et al. KEM Daten

Risiko ist durch die Rate an malignen Transformationen bestimmt (< 5 %).

In Abhängigkeit von Befund prä- oder post-operative Eizellgewinnung / Kryokonservierung anstreben.



Diagnostik und Therapie von malignen Keimzelltumoren des Ovars

(inkl. kleinzelliges Ovarialkarzinom)

1. Diagnostik

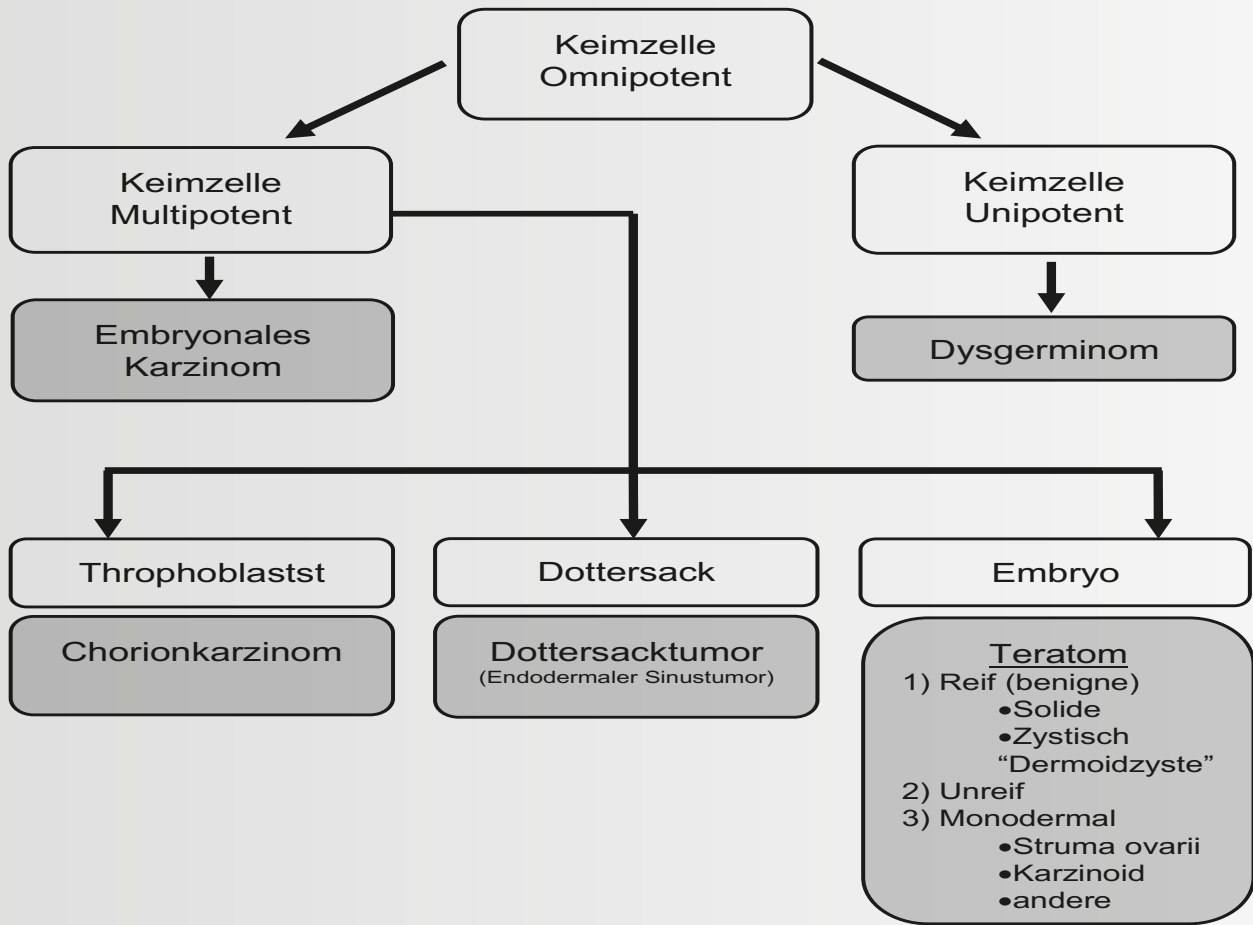
- Familienanamnese: Keimzelltumoren oder andere Malignome in der Familie (Alter bei Diagnose)
- Soziale Anamnese: Versorgung / Beruf / Volljährigkeit?
 • ggf. Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren
 • ggf. Vormundschaft / Auskunftsrecht abklären
- Reproduktion: Menarche – Menopause – Blutungen
 Schwangerschaften – Geburten – Stillen
 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 Mammae
 • Vorstellung / Untersuchung KD / OA
- Apparative Diagnostik: Ultraschall (vaginal und ggf. abdominal)
 CT Abdomen + 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		(+)	+
Dotterstammsacktumoren	+++		
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 **und** Komplettresektion anstreben

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 Adnexextirpation)
- 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:

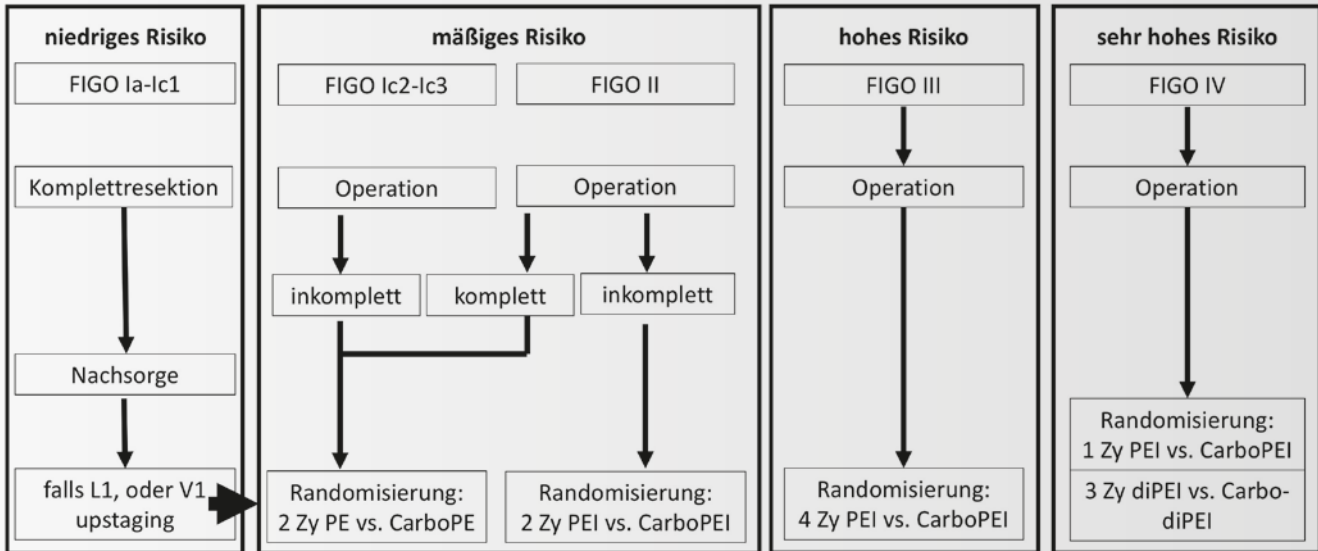
- Maligner Keimzelltumor als Zufallsbefund (LSK) oder inkomplett operiert
 - Rücksprache Operateur / OP-Bericht
 - Falls intra-OP keine LNE erfolgte, Durchführung CT Abdomen / Becken zur LK Evaluation
 - Re-OP bei V. a. residualem Tumor oder bei fehlendem Staging (Einzelfallentscheidung)
- Beidseitiger Adnex- / bzw. Uterusbefall und Wunsch nach Fertilitätserhalt
 - Histologische Sicherung
 - Neoadjuvante Chemotherapie mit 3-4 Zyklen BEP
 - LS-Laparotomie: Resektion des residuellen Tumors mit Versuch des fertilitätserhaltenden Vorgehens nach Aufklärung über ein möglicherweise erhöhtes Rezidivrisiko
- Bei einer benignen 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

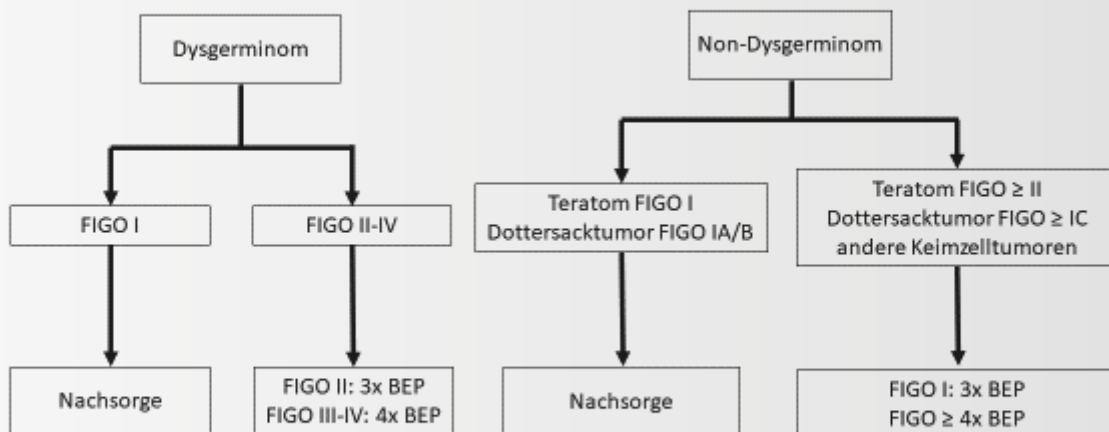
Behandlung im Rahmen MAKEI V Protokoll anstreben:

Therapiealgorithmus Makei V – alle Keimzelltumoren des Ovars



L1 Lymphgefäßeinbruch, V1 Gefäßeinbruch, PEI Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid, CarboPEI Carboplatin/Etoposid/Ifosfamid, diPEI dosisdicht PEI, di-CarboPEI dosisdicht CarboPEI

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

Im ersten halben Jahr sind nach malignen Keimzelltumoren monatliche Intervalle mit klinischer Untersuchung, sonographischer Kontrolle und Bestimmung der Tumormarker AFP, HCG und CA 125 indiziert. Nach dem ersten halben Jahr 3-monatliche Intervalle. Bei Teratomen des Ovars reichen 3-monatliche Kontrollen im ersten Jahr aus. Nach zwei Jahren bis zum Ende des 5. Jahres sind 6-monatliche Kontrollen indiziert → „Essener Nachsorgeplan“.

Bei direkter Nachsorge zusätzlich 3-monatlich MRT Abdomen/Becken für 12-24 Monate

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
patholog. Differenzialdiagnosen: Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma Tumore

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)
Etwa 70% der Patientinnen mit SCCOHT weisen eine Hyperkalzämie auf. 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 keine systematische LNE, nur Entfernung von Bulky nodes
- fertilitätserhaltendes Vorgehen wird nicht empfohlen
- Wenn TR=0 nicht erreichbar: OP Abbruch
- Bei nicht resektablem Befund, z.B. wegen ECOG oder FIGO IV
 - 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 → Hochdosischemotherapie (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)
- Einbringen in aktuelle AGO-Studie (AGO-OVAR 2.40 (BOUQUET))
- Mögliche Schemata: Cisplatin/Etoposid, CAV (Cyclopho/Doxo/Vincr), Carboplatin/Paclitaxel, Topotecan
- Radiatio





Diagnostik und Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

1. Diagnostik

Spezielle Anamnese:

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

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

Reproduktion: Menarche – Pubertas – Menopause – Blutungen;
Schwangerschaften – Geburten – Stillen
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 Mammæ
• Vorstellung / Untersuchung KD / OA

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

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

Labor: Præ-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!

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

- (1) 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
 - Fertilitätserhaltende OP (+Abrasio!) bei FIGO I möglich

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: Nutzen einer adjuvanten Therapie nicht nachgewiesen → „nur“ 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
DICER 1 Sequenzierung

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 Rezidivverdachtess 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:
- Molekulares Tumorboard anstreben
 - Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel oder BEP
 - Endokrine Therapie mit AI o. GnRH (bei hormonrezeptorpositivem Tumor)
 - bei Therapieversagen Paclitaxel weekly oder VAC
 - Radiatio
 - 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, E ₂ , Testosteron, Inhibin, AMH)
Therapie/Management	<ul style="list-style-type: none"> • spontane Regression in bis zu 75-100% beschrieben • medikamentöse Therapie s.u. • EH <u>ohne</u> Atypie ist keine <i>alleinige</i> Indikation für Hysterektomie
Follow up	<ul style="list-style-type: none"> • Progression zu EC in <5% • Potentielle „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	<ul style="list-style-type: none"> • 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, E ₂ , Testosteron, Inhibin, AMH)
Therapie/Management	<p>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)</p> <p>Bei Wunsch der Organerhaltung und nach Risikoaufklärung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Zusatzuntersuchung (p53, MMR)- Fertilitätserhalt bei p53 abn nicht empfehlenswert (50% Progressionsgefahr) • US/ MRT zum Ausschluss einer myometraner Infiltration, LK, Adnexe usw. • Gestagentherapie (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

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Ansprechen auf Gestagene → Kontrollabrisio alle 6 (-12) Monate • Bei histologisch gesicherter Komplettremission nach 6 Monaten → Schwangerschaft anstreben <p>Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches → HE mit Adnexektomie bzw. „nur“ Salpingektomie bei prämenopausalen Pat. (n. Ausschluss Lynch/HBOC).</p>
--	--

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))
- 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 – Stillen
- 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, Tumorgröße
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
- Myometriuminvasion und Zervixstromabefall
- Tumorbiologie (immer anstreben- v.a. prä-OP am Kürettagematerial!):
 - MMR-Analyse (IHC auf Expressionsausfall von MLH 1, MSH 2+6, PMS 2 oder Mikrosatelliten-Instabilität [MSI])
 - p53, L1CAM
 - Steroidrezeptoren
 - Her2/neu bei serösem Subtyp
 - POLε- Analyse bei Therapierelevanz in high-intermediate/high-risk Fällen (z.B. G3, p53, usw.)

3. Stadieneinteilung beim Endometriumkarzinom nach FIGO 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. <i>Ascites immer separat</i>
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

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

- Evaluation im Rahmen der ECLAT-Studie anstreben
 - Wenn keine Studienteilnahme: SNB-ICG 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 (Staging-OP notwendig?)
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 (ausf. Beratung über SNB/LNE und hierzu vorhandene Datenlage – gemeinsame Abwägung)

Operation:

Antibiotikaprophylaxe Cefuroxim (+ Metronidazol bei OP > HE+Adnexe)

SNB-Technik durch intrazervikale ICG-Injektion (s. internes Protokoll)

Schnittführung: LSK +/-Roboter assistierte OP (Priorität bei hohem BMI)
oder Längsschnittlaparotomie – intrauterinen Manipulator vermeiden

Nach Eröffnung des Peritoneums bzw. Gas-Insufflation:

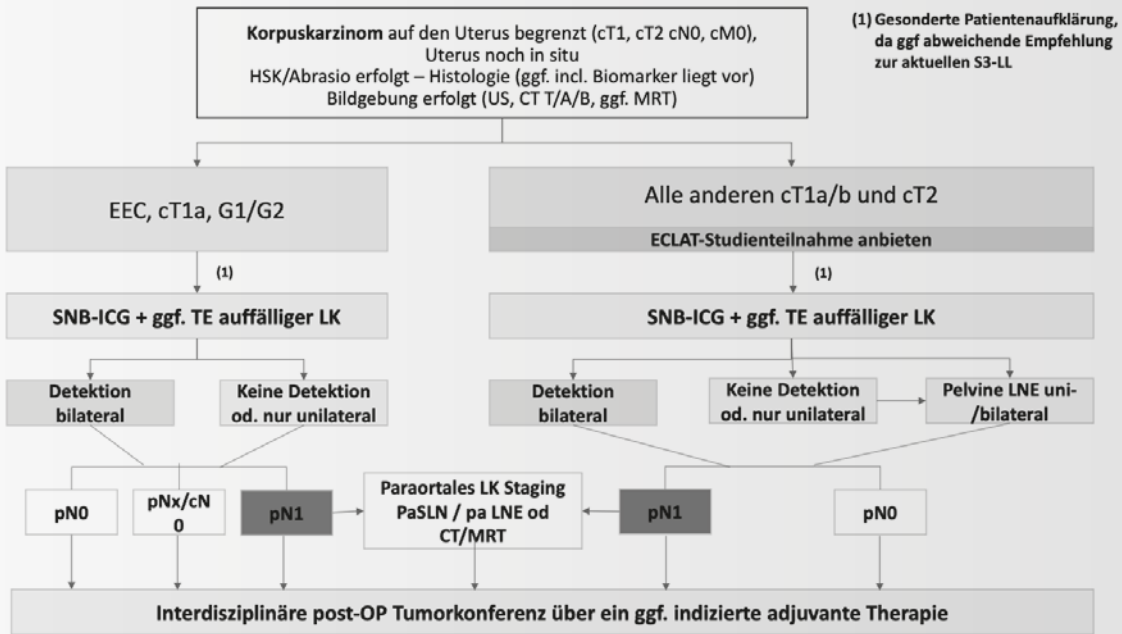
- Exploration des Situs und Beschreibung inkl. Metrik, Zytologieentnahme
- Überprüfung Stadium und Entscheid über weitere OP
- Ggf. Präparation der Lymphabflussbahnen bei SN-Detektion pelvin/präsacral/paraaortal
- Bevorzugt retroperitonealer Zugang zum kleinen Becken
- Adnexektomie bds (i. d. R. am Uterus belassen). Ausnahme: Prämenopausal + endometrioid + FIGO IA + G1+ Lynch/HBOC ausgeschlossen
- Hysterektomie ohne Verletzung des Uterus
- Ggf. seitenspezifische pelvine (und para-aortale) 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) TLH + Adnexe bds., Zytologie <ul style="list-style-type: none"> • ECLAT-Studie, ansonsten • LK-Staging mittels LSK und SNB-ICG (s. Flussdiagramm) • Omentektomie bei seröser /undiff. Histologie und Karzinom • ggf. Ovarerhalt bei prämenopausalen Patientinnen (<45J) mit IA, G1, endometrioid und Ausschluss Lynch/HBOC
FIGO II	Laparoskopische (ggf. Roboter-unterstützte) TLH, Adnexe bds., Zytologie <ul style="list-style-type: none"> • ECLAT-Studie anbieten, ansonsten • LK-Statging mittels LSK und SNB-ICG (s. Flussdiagramm) • Omentektomie bei seröser /undiff. Histologie und Karzinom
FIGO III	HE, Adnexe bds, Zytologie, SNB-ICG oder pelvine und para-aortale LNE mit Ziel der Komplettresektion, d.h. ggf. mit Deperitonealisierung des Beckens bei peritonealem Befall, (partieller) Kolpektomie bei Vaginalbefall, oder HE Typ C nach Q/M bei Parametrienbefall, Omentektomie bei serösem /undiff. Histologie und Karzinom Zugangsweg: präferentiell LS-LAP
FIGO IV A (Einzelfallentscheidung)	<ul style="list-style-type: none"> • Vordere u./ o. hintere Exenteration oder • Supportive OP (Harn u./ o. Stuhlableitung)
FIGO IV B (Einzelfallentscheidung / OP = Ausnahme)	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. palliative OP • ggf. Debulking analog zum Ovarialkarzinom bei Option der Komplettresektion
Inoperabilität	Primäre Strahlentherapie und/oder Systemtherapie (z.B. Chemo-/ endokrine Therapie; Studienteilnahme) <ul style="list-style-type: none"> • (Indikation in Abhängigkeit der Tumorausbreitung)

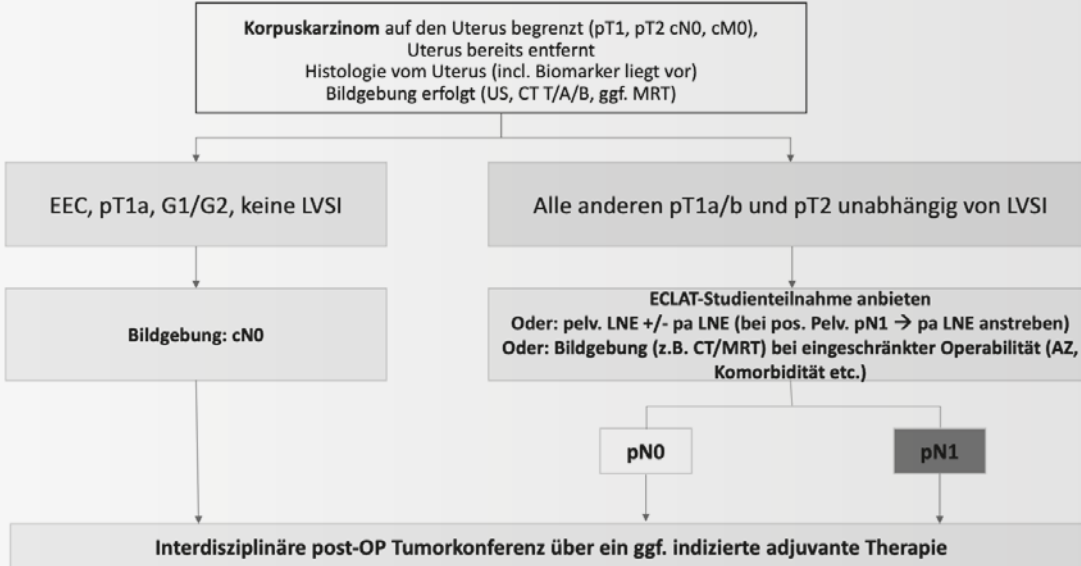


KEM Algorithmus LK Staging beim Endometriumkarzinom im Stadium FIGO I+II:

A. bei noch vorhandenem Uterus –Studienteilnahme prüfen: ECLAT



B. LK Staging nach bereits erfolgter Hysterektomie- Studienteilnahme überprüfen: ECLAT



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 (ggfs. ECLAT-Studie)
- S. Risiko-Kategorisierung und Nodal-Assessment-Flussdiagramm (Z.n. HE)

Vorgehen bei SNB

Beratung der Patientin über bisherigen wissenschaftlichen Stand essentiell:

- Prospektive Studienergebnisse zu SLN Detektion liegen vor:
 - SNL-Detektionsraten (Gesamt: 85-90%; bilateral 52-95%)
 - SNL-Sensitivität: 95-97%; SNL-FNR: 3-5%; SLN-NPV: 98-100%
 - Beste Detektionsraten durch Anwendung von ICG (Cave Zulassung-Patientenaufklärung); keinen Zusatzbenefit durch Kombination mit Blaufärbung.
- Retrospektive SLN-Analysen, die in ähnlicher Form auch in prospektiven Studien nachgewiesen wurden, zeigen:
 - In N1-Gruppe ist in ca 60% SLN der einzig befallene LK
 - In ca. 10% befindet sich SLN an „untypischen Lokalisationen, die nicht routinemäßig bei einer system. LNE erfasst werden, dadurch würden ca. in 14% metastas. LK ohne SLN möglicherweise mit alleiniger system. LNE nicht detektiert werden
 - Durch Ultra-Staging-Prozedur des SN → Höhere Nachweisrate von LK mit Mikrometastasen (=pN1) und isolierten Tumorzellen (ITC =pN0(i+))
- Bzgl. Gesamtüberleben nach alleiniger (erfolgreicher =bilateraler) SLN-Prozedur liegen bisher keine Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien vor. Verschiedenste retrospektive Arbeiten und Metaanalyse zeigen keinen Hinweis für OS-Nachteil (im Vgl. zur system. LNE):
- Zwei prospektiv randomisierte Studien zum Stellenwert der systematischen LNE haben bisher keinen Gesamtüberlebensvorteil zeigen können.

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

- Roboter assistierte OP
- Vaginale HE + Adnexexstirpation bds (ggf. LSK assistiert)
- evtl. primäre endokrine Therapie für endometrioide Karzinome mit positiven HR-Rezeptoren oder Chemo-/Strahlentherapie

FIGO IV A

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

FIGO IV B

- Histologische Sicherung anstreben
- Debulking-OP mit dem Ziel TR = 0 (Einzelfallentscheidung), anschließend platinbasierte Chemotherapie
- Nicht „lokal“ therapierbare / disseminierte Fernmetastasen
 - primär systemische Therapie
 - Aktuelles AGO-Protokoll (ENGOT-EN20) oder platinbasierte Chemotherapie (z.B. Carboplatin/Paclitaxel)
 - 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. mod. Radiatio bei Blutungen oder sympt. Metastasen



Wunsch nach Uteruserhalt bei Kinderwunsch

Nach Risikoauflklärung 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) und bei LSK kein Hinweis auf Tumor außerhalb des Uterus (Ovar?); 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

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) alleine 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; SNB-Bogen
Jetzt:	post-OP FIGO Stadium Diagnosedatum = OP –Datum (meist der HSK / Abrasio) Histologie: endgültiges FIGO Stadium (und pTNM Stadium) Biomarker/RF: L1CAM, p53, (β-Catenin), MMR/MSI, ggf. POLε

5. Radio- und Systemtherapie bei Primärdiagnose

5.1. Allgemeines

- Die Wahl der adjuvanten Therapie richtet sich nach klassischen und modernen molekularen Markern.

Postoperative Risiko-Kategorisierung

Risk	Klassische Marker / TNM				Molekulare Marker			
	Histo	FIGO	Grading	LVSI	POLE	MMR/NSMP	p53	L1CAM
Low	EEC	I /II	jedes	+/-	+++	+/-	---	Vorliegen einer L1CAM Überexpression liegt (retrospektive Daten) ein erhöhtes Rezidiv/Metastasenrisiko vor! Hier sollte im individuellen Fall eine adjuvante Therapie besprochen werden.
	EEC	IA	G1/G2	negativ	+/-	MMRd/NSMP	---	
Intermediate	EEC	IA	G3	negativ	---	MMRd/NSMP	---	
	EEC	IB	G1/G2	negativ	---	MMRd/NSMP	---	
	Non-EEC*	IA – keine MI	n.a.	+/-	---	---	+++	
High-intermediate	EEC	IA / IB	jedes	positiv	---	MMRd/NSMP	---	
	EEC	IB	G3	+/-	---	MMRd/NSMP	---	
	EEC	II	jedes	+/-	---	MMRd/NSMP	---	
High risk	EEC	III / IVA ; R0	jedes	+/-	---	MMRd/NSMP	---	
	EEC	I - IVA	jedes	+/-	---	---	+++	
	Non-EEC*	I – IVA, R0	n.a.	+/-	---	MMRd/NSMP	---	
Fortgeschritten	jede	III / IVA mit Tumorrest	jedes	+/-	+/-	+/-	+/-	
	jede	IVB	jedes	+/-	+/-	+/-	+/-	

EEC: endometriales Karzinom; LVSI: Lymphgefäßinvasion- negativ/fokal vs positiv/substantiell; POLE-mut: Polymerase-Epsilon-Mutation; MMR: Mismatch Repair (d-deficient; p-proficient); NSMP: non-specific molecular profile; MI: myometrane Infiltration

- Retrospektive Untersuchungen zu **POLEmut Tumoren** deuten auf einen sehr guten prognostischen Verlauf, hier kann im Individualfall ggf. eine De-eskalation der adjuvanten Therapie erfolgen
- Indikation zur adjuvanten Therapie bei **MMR-Defekt/MSI-H** Tumoren in Abhängigkeit zu anderen Parametern entscheiden
- Bei Nachweis einer **substantiellen LVSI** Nutzen einer adjuvanten perkutanen Radiatio diskutieren (kein Gesamtüberlebensvorteil)



5.2. Stadienabhängige Therapie

5.2.1. Tabelle – Therapie

Risk	Therapieempfehlung	
	Radiatio	Chemo
Low	keine	keine
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Brachytherapie diskutieren (bei FIGO IA mit MI) 	<ul style="list-style-type: none"> Studienteilnahme (ECLAT) bei L1CAM >10% Chemo diskutieren bei FIGO I+II, G3 POLE-Bestimmung anstreben
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Brachytherapie Bei substantieller LVSI und FIGO II (trotz pN0) ggf. EBRT diskutieren 	<ul style="list-style-type: none"> Studienteilnahme (ECLAT) bei L1CAM >10% Chemo diskutieren bei FIGO I+II, G3 POLE-Bestimmung anstreben
High risk	<ul style="list-style-type: none"> bei FIGO I+II: ggf. in Kombination mit Chemotherapie bei Karzinosarkom FIGO I+II: EBRT (nach Chemotherapie) bei FIGO III/IV: EBRT (nach der Chemotherapie)* IIIB (Vaginal): ggf. + Brachytherapie als „boost“ IIIC2: paraaortales Feld 	<ul style="list-style-type: none"> Studienteilnahme (AGO-EN6, ENGOT-EN20) Außerhalb v. Studien Chemotherapie mit 6x Carboplatin/Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> - bei p53 abn - non-EEC
Fortgeschritten	<ul style="list-style-type: none"> Bei Tumorrest: ggf. tumorgerichtete RT Ggf. RT zur Symptomlinderung 	<ul style="list-style-type: none"> Studienteilnahme (AGO-EN6, ENGOT-EN20) Außerhalb v. Studien Chemotherapie mit 6x Carboplatin/Paclitaxel Rezidivtherapie s.u.

* bei FIGO IIIC sind folgende Variationen möglich:

- 1) 6 x Carboplatin/Paclitaxel → Radiatio
- 2) 6 x Carboplatin/Paclitaxel mit Radiatio im Sandwichverfahren nach Zyklus 3
- 3) Cisplatin während Radiatio → 4 x Carboplatin/Paclitaxel

Folgende molekularbiologischen Faktoren können noch Einfluss auf die Risikoeinschätzung im Stadium FIGO I nehmen:

- POL ϵ Mutation („ultramutated“) → gute Prognose, keine Therapie
- MMR-Defekt → Bethesda/Amsterdam Kriterien und ggf. genetische Beratung (bei MLH1+/- PMS2-Ausfall: vorher immer MLH1-Methylierungsanalyse anstreben)
- Bei Copy Number low ggf. zusätzliche Differenzierung durch L1CAM > 10% (IHC) oder β -Catenin (CTNNB1 PCR \uparrow) → schlechtere Prognose, ggf. Therapie erwägen
- p53 Mutation und/oder Copy Number high → high risk

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 (ggfs nach Primär-OP)
 - Inoperabilität/Ablehnung einer Operation
- Postoperativ bei Risikofaktoren: siehe Tabelle
- Ggfs palliativ (siehe unten)
- Mitbehandlung der Lymphabflusswege:
 - Iliakal: bei Indikation zur perkutanen Radiatio
 - Para-aortal: suspekter paraaortaler LK bzw. nachgewiesener Befall oder inkomplettes Staging (Einzelfallentscheidung)

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 5 Gy (obere zwei Drittel der Vagina; dosiert auf 5 mm Gewebetiefe bzw. bildgestützte 3-D-Planung)

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

s. „Essener Nachsorgeplan“

7. Rezidivtherapie

Systemtherapeutische Optionen

- Aktuelles AGO-Protokoll: AGO-EN6, DOMENICA, ENGOT-EN20
- Molekulares Tumorboard anstreben
- Endokrine Therapie (endometrioid, ER/PR-positiv) Außerhalb von Studie: z.B. MA 160 mg/d, MPA 200 (-300) mg, Tamoxifen 20 mg/d, Fulvestrant 500 mg, Aromatasehemmer
- 6 x Carboplatin/Paclitaxel
 - ggf. mit Trastuzumab bei Her2 positivem serösem Subtyp nach Kostenübernahmeantrag

Nach Versagen von platinbasierter Vortherapie:

- Bei MMR-defizientem Tumor: Immuntherapie mit Dostarlimab, Pembrolizumab oder Kombination Pembrolizumab+Lenvatinib
 - Bei MMR-profizientem Tumor: Pembrolizumab + Lenvatinib
 - Doxorubicin

Therapiesequenz:

- 1) Carboplatin/Paclitaxel
- 2) Immuntherapie, Wahl in Abhängigkeit von MMR-Status
- 3) Andere wie z.B. Doxorubicin

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, ggfs Immuntherapie (siehe oben)
 - Falls noch nicht erfolgt: Carboplatin/Paclitaxel, ansonsten ggf
 - Ifosfamid – Paclitaxel oder Ifosfamid mono oder oder Carboplatin – peg.-liposomales Doxorubicin (AUC 6/40 mg², q28)
 - Prüfung auf zielgerichtete Therapieoptionen: NTRK-Fusion (Larotrectinib, Entrectinib)

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), ggfs +/- 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 <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Risikoberatung und Testung</i>
Spezielle Anamnese:	
Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Bescheinigung, Dauer AU besprechen</i>• ggf. <i>Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren</i> Verwandte / Beziehungspersonen <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Auskunftsrecht an- und absprechen</i> Partnerschaftsanamnese Sexualanamnese
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten – Stillen Antikonzeption (Pille – Dauer) vor Menopause: Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie? <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Bestrahlungspläne besorgen</i> Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>OP Berichte und Histo-Befund besorgen</i> 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 KVV und Ultraschall? auswärtige Befunde? <ul style="list-style-type: none">• <i>Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen</i>

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 Mammae

Ultraschall: vaginal
abdominal (Nieren, LK, Leber)
Mammae (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 unsicherem malignen
Potential (STUMP) → Referenzpatho!
Endometriales Stromasarkom (ESS)
low grade / high grade / undifferenziertes uterines Sarkom
Adenosarkom
ohne und mit sarkomatöser Überwucherung
andere (noch) seltenere Formen

**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, Evaluation, Zytologie, Hysterektomie: komplette Entfernung ohne Uterusverletzung (ggfs. Absetzen über Stapler), Adnexektirpation 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
- 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 + Ifosfamid bei „fitter“ Patientin und Remissionsdruck oder Doxorubicin + Trabectedin (KK-Antrag)
 - bei R1/R2-Resektion, bei einem auf das Becken begrenzten Tumor kann im Einzelfall eine Radiatio des Beckens diskutiert werden

4. Endometriales Stromasarkom (ESS) und undifferenziertes uterines Sarkom

Dieses Kapitel beinhaltet die low grade ESS, high grade ESS und undifferenzierten uterinen Sarkome, wobei die letzteren beiden analog behandelt werden.



4.1. Operative Therapie

OP im **Stadium I / II:**

LS, Evaluation, Zytologie, Hysterektomie, Adnexektomie (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 **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

4.2. Primärtherapie Low grade ESS

- **FIGO I:** Nachsorge
- **FIGO II-IV bei positivem Steroidrezeptorstatus:** Aromatasehemmer oder Gestagene (optional bei Komplettresektion). 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

4.3. 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 **Stadium I / II:**

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

OP im **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 Sarkome.

6. Rezidivtherapie LMS/Stromasarkome/high grade Sarkome

1. Histologische Sicherung bei Rezidiv immer anstreben
2. Beckenrezidiv
 - Versuch der operativen Resektion (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. Systemtherapie bei Rezidiv
 - Bei Komplettresektion Individualentscheidung
 - Bei Tumorrest/keine OP
 - bei LMS (in Abhängigkeit von Vortherapie)
 - Doxorubicin, Doxorubicin+Ifosfamid, Doxorubicin+Trabectedin (KK-Antrag), Trabectedin, Pazopanib, Gemcitabine, Ifosfamid
 - Stromasarkome (in Abhängigkeit von Vortherapie)
 - Bei positivem Steroidrezeptoren: endokrine Therapie
 - Bei negativen Steroidrezeptoren: siehe LMS
 - Prüfung auf zielgerichtete Therapieoptionen: MMR-Proteinverlust bzw. MSI-high (Pembrolizumab), NTRK-Fusion (Laroctretinib, Entrectinib), t-BRCA (PARP-Inhibitor)
 - Falls möglich: Molekulares Tumourboard, Sequenzierung
 - ggf. palliative Bestrahlung
 - immer: individuell adaptierte Palliativtherapie
z.B. Harn-/Stuhl-Ableitung bei Fisteln, Schmerztherapie, etc.



7. 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.

7.1. Spezielle Diagnostik

Familienanamnese:	DICER-1 Syndrom (Botryoides Typ)
Reproduktion:	vor Menopause: Kinderwunsch?
Röntgen:	MRT/CT Abdomen/Becken und CT Thorax
Histologische Sicherung:	<ul style="list-style-type: none">• 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:	<ul style="list-style-type: none">• Embryonales (e)RMS (mit botryoidem Subtyp BRMS)• Alveoläres (a)RMS• Pleomorphes (p)RMS• Spindelzelliges/sklerosierendes (sc)RMS

7.2. 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 Lymphknotenmetastasen 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.

7.3. Prognosefaktoren

Molekulare Faktoren

- Bei E-RMS:
 - LOH (loss of heterozygosity) des Locus 11p15 (Gen IGF-II)
- Bei A-RMS: 3 Gruppen mit Gen-Translokationen
 - t(2; 13) (q35;q14) PAX3 Gen an Chromosom 2 und FKHR Gen an Chromosom 13: FOX01 Fusion mit PAX3
 - t(1; 13)(p36; q14) PAX7 Gen ist die zweite häufigste Translokation, 20% der Fälle: FOX01 Fusion mit PAX7. Scheint prognostisch günstiger als PAX3 zu sein.
 - Die 3. Gruppe des A-RMS weist keine Translokationen auf: Fusion negative (molekular und klinisch vergleichbar mit E-RMS)

Günstige klinische Faktoren

- Embryonaler Typ
- Oberflächliche Tumordinfiltration:
 - *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 Tumordinvasion
 - *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



7.4. Operative Therapie

7.4.1. 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 Kurettag).)

7.5. 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.

7.6. Primärtherapie

- VA oder VAC Chemotherapie wird für die Gruppen I und II der E-RMS empfohlen.
- **VA:** vincristine und dactinomycin (*actinomycin-D*)
- **VAC:** vincristine, dactinomycin, und cyclophosphamid
- 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

7.7. 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 I-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

7.8. Rezidivtherapie

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

7.9. 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

8. Nachsorge

s. „Essener Nachsorgekonzept“





Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und des Zervixkarzinoms



1. HPV und Impfung

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“). Die persistierende HPV-Infektion ist die Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms.

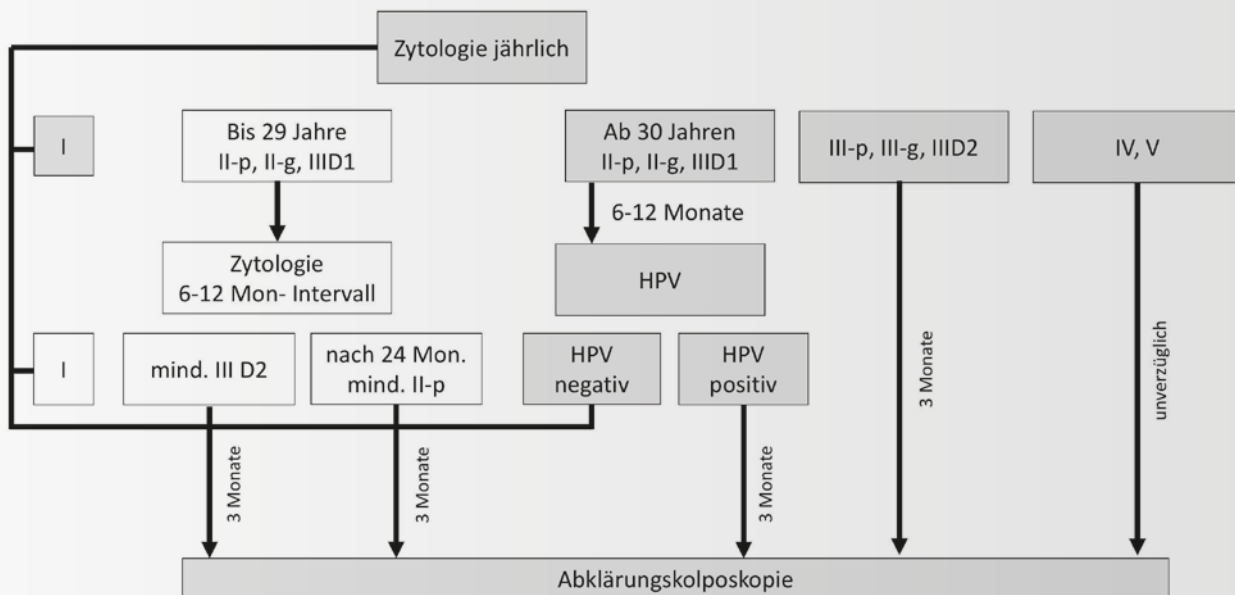
1.2. Organisierte Krebsfrüherkennungsuntersuchung ab 01.01.2020

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)

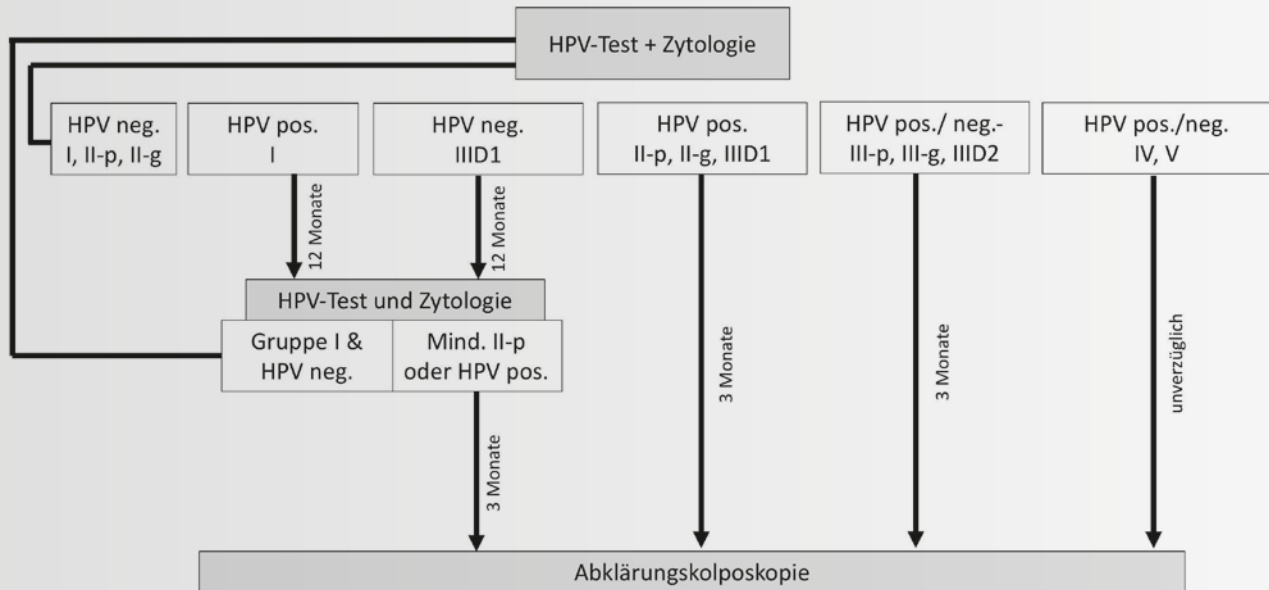
Frauen 20 - 34 Jahre

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



1.3. 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

Gardasil®: 4fach Impfstoff gegen HPV 6/11/16/18

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 sollte möglichst mit dem gleichen HPV-Impfstoff vervollständigt werden. Es gibt keine Daten zur Notwendigkeit einer Auffrischung.

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%.

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).

Keine Impfung in der Schwangerschaft

2. Therapiealgorithmus CIN bzw. unklare zytologische Befunde

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

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

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.).

2.2. Abklärungs-/ Therapiealgorithmus CIN

- Kontrolle HPV-Status bei HPV-HR Positivität und unauff. Abklärungskolposkopie: 12 Monate
- CIN 1: Kontrolle alle 6 Mon. mit Zytologie – Kolposkopie nach 12 - 24 Monaten
- CIN 2: Kontrolle alle 3 Mon. mit Zytologie – Kolposkopie nach 6 - 12 Monaten
- CIN 3/AIS: zeitnahe operative Therapie
- PE ohne CIN-Nachweis und TZ Typ 1/ 2 mit minor change: Vorgehen entsprechend Vorbefund:
 - PAP I bzw. zyt. Niedririsikogruppe (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
- 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 – ExzisionIndividuelle Vorgehensweise (z. B. Alter, Familienplanung etc.)

Nachsorge nach Therapie einer CIN

- Kurative Ko-Testung mit HPV – Test und Zytologie 6, 12 und 24 Monate nach dem Eingriff, unabhängig von der R0/ R1-Konstellation
- 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.

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.

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
- Schließt die Abklärung (zytologisch, kolposkopisch, ggf. histologisch) das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie und eines Karzinoms aus, sind weitere kolposkopische und/oder zytologische Untersuchungen in der Schwangerschaft nicht erforderlich
- 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 wurde.
- Während einer Schwangerschaft sollen bei einer CIN II-III/ HSIL oder einem ACIS kolposkopische Kontrollen erfolgen im Intervall von 3 Monaten.
- Besteht der Verdacht auf eine Invasion, soll eine Exzision des Befundes 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.
- Beim Zervixkarzinom ist eine Sectio zu empfehlen.

Vorgehen postpartal:

- Die Regressionsraten einer CIN II-III/ HSIL liegen bei 48 – 70%.
- Erneute Kolposkopie mit Zytologie und ggf. (Re)-Biopsie sowie Therapie bei Persistenz einer CIN III/ HSIL frühestens 6-8 Wochen nach der Entbindung



3. Diagnostik des Zervixkarzinoms

3.1. Spezielle Anamnese

Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten – Stillen Antikonzeption - Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Neoplasie? <i>ggf. Bestrahlungspläne besorgen</i> Vor-OP (was, wann letzte Abdominal-OP) <i>ggf. OP Berichte und Histologiebefund besorgen</i>
Infektionen:	HPV und Impfung (s. vorn), 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

3.2. Untersuchungen

Einschätzung Allgemeinzustand

Gyn. Untersuchung:	Bi-manuell, rekto-vaginal 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

4. 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 rekto-vaginale 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



5. Primärtherapie

5.1. Therapiestrategien für das Zervixkarzinom allgemein

5.1.1. Entscheid: Besteht eine OP-Indikation?

- Diagnostische OP: z.B. Konisatio bei T1a
- Staging-OP: Vor Radiochemotherapie
- kurative OP: Radikale HE oder fertilitätserhaltende OP
- Palliative OP

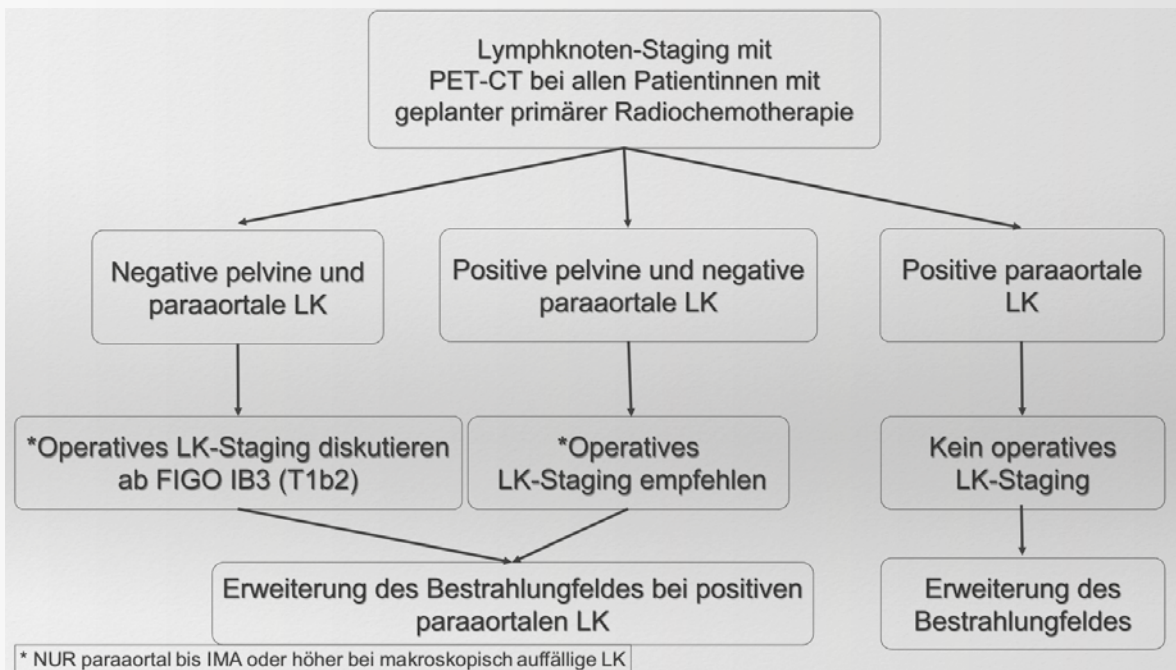
Wenn im Rahmen der Routineuntersuchungen die Indikation für eine primäre Radiochemotherapie gestellt wird, apparatives Staging mittels PET-CT komplettieren (Kostenübernahme).

Hiervon abhängig dann weiteres Management:

M1: Primäre Systemtherapie

N1 paraaortal: EBRT + paraaortales Feld

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



5.1.2. 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, Chemotherapie und Radiatio, ist möglichst zu vermeiden

- Primäre OP, ggf. gefolgt von adjuvanter Therapie
- Staging OP, gefolgt von primärer Radio-Chemotherapie
- (OP nach neoadjuvanter Therapie: ggf. zu Erwägen bei Kinderwunsch und fertilitätserhaltender Operation)

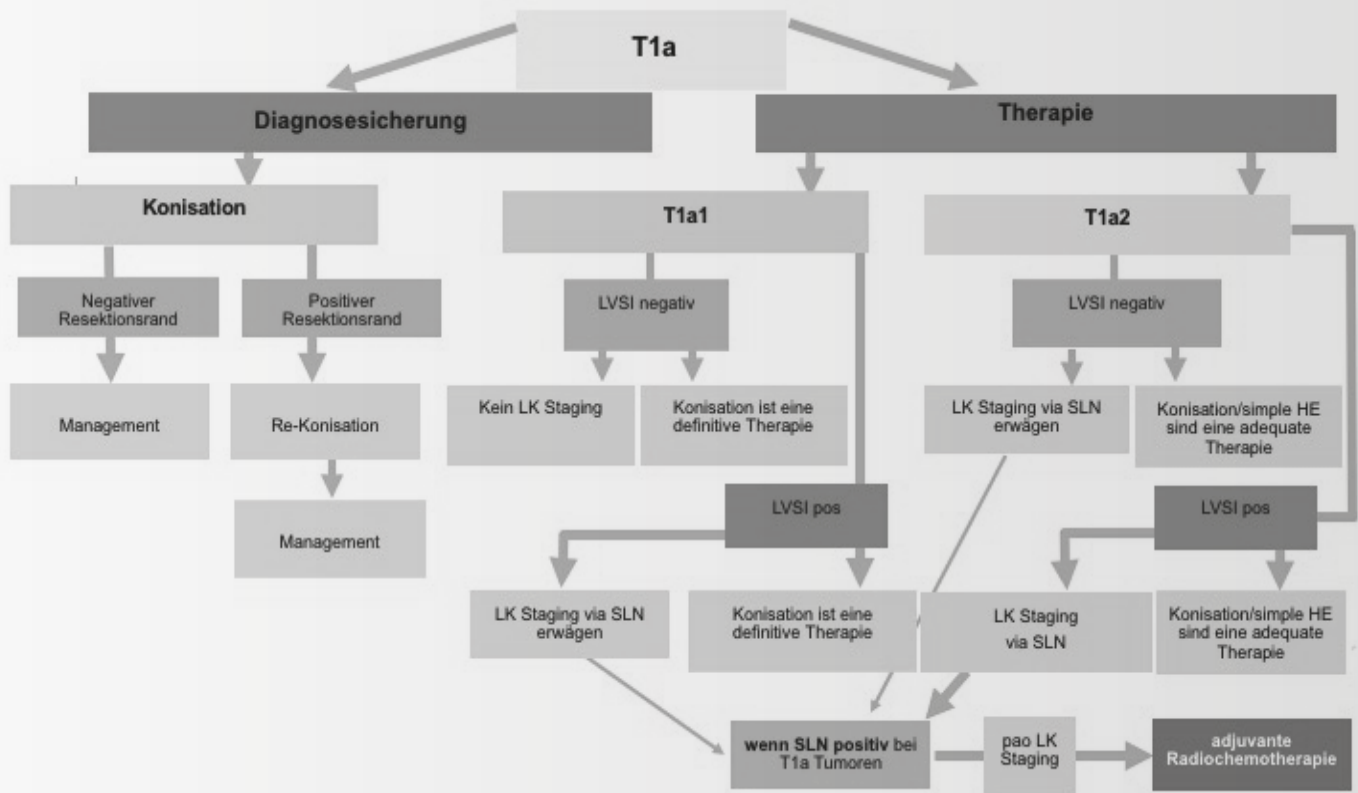
5.1.3. Entscheid: Welche Operation, welche Technik?

- Definition der operativen Radikalität: Konisation vs einfache Hysterektomie (HE) vs radikale HE; Typ der radikalen HE (Radikalität der Parametrienresektion, Querleu-Morrow Klassifikation)
- Fertilitätserhaltende Operation (z. B. Trachelektomie, erweiterte Konisation + LNE +/- SLN bei Tumolvolumen < 2 cm und fehlenden Risikofaktoren). Ggf. Anbindung an Perinatalzentrum.
- Keine fertilitätserhaltende Therapie bei kleinzellig neuroendokrinen Tumoren oder HPV-negativen Adenokarzinomen (Ausnahme: Adenoid basales Karzinom)
- Erweiterte Eingriffe (z. B. Adnexektomie, 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)



5.2. Therapiestrategien



Bei T1a: Diagnose durch Konisation

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

Therapie:

T1a1

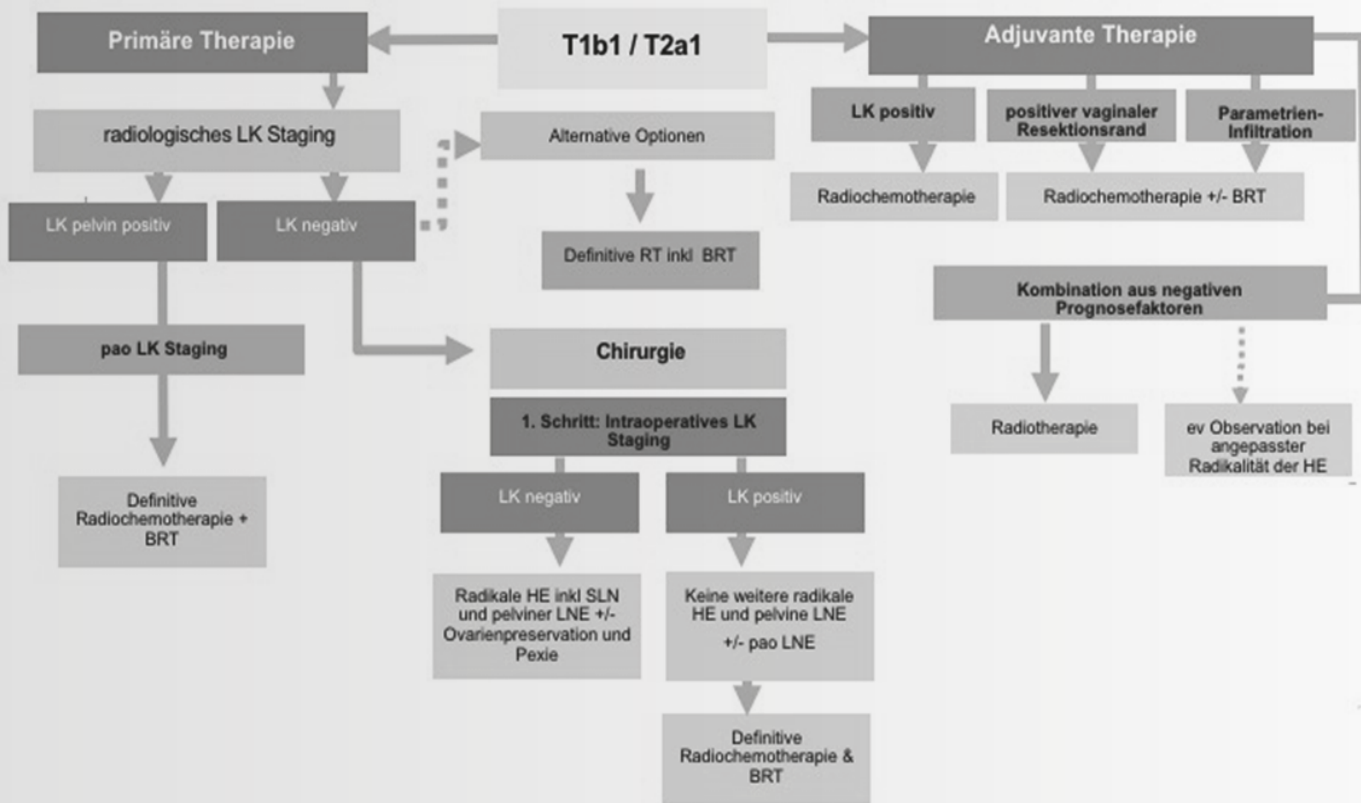
- LVSI neg: kein Lymphknotenstaging indiziert, Konisation ist ausreichend bei R0
- LVSI pos: Lymphknotenstaging im Sinne einer Sentinel Lymphknoten (SLN) Biopsie erwägen, Konisation ausreichend bei R0

T1a2

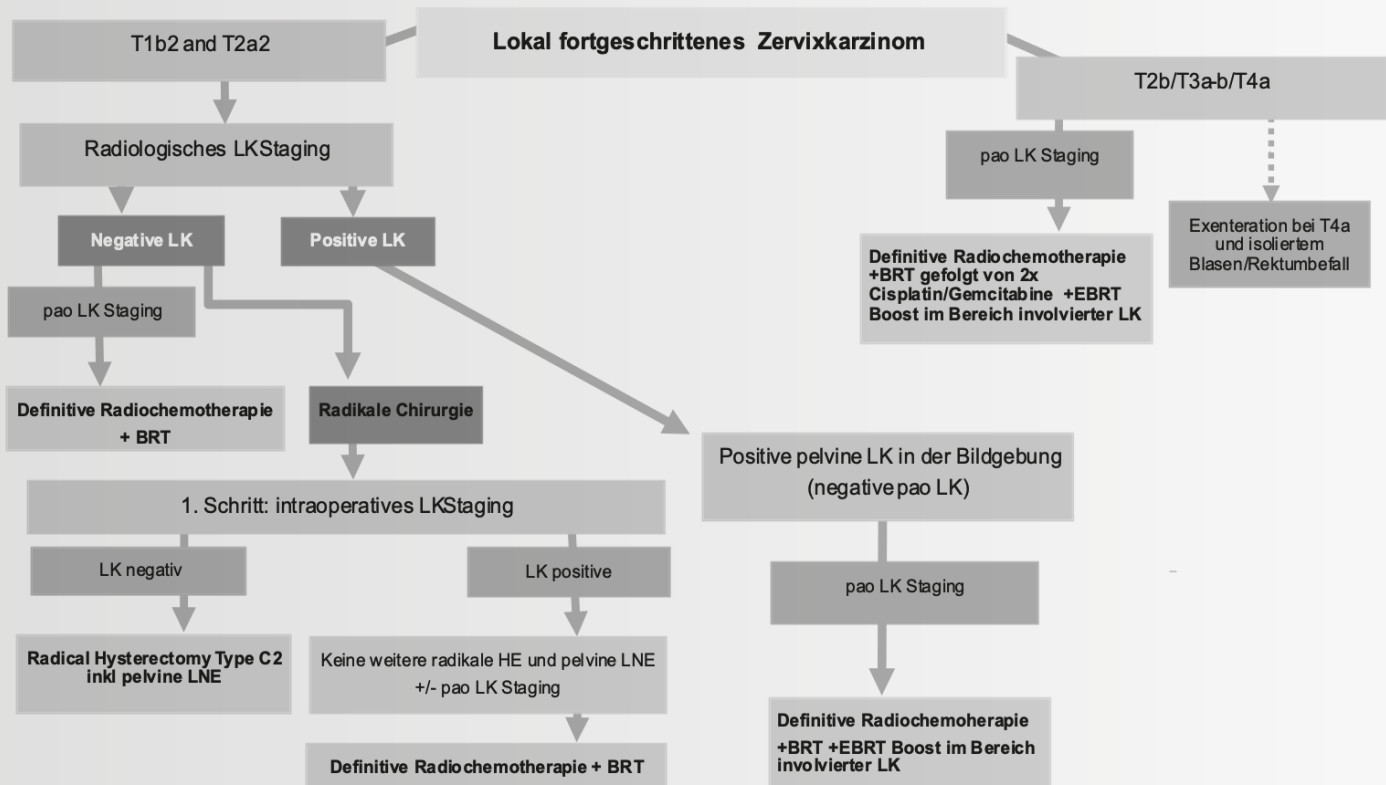
- LVSI neg: Lymphknotenstaging im Sinne einer SLN Biopsie erwägen, Konisation oder einfache Hysterektomie
- LVSI pos: SLN Biopsie (keine systematische pelvine LNE notwendig), Konisation oder einfache Hysterektomie

Im Falle einer positiven SLN Biopsie bei T1a Tumoren → paraaortales LK Staging gefolgt von adjuvanter Radiochemotherapie

T1b1 (inklusive FIGO 1b2), T2a1



Lokal fortgeschrittenes Zervix-Ca: T1b2 (inkl FIGO 1b3) /T2a2



Bei radiologisch positiven pelvine LK (& negativen para-aortale LK):

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

Bei radiologisch negativen LK → Primäre Chirurgie per Laparotomie

- Intraoperatives Lymphknoten staging mit SLN Biopsie (ICG +/-Tc99) und systematischer pelviner Lymphadenektomie. Sicherheit alleinige SLN Biopsie bei Tumoren < 2 cm?
- Evaluation Sentinel-LNE im Rahmen der SENTICOL-Studie
- Schnellschnittbefundung aller SLN und suspekter LK

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 Tumorgröße, LVSI und Stromainvasion

Risikogruppe	Tumorgröße	LVSI	Stroma Invasion	Typ der rad. HE
Niedriges Risiko	< 2 cm	negativ	innere 1/3	B1 (A)
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 primärer Radiochemotherapie mit Anpassung des Strahlentherapiefeldes an histologischen Befund

Bei T4a gegebenenfalls Harnleiterableitung/AP

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

5.3. Operative Therapie

5.3.1. Klassifikationen Operative Therapie

Querleu-Morrow Klassifikation der Radikalen Hysterektomie

Typ der radicalen 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. Proximal 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

Sentinel-Markierung:

- Durchführung immer im Rahmen der SENTICOL-Studie anzustreben
- Bei 3.00 und 9.00 Uhr submukös und in 1 cm Stromatiefe peritumoral
- Tracer: ICG und Tc99 bei alleiniger SLN-LNE, ansonsten ICG
- Exzision aller anreichernden Lymphknoten und aller suspekter Lymphknoten
- Ultrastaging
- Wenn einseitig nicht darstellbar folgt die pelvine systematische Lymphonodektomie auf der entsprechenden Seite und die Überprüfung, ob ein medialer Lymphkanal direkt nach präsakral drainiert.



5.3.2. 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 (<i>vergleichbare Effektivität d.h. Alternative von OP und RCTX erklären</i>)

5.3.3. Operation

Vorbemerkung: Nachdem in den letzten Jahren immer häufiger die radikale Hysterektomie endoskopisch durchgeführt wurde, ist dies nach aktuellen Daten kritisch zu sehen. In der LACC-Studie wurde die offene versus eine endoskopische/robotische Wertheim-Meigs OP verglichen. Dabei zeigte sich ein DFS- und OS-Vorteil für die abdominalen Operationen (DFS: 97% vs. 86%; OS: 99% vs. 96%). Über diese Daten soll eine Patientin aufgeklärt werden.

5.3.3.1. Exploration des Situs und Überprüfung der OP – Indikation

- Makroskopisch intraperitoneal

5.3.3.2. Lymphonodektomie

- Präoperativ-apparativ 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, idealerweise mittels ICG und radioaktivem Tracer
 - Bei T1a Tumoren gilt die SLN-LNE als alleiniges Verfahren als sicher, ab T1b Tumoren soll zusätzliche zur SLN-LNE eine systematische pelvine LNE durchgeführt werden
 - Evaluation Sentinel-LNE im Rahmen der SENTICOL-Studie
 - Wenn der Sentinel-Lymphknoten nicht darstellbar ist, oder Tumor > 2 cm sollte eine systematische pelvine LNE erfolgen inkl. Schnellschnitt und Vorgehen je nach Schnellschnitt-Befund
 - 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:	prae-OP Situs (inkl. Metrik), Gang der OP, post-OP Situs (OP-Doku-Bogen ausfüllen)
nach Histo-Befund	post-OP TNM-Stadium = FIGO Stadium

5.4. Nicht operative Therapie

5.4.1. Primäre Radio-Chemotherapie

(Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

Indikation

Immer:	FIGO III
i.d.R. / alternativ zu OP	FIGO IB ₃ , IIB - IV A und jedes N1
primär bzw. Post-OP:	FIGO IB ₂ und bei IIA mit Risikofaktoren
bei schlechtem AZ oder KI gegen OP:	FIGO I A, FIGO I B ₁

Durchführung

- Wenn möglich, als Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly
- Kombination aus perkutaner **und** brachytherapeutischer Radiotherapie. Ohne Brachytherapie ist aufgrund der dann nicht zu erreichenden notwendigen Gesamtdosis am Tumor kein kurativer Therapieansatz möglich. Stereotaktische Verfahren sind kein adäquater Ersatz.
- Die Gesamtbehandlungszeit sollte 8 Wochen 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 Gy/Woche bis 50,4 Gy (bei ausgeprägtem Parametrien-/Lymphknotenbefall ggf. perkutaner Boost bis 59,4 Gy)



- Brachytherapie (HDR-Aferloading): ab 2. Bestrahlungshälfte, abhängig von Sondierbarkeit des Zervikalkanals; Applikation 1- bis 2-mal/Woche (an diesen Tagen keine perkutane RT) z. B. 5-mal 6 Gy oder 6-mal 5 Gy; intravaginale und intrauterine Applikatoren; traditionelle Dosierung anhand „Punkt A“; zunehmend 3D-/bildgestützte (MRT) Planung; parazentral (Punkt A: 2 cm lateral und kranial der Portio) sollten abhängig von der Tumorgöße eine Dosis von ca. (80-) 85 Gy, an der Beckenwand (Punkt B: 3 cm von Punkt A nach lateral) bei fehlendem Lymphknotenbefall ca. 50 Gy, bei Lymphknotenbefall bis 60 Gy erreicht werden
- Gefolgt von 2 Zyklen Cisplatin / Gemcitabine

Sonderfälle / Ausnahmen:

- „nur“ primäre kombinierte Radiatio bei KI gegen Cisplatin
- Bei nicht-sondierbarem CK (EXTREM seltener Fall): „nur“ perkutane Radiatio mit adäquatem Boost (endgültige Entscheidung bei Zwischenuntersuchung nach Applikation von ca. 50% Dosis der externen Radiotherapie)

5.4.2. 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
- 9 Wochen Carboplatin AUC 2.7/Paclitaxel 60mg/m² weekly
- Bei Progress unter NACT → Radiochemotherapie oder Radiatio

5.4.3. Adjuvante Radio-Chemotherapie (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 Tumorregion, iliakale Lymphabflusswege; bei Paraaortalfall entsprechend erweitertes Feld nach cranial; 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy (bei ausgeprägtem Parametrien-/Lymphknotenbefall ggf. perkutaner Boost bis 59,4 Gy)
- Bei R1 am Scheidenstumpf: alleinig oder anschließend HDR-AL 1-mal 7,5 Gy oder 2-mal 5 Gy (dosierte auf 5 mm Gewebetiefe)

Sonderfälle / Ausnahmen:

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

5.5. Sonderfälle

5.5.1. 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. Lokalthherapie durch Radiochemotherapie des Beckens
 - ggf. Lokalthherapie singulärer oder oligolokulärer Fernmetastasen
- Individuell adaptierte Palliativtherapie
 - z.B. Harn- / Stuhl-Ableitungen (bei Fisteln)
 - z.B. mod. Radiatio / Brachytherapie (bei Blutung)

5.5.2. Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Grundsatz: *das Vorgehen ist immer interdisziplinär mit Geburtshilfe/Neonatologie, 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 > 32 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 Resttumor nach Konisation (z.B. wenn keine komplette Resektion möglich ist wegen des Risikos eines vorzeitigen Blasensprunges und/oder zervikaler Insuffizienz), kann eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/ Paclitaxel) ab frühestens der 14. Schwangerschaftswoche erwogen werden.
- Der empfohlene Entbindungsmodus ist die Sectio caesarea, falls möglich nach der 32. SSW. 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.

5.5.3. Fertilitätserhalt

SELEKTION von Patientinnen für fertilitätserhaltenden Therapieansatz:

Alle Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt und histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom oder „usual type“ (HPV-assoziiertem) Adenokarzinom kleiner oder gleich 2 cm im größten Durchmesser und negativem Lymphknotenstatus in der Bildgebung sollten über die Möglichkeit einer fertilitätserhaltenden Operation aufgeklärt werden.

- Von einer fertilitätserhaltenden Behandlung wird bei seltenen histologischen Subtypen (inkl neuroendokrinem 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 preoperatives Work-up unterscheiden sich nicht von Patientinnen ohne Wunsch nach Fertilitätserhalt
- Ein negativer Lymphknotenstatus (pN0) ist 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 \leq 2cm SLN UND pelvine LNE
- bei positiven intraoperativen LK → Abbruch der fertilitätserhaltenden OP, paraaortales LK Staging und Planung definitive Radichemotherapie.
- Ziel einer fertilitätserhaltenden Operation ist die Resektion des invasiven Tumors mit ausreichenden freien Resektionsrändern, daher Durchführen einer intraoperative 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 Tachelektomie mit permanenter Cerclage können erwogen werden/sind eine Option)
- T1b1 < oder gleich 2m 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 ferilitätserhaltender OP ist als Hochrisiko-Schwangerschaft anzusehen und verlangt nach einer 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 2cm – NACT gefolgt von pelviner LNE und bei negativen LK, dann Konisation oder Trachelektomie mit pelviner LNE

6. Nachsorge

siehe „Essener Nachsorgekonzept“

7. Rezidivtherapie (Indikation / Planung gemeinsam mit Strahlentherapie)

7.1. 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



7.2. Rezidiv außerhalb des Beckens / Fernmetastasen

- Keine Platinvortherapie
 - Bei CPS < 1: Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab
 - CPS ≥ 1: Cisplatin/Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab +/- Bevacizumab
- Nach Platinvortherapie im Rahmen einer Radiochemotherapie
 - Platin/Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab +/- Bevacizumab bei CPS ≥ 1
 - Cis- oder Carboplatin-Paclitaxel oder Topotecan-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab (Carboplatin-Paclitaxel anstatt Cisplatin-Paclitaxel optional bei Patientinnen mit Cisplatin Vortherapie)
- Nach Platinbasierter Chemotherapie
 - Therapie in Studie: ENGOT-CX12 (Tisotumab-Vedotin)
 - Cemiplimab
 - 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
 - Therapeutischer Effekt von LK Resektion/Debulking ist unklar, wenn durchgeführt gefolgt von Radiotherapie
 - Isolierte Organmetastasen: Multidisziplinäre Besprechung: lokale Resektion/Radiofrequenzablation/interstitielle Brachytherapy/Stereotaktisch ablative Radiotherapie

Diagnostik und Therapie der vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VaIN) und des Vaginalkarzinoms



1. Vorstufen

Eine vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN) kann sequentiell 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%).

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

<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

2. Diagnostik

Spezielle Anamnese

Soziale Anamnese:

Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf

- ggf. *Bescheinigung, Dauer AU besprechen*
- ggf. *Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren*

Verwandte / Beziehungspersonen

- ggf. *Auskunftsrecht an- und besprechen*

Partnerschafts- und Sexualanamnese

Reproduktion:

Menarche – Menopause – Blutungen

Schwangerschaften – Geburten – Stillen

Antikonzeption / Kinderwunsch?

Vorerkrankungen:

Strahlenanamnese / Zweit-Npl? (vorausgegangene

CIN/ HSIL bzw. VIN/ HSIL, Zervix-/ Vulvakarzinomerkrankung)

- ggf. *Bestrahlungspläne besorgen*

Vor-OP (was, vaginale/ abdominale OP?)

- ggf. *OP-Berichte + Histo-Befunde besorgen*

Infektionen (HPV / Impfung, Adnexitis, HIV)

Auffällige Abstriche (VaIN?)

Medikation, Allergien

Symptome:

was und seit wann?

z.B. Schmerzen (Dyspareunie), Blutungen,

Miktionsprobleme, Dysurie, Pruritus,

Fremdkörpergefühl

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 → siehe Chemo-Standardordner

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
Bei geplanter primärer Radiochemotherapie ggf. PET-CT
(Kostenübernahme klären)
- (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)

Stadieneinteilung Vaginalkarzinom nach TNM 2017/ FIGO 2020

Tis	Carcinoma in situ, VaIN III
T1/ FIGO I	Tumor beschränkt sich auf die Vaginalwand
T2/ FIGO II	Ausdehnung auf das paravaginale Gewebe, die Beckenwand ist jedoch nicht betroffen
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
FIGO I	<ul style="list-style-type: none"> • lokale Exzision (umschriebene Tumoren) • partielle Kolpektomie • komplette Kolpektomie mit Parakolpien, + ggf. rad. HE • bei >2 cm Durchmesser und Invasion >1 mm + SLN-LNE (bis 4 cm)(Tc+ICG/ Blau) +/-systematische LNE (pelvin/ inguinal)
FIGO II – IV A	<p>Die Therapie der Wahl ist die primäre, kombinierte Radiochemotherapie. Die OP ist als Einzelfallentscheidung als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts zu diskutieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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 (Tc ₉₉) und intraoperativ peritumoral ICG/ Patentblau 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 <ul style="list-style-type: none">• psychoonkologisches Konsil präoperativ• ggf. Partner einbeziehen
OP auswählen:	Radikalität lokal Lymphonodektomie

4.2. Primär-OP (i.d.R. nur im Stadium FIGO I)

Wegen unsicherer Korrelation von Tumorsitz und Lymphabstromgebiet sollten bei radiologisch nicht suspekten Lymphknoten immer alle 4 Lymphregionen (inguinal bds. und pelvin bds.) analog zum Zervixkarzinom operativ gestaged werden. Dies kann bis zu einer Tumorgöße von 4 cm mittels SLN erfolgen, wobei nicht dargestellte Abflussgebiete formal mittels systematischer LNE abgeklärt werden sollten oder in die Radiochemotherapie mit einbezogen werden sollten. 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.

Bei fehlender SLN-Markierung inguinal und/oder pelvin bds. → systematisches LNE-Staging der entsprechenden nicht markierten Region oder Einbeziehung dieser Region im Rahmen der Radiochemotherapie.

Stadium FIGO I

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 bzw. inguinofemorale LNE beidseits je nach Darstellbarkeit der SLN und Ergebnis der SLNB
- Unteres Drittel:
 - (Partielle) Vulvovaginektomie von vaginal
 - Pelvine bzw. inguinofemorale LNE beidseits je nach Darstellbarkeit der SLN und Ergebnis der SLNB
- Gesamte Vagina befallen:
 - Komplette Kolpektomie mit Parakolpium
 - Ggfs. zusätzlich HE
 - Pelvine + inguinofemorale LNE beidseits

5. Systemtherapie/Radiatio

Indikation zur Radiotherapie

- Primär: als Standardtherapie >FIGO I 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

Primäre Radiotherapie (sollte als Radiochemotherapie angeboten werden):

- Alleiniges High Dose Rate-Afterloading (HDR-AL): 4-7 x 5–7 Gy (dosierte auf 5 mm Gewebetiefe), 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 bis 59,4 Gy)
 - HDR-AL: Beginn in der 2. Bestrahlungshälfte; z. B. 4-6 x 5–6 Gy, 1-2 x/Woche (dosierte auf 5 mm Gewebetiefe); bei stark blutenden Tumoren evtl. Beginn mit HDR-AL, z. B. 1 x 10 Gy
 - Ziel: Dosis am Primärtumor mindestens 85 Gy

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 5 Gy (dosierte 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:

- 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

Stadium FIGO II - IVA

- **Primäre Chemotherapie mit Platin/Taxan in Analogie zum Zervixkarzinom als neoadjuvantes Konzept**
Einzelfallentscheidung: bei M0-Status möglicher Benefit durch Tumorverkleinerung – geringere Radikalität/ Organerhalt etc.

Stadium 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 [GOG # 240](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
 - Chemotherapie 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 [GOG # 240](Keynote 826))
 - Therapie mit Cemiplimab (in Analogie des Zervixkarzinoms), sofern eine Behandlung mittels Radiatio oder Operation nicht mehr möglich ist (Kostenübernahmeantrag).
 - Ggf. Targeted therapy nach entsprechender Analyse (z.B. MMR, PD-L1, NTRK) und Kostenübernahme
- Rezidiv außerhalb des Beckens/ Fernmetastasen
 - individuell adaptierte Palliativtherapie
 - Harn-/ Stuhl-Ableitung bei Fisteln
 - mod. Radiatio / Brachytherapie bei Blutungen
 - Schmerztherapie
 - Eine Chemotherapie mit z. B. Platin/Taxan +/- Bevacizumab +/- Immunonkologika (s.o.) oder Platin mono kann erwogen werden. Therapiewahl je nach Allgemeinzustand und Resilienzfaktoren
 - Therapie mit Cemiplimab (in Analogie des Zervixkarzinoms), sofern eine Behandlung mittels Radiatio oder Operation nicht mehr möglich ist (Kostenübernahmeantrag).
 - Ggf. Targeted therapy nach entsprechender Analyse (z.B. MMR, PD-L1, NTRK) und Kostenübernahme





Diagnostik und Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) und des Vulvakarzinoms



1. Vorstufen

Vulväre Dysplasien

Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) sind Präkanzerosen des invasiven Vulvakarzinoms (Inzidenz ca. 7/ 100000). Sie werden unterschieden in HSIL der Vulva (VIN II/ III bzw. VIN vom usual type; ca. 90% aller vulvärer Präkanzerosen, i.d.R. HPV-assoziiert, zumeist Typ 16, 31 oder 33) und VIN vom differentiated type (VIN III/ d-VIN; nicht HPV- assoziiert). 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 Plattenepithelkarzinoms 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 p53 negativ

d-VIN: p53 positiv, meist p16 negativ

Einteilung der vulvären Dysplasien

2015 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)**

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)**

Management der u-VIN/ 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)

Lokaltherapie der u-VIN/ d-VIN

VIN usual type:

- Topische Therapie mit:
Imiquimod 5% für 16 Wochen (3 x wöchentlich) oder ggf. alternativ 5-FU („off-label“-Nutzung)
- Therapeutische HPV-Impfung zeigt vielversprechende Ergebnisse („off-label“-Nutzung), sofern die Patientin vorab nicht bereits geimpft wurde

VIN differentiated type:

- Behandlung des zu Grunde liegenden Lichen sclerosus oder Lichen planus mit 0,05% Clobetasol 17-Propionat (z.B. Dermovate-Salbe) oder Mometasonfuorat 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

Therapie des Morbus Paget der Vulva

- Lokale Exzision in sano, ggf. Lasertherapie nach Mapping
- Bei ausgedehnten Fällen oder Rezidiv Imiquimod topisch („off label-Indikation“) über mindestens 16 Wochen, CAVE Invasionsausschluss
- Balance zwischen Übertherapie und Morbidität bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko



2. Diagnostik

Soziale Anamnese:	Versorgung / Eigenständigkeit / Beruf <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Bescheinigung, Dauer AU besprechen</i>• ggf. <i>Kontakt Betreuer, Sozialdienst aktivieren</i> Verwandte / Beziehungspersonen• ggf. <i>Auskunftsrecht an- und absprechen</i> Partnerschaftsanamnese Sexualanamnese Nikotinabusus
Reproduktion:	Menarche – Menopause – Blutungen Schwangerschaften – Geburten – Stillen Antikonzeption (Pille – Dauer) Kinderwunsch?
Vorerkrankungen:	Strahlenanamnese / Zweit-Npl? <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>Bestrahlungspläne besorgen</i> Vor-OP / Vortherapien <ul style="list-style-type: none">• ggf. <i>OP Berichte + Histologiebefunde besorgen</i> Medikation Allergien Anamnese mit Lichen sclerosus?
Infektionen:	HPV und Impfung (s. Kapitel Zervix), 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? <ul style="list-style-type: none">• <i>Rücksprache Einweiser / Zyto besorgen</i> auswärtige Befunde? <ul style="list-style-type: none">• <i>Rücksprache Einweiser / Befunde besorgen</i>

Untersuchungen

Allgemeine körperliche Untersuchung

Einschätzung Allgemeinzustand
AZ Klassifikation n. ECOG → siehe Chemo-Standardordner

Comorbidität-Klassifikation n. Charlson Index → KEM Standards Systemtherapie

Gyn. Untersuchung:	Inspektion des Anogenitalbereichs Bi-manuell, rektovaginal 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)
Ggfs. Feinnadelbiopsie suspekter Lymphknoten
Fotodokumentation und genaue Dokumentation von
maximalem Durchmesser und Abstand zur Mittellinie, mit
Bezug zu Anus, Klitoris und Vagina

Ultraschall: Vaginal, inguinal (13 MHz-Schallkopf)
Abdominal (inkl. Leber, Nieren)

Nur bei Indikation: CT Thorax/Abdomen/Becken (ab FIGO IB oder cN1)
(Facharzt) MRT Becken
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!**



FIGO Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms (2021)

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)

Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms TNM (2017)

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. Therapiestrategien

3.1. Operative Therapie

3.1.1. Allgemeines

- Vorbereitung: Blutkonserven (Indikation durch Operateur)
Haare kürzen im OP-Gebiet
Sentinel-LK markieren (Tc₉₉ – Nuklearmedizin) und intraoperativ peritumoral ICG/ Patentblau
Thromboseprophylaxe: am Vorabend (siehe Anhang), 12h praeoperativ
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,
Rezidiv (bei SLN – s. u., GROINSS + eigene Daten)
ggfs. adjuvante Radio(chemo)therapie
- 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
 - Klitorischenkel 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 (Rhomboid), V-Y-Lappen, Lotus-Flap oder myokutane Lappen (z.B. Glutaeus- oder Gracilis-Lappen)
 - **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 (Sentinel-LK mit Schnellschnitt: wenn positiv → ipsilaterale LNE, je nach Tumorsitz und -größe sowie Comorbidität ggf. Verzicht auf kontralaterale LNE; bei Nachweis von Mikrometastase oder ITC nach Ultrastaging → inguinale Radiatio und Verzicht auf ipsilaterale LNE)
- Bilaterale SLN
- Systematische inguino-femorale LNE (oberflächlich und tief)
- Pelvine LNE

Technik: Markierung und Biopsie des Sentinel-Lymphknotens

- immer präoperative Markierungen mit Radiokolloid (Nuklearmedizin) und intraoperative Markierung mit ICG oder Patentblau
- Peritumorale Injektion durch Gynäkologen
- bei medianem Sitz (< 1 cm zur Medianlinie) immer bds. Markierung SLN
- Ultrastaging SLN in Pathologie gemäß Leitlinie/ GROINSS-Protokoll
- Bei positivem SLN im Schnellschnitt: min. ipsilaterale inguinofemorale LNE
- Bei Mikrometastase oder ITC (= isolierte Tumorzellen) nach Ultrastaging des SLN: Indikation zur inguinalen Radiatio und Verzicht auf sekundäre inguinofemorale LNE

Bedingungen für alleinigen SLN:

- Expertise des gesamten Teams, insbesondere Operateur + Pathologie
 - Aufklärung und Einverständnis
 - Unifokalität, Tumorgröße < 4 cm, cN0
 - Unilateraler SLN: Tumor < 2 cm und lateraler Sitz > 1 cm von Mittellinie, cN0
 - Sekundäre SLN nach vorheriger kompletter Tumorentfernung ist möglich
- i. d. R. **keine** SLN-Biopsie bei
- multifokalem Vulvakarzinom oder
 - Tumordurchmesser > 4 cm
 - klinisch und/oder pathologisch positiven LK

3.1.2. Exzision Primärtumor und (Sentinel-) Lymphonodektomie

Invasives Vulvakarzinom T1a

- Lokale Exzision in sano (Sicherheitssaum 3 mm am fixierten Präparat anstreben)
- „Umgebungs-VIN/ HSIL“ mit entfernen
- Harte Indikation zur Nachresektion ergibt sich nur bei R1-Situation des Karzinoms
- Keine LNE/ SLN bei Infiltrationstiefe ≤ 1 mm

T1b lateraler Sitz > 1 cm von der Mittellinie

- Lokale Exzision in sano, mit großzügiger Indikation zur plastischen Deckung
 - Sicherheitssaum: 3 mm am fixierten Präparat gelten als leitlinienkonform
 - „Umgebungs-VIN/ HSIL“ mit entfernen
- Wenn Tumorgöße < 4 cm, unifokal, sonographisch und klinisch N0 → Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beidseits mit Schnellschnitt
 - SLN negativ: Verzicht auf Lymphonodektomie
 - SLN ipsilateral im Schnellschnitt positiv → inguinofemorale Lymphknotenentfernung ipsilateral; wenn kontralateraler SLN im Schnellschnitt positiv, dann ebenfalls inguinofemorale LNE.
 - bei kontralateral neg. SLN ist das Risiko befallener kontralateraler non-SLN-LK leicht erhöht (7%), daher LNE anbieten bzw. diskutieren (wenn möglich im Vorfeld aufklären, dann einzeitige OP möglich)
 - Bei Mikrometastase oder ITC (= isolierte Tumorzellen) nach Ultrastaging des SLN: Indikation zur inguinalen Radiatio und Verzicht auf sekundäre inguinofemorale LNE
 - Bei Z. n. vollständiger Tumorexzision auch sekundäre SLNB möglich
- Wenn Tumorgöße < 2 cm, unifokal, sonographisch und klinisch N0 → ipsilaterale SLNB ausreichend
 - SLN negativ: Verzicht auf Lymphonodektomie
 - SLN ipsilateral im Schnellschnitt positiv → inguinofemorale Lymphknotenentfernung ipsilateral. Eine kontralaterale Metastasierung scheint sehr selten zu sein, insbesondere bei Tu < 2 cm und Infiltrationstiefe < 5 mm – dennoch fordert die Leitlinie die Diskussion/das Angebot zur LNE.
 - Bei Mikrometastase oder ITC (= isolierte Tumorzellen) nach Ultrastaging des SLN: Indikation zur inguinalen Radiatio und Verzicht auf sekundäre inguinofemorale LNE
 - Bei Z. n. vollständiger Tumorexzision auch sekundäre SLNB möglich
- Wenn Tumor > 4 cm bilaterale inguinofemorale LNE bds.
- Pelvine LNE:
 - Bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Risiko für eine Beteiligung der pelvinen LK kann die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie mit nachfolgender Radiatio bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen erwogen werden.
 - Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten positiver pelviner LK:
 - multiple inguinale LK-Metastasen < 5 mm (≥ 3) pN2a,
 - > 1 inguinale Lymphknotenmetastasen > 5 mm Durchmesser (pN2b)
 - oder LK mit Kapseldurchbruch pN2c



- 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. Bei bildgebendem V. a. Lymphknotenmetastasen ggf. Prognoseverbesserung durch Entfernung von bulky nodes.

T1b (para-)medianer Sitz

- Radikale Vulvektomie oder vordere bzw. hintere Hemivulvektomie
 - Sicherheitssaum: 3 mm am fixierten Präparat gelten als leitlinienkonform
 - „Umgebungs-VIN/ HSIL“ mit entfernen
- Bilaterale inguinale Lymphknotendiagnostik / SLN bds. bei Tumor < 4 cm unifokal, sonographisch und klinisch N0
 - SLN negativ: Verzicht auf Lymphonodektomie
 - SLN im Schnellschnitt positiv → inguinofemorale Lymphknotenentfernung ipsilateral, ggf. Verzicht auf kontralaterale LNE bei neg. SLN kontralateral (Risiko s.o.) (Voraussetzung: SLN bds. darstellbar)
 - Bei Mikrometastase oder ITC (= isolierte Tumorzellen) nach Ultrastaging des SLN: Indikation zur inguinalen Radiatio und Verzicht auf sekundäre inguinofemorale LNE
- Pelvine LNE:
 - Bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Risiko für eine Beteiligung der pelvinen LK kann die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie mit nachfolgender Radiatio erwogen werden.
 - Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten positiver pelviner LK:
 - multiple inguinale LK-Metastasen < 5 mm (≥ 3) pN2a,
 - > 1 inguinale Lymphknotenmetastasen > 5 mm Durchmesser (pN2b)
 - oder LK mit Kapseldurchbruch pN2c
 - 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. Bei bildgebendem V. a. Lymphknotenmetastasen ggf. Prognoseverbesserung durch Entfernung von bulky nodes.

T2

- Radikale Vulvektomie
 - Sicherheitssaum: 3 mm am fixierten Präparat gelten als leitlinienkonform
 - „Umgebungs-VIN/ HSIL“ mit entfernen
 - Urethra oder Vagina –Teilresektion
- Bilaterale inguinofemorale Lymphknotendiagnostik
- Pelvine LNE:
 - Bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und erhöhtem Risiko für eine Beteiligung der pelvinen LK kann eine Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie mit nachfolgender Radiatio erwogen werden.
 - Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten positiver pelviner LK:
 - multiple inguinale LK-Metastasen < 5 mm (≥ 3) pN2a,
 - > 1 inguinale Lymphknotenmetastasen > 5 mm Durchmesser (pN2b)
 - oder LK mit Kapseldurchbruch pN2c

- bei bildgebendem Nachweis vergrößerter pelviner LK kann eine pelvine LNE als Teil eines multimodalen Therapieplans mit zusätzlicher Strahlentherapie durchgeführt werden.

T3 immer individuelle Entscheidung

- Neoadjuvante oder definitive Radio(chemo)therapie
- OP innerhalb 1 Woche nach Radiatio und Remission
 - Resektion Resttumor/ bei pCR ggf. Verzicht auf Tumorbettresektion
 - LNE vor oder nach primärer Radiochemotherapie (Adaptation des Strahlenfeldes nach Metastasennachweis)
- Therapiestrategie immer abhängig von AZ, Aetas und Co-Morbidität, ggfs. Therapieanpassung und frühzeitige palliativmedizinische Mitabklärung.

3.1.3. 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 Tumorgöße und Lokalisation
- Histologischer Typ und Differenzierungsgrad
- p16/p53 Immunhistochemie als Marker für eine HPV-Assoziation/TP53 Mutation
- Invasionstiefe (bestenfalls Messmethode nach alter und neuer FIGO-Klassifikation angeben), Uni- oder Multizentrität
- Sicherheitssaum (Ziel der OP: ≥ 3 mm nach Fixierung)
- Zahl und Lokalisation der entfernten / befallenen LK / SLN-LK (Ultrastaging)/Durchmesser der größten LK Metastase bds.

Jetzt: post-OP TNM-Stadium nach Histologie

3.1.4. Post-operative Pflege

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

3.2. Strahlentherapie

- 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
- Postoperative Radio(chemo)therapie inguinal der betroffenen Seite bei:
 - ≥ 2 befallene inguinale LK, unabhängig von deren Größe
 - 1 befallener LK ≥ 5 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 5 x 1,8-2 Gy/Woche bis 59,4/60(-ca. 70) Gy 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 pelvinalen LK-Metastasen
- 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

4. Sonderformen

4.1. Melanom der Vulva

Klassifikation analog TNM-Klassifikation für kutane Melanome

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)

4.2. 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

5. Nachsorge

(siehe „Essener Nachsorge-Plan“)

6. Rezidivtherapie

Histologische Sicherung des Rezidivs und Staginguntersuchungen

- Rezidiv Vulva nach SLN: Wide Exzision, ggf. Exenteration, 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

7. Chemotherapie

- Keine Standardtherapie etabliert
- Individuelles Konzept bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom
- Einbringen in aktuelles AGO-Protokoll: PIERCE-Studie
- Präferiert Platin in Kombination mit Taxan oder 5-FU
Platin/Paclitaxel +/- Bevacizumab +/- Pembro (analog ZervixCA- nach Kostenantrag), 5-FU oder Vinorelbine; Mitomycin C, Bleomycin oder Carboplatin +/- Paclitaxel
- 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 (Kostenantrag)
- Checkpointinhibition – Nivolumab 240mg alle 2 Wochen (Checkmate 358), ggf. Kombination mit Ipilimumab (Kostenantrag)
- Ggf. Targeted therapy nach entsprechender Analyse (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

Röntgen: Röntgen-Thorax bei V.a. Blasenmole
MRT ZNS und CT Abdomen /Becken / Thorax bei histologisch gesicherter Diagnose einer GTN (!) 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 Jahren (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: einmalig 1 mg Gemeprost (Prostaglandin E1 Analoga) ca. 3 h präoperativ intravaginal (klin. Kontrolle wg. Gefahr heftiger Blutung) Oxytocintropf bereits vor der OP starten und postoperativ fortführen

EK-Bereitstellung: überprüfen

Antibiotikaprophylaxe: (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!)
- ggf. Rö-Diagnostik komplettieren (falls prä-OP nicht erfolgt)
- 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

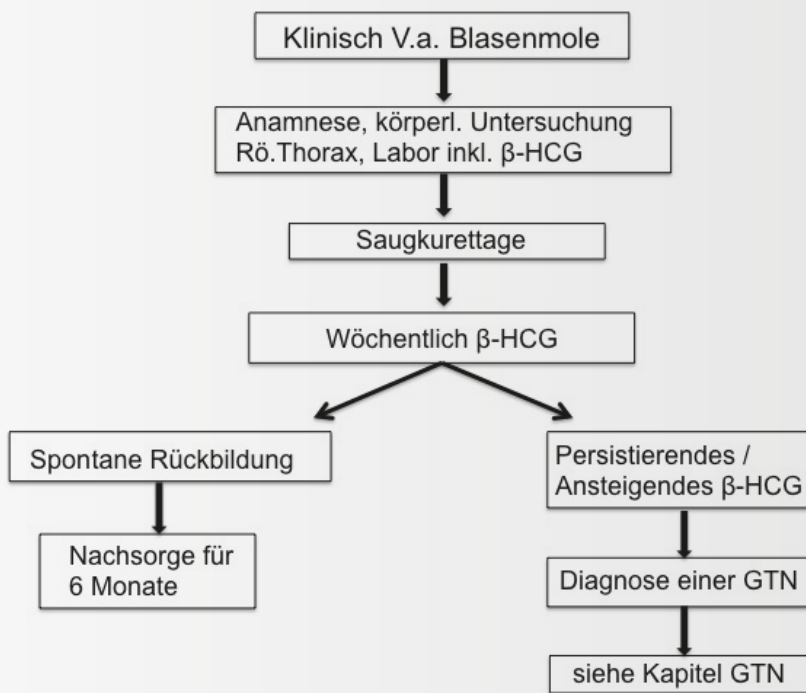
Obligat: β -HCG-Verlaufskontrolle (→ s. Nachsorge)

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 im Serum bis 3 negative Werte auftreten,
 - ➔ 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 während 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	bis 39 J.	> 39 J.		
vorausgegangene Schwangerschaft	hydatiforme Mole	Abort oder unbekannt	Schwangerschaft am Termin	
Monate nach Schwangerschaft	< 4	4-6	7-12	> 12
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
Vortherapien	0	0	Monotherapie	Poly-Chemo-Therapie

Prognosescore: 0 – 6: niedriges Risiko; > 6 hohes Risiko; > 12 sehr hohes Risiko

***bei Lungentumoren 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
- 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

- 3 weitere Zyklen nach Normalisieren des HCG
- bei Plateaubildung (< 10% Abfall in 3 Wo.) bzw. β -HCG-Anstieg: 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 > 6)

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 > 12): 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
 - Methotrexate/Bleomycin/Etoposide (MBE) oder
 - Hochdosistherapie (Entscheidung mit Hämatologie)
 - Pembrolizumab, Avelumab (nach KÜA, PD-L1 Bestimmung)

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. 30Gy 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-LiquorHCG-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)

PSTT/ETT

< 0.5% der GTN

- Faktoren für schlechte Prognose: Intervall von ≥ 48 Monaten seit der letzten Schwangerschaft, Stadium IV
- Weniger chemosensitiv, beste Ergebnisse mit EP-EMA oder TP/TE
- Ohne Metastasen: Hysterektomie + SN gefolgt von EP-EMA (außer bei FIGO I und vorherige Schwangerschaft < 48 Monate). Chemotherapie bis 8 Wochen nach Negativierung HCG.
- Bei Metastasen: ggf. Debulking/Metastasenchirurgie gefolgt von EP-EMA
- 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 = 3 negative β -HCG-Werte über 14 Tage
- 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 PSTT/ETT:
 - 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
- Sono 6 – 8. SSW (Ausschluss Mole), β -HCG bestimmen
- histologische Untersuchung der Placenta
- 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 Chemiotherapie: 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 (< 4 cm), kein Nachweis HA, pregnancy unknown location (PUL mit HCG > 2000)
- fehlende akute Symptome, stabiler Kreislauf
- β -HCG: < 5000 mU/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 mU/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, Kompressionszielaufnahme
- 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? <ul style="list-style-type: none">• 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 Mammarkarzinom 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? Alter bei Erstdiagnose/Verwandtschaftsgrad?

Wer sollte eine human-genetische Testung erhalten?

- *Siehe Screening-Checkliste*
- 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 < 60. LJ.
- Beratung und Testung aller Patienten mit einem HER2 neg. Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie die Olaparib analog der Olympiastudie 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 infraclaviculär

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 mammasonographisch 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)

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 ≤ 5 mm
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 nach Biopsie potentiell nicht mehr nachweisbar.

• **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 hochgradigem 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 FFA veranlassen (wenn letzte Krebsvorsorgeuntersuchung > 6 Monaten)
Rad. Diagnostik:	CT Thorax / Abdomen / Becken Knochenszintigraphie
	<u>2. Wahl:</u> Rö.-Thorax, Leberonographie → 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



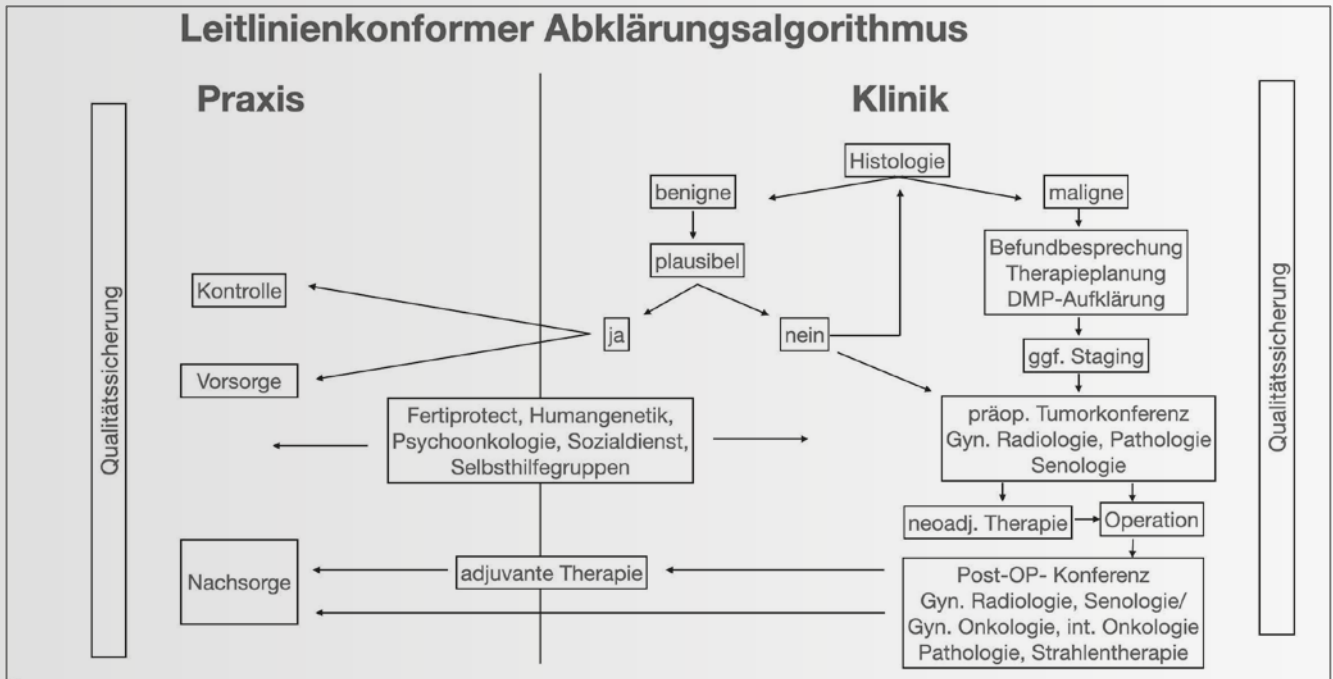


Abbildung 2: Leitlinienkonformer Abklärungsalgorithmus.

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	<p>Benigne Läsionen aber mit unklarem Malignitätspotential die häufigsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Interdisziplinäre Fallkonferenz: Pathologie und Bildgebung konkordant (BIRADS IV/V)?</p> <p>Offene Exzision des Befundes empfehlen</p>	<p>prospektiver und prädiktiver Wert für Malignität im Resektat (PPV) 9-40%</p>
B4	Verdacht auf Malignität	Ggf. diagnostische Re-Biopsie erforderlich; vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilbarkeit aus technischen Gründen eingeschränkt.	selten
B5	<p>Maligne Läsion</p> <p>a) Ductales Ca in situ / auch: LN (CLIS) vom pleomorphen Subtyp, G3 LIN mit Komedonekrosen</p> <p>b) Invasives Karzinom</p> <p>c) Invasionsstatus nicht beurteilbar</p> <p>d) Andere maligne Tumor (z.B. nicht epithelial, metastatisch)</p>	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) vorliegt
- ADH am Resektionsrand: keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein DCIS oder invasives Karzinom (hier R0 Resektion) begleitet.

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: → komplette Resektion

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 sollte nur nach ausführlicher individueller Beratung und ab dem 36. Lebensjahr 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.

Cave: In dieser Indikation gibt es in Deutschland keine Zulassung.

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.
- FEA, Papillom ohne Atypien, radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion: Screening Mammographie alle 2 Jahre.
- Benigner Phylloides-Tumor: Nachsorge für 3 Jahre nach vollständiger Operation

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

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	11-22 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: regionale Lymphknoten (ipsilateral Axilla, mammaria 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. mammaria 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 PLE Hirn BRA Nebenniere ADR Lymphknoten LYM Haut SKI Andere Organe OTH
<u>Histopathologische Einteilung</u>		
Die pT Kategorien entsprechen den klinischen T-Kategorien		Die Tumorgroße (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 Gesamttumors)
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:		Differenzierungsgrad: G 1-3 (hohe bis geringe Differenzierung), X (nicht beurteilbar)
L0 / L1		Lymphangiosis vorhanden / nicht vorhanden
V0 / V1 / V2		keine / mikroskopische / makroskopische Veneninvasion

Tabelle 4: Stadieneinteilung beim Mammakarzinom

Nach: Ch. Wittekind (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2017 mit Ergänzungen von 2019 aus: https://application.wileyvch.de/books/sample/352734280X_korrekturen.pdf

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 mit Clipmarkierung 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 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 (sonographisch/stereotaktisch) bei nicht palpablen Befunden, ggf. Ausdehnungsmarkierung bei ausgedehnten (Mikrokalk-) - Befunden
- Ggf. Drahtmarkierung des suspekten oder clipmarkierten axillären LK
- Ggf. Portanlage
- Präoperative Anzeichnung der Schnitfführung
- Präoperative Markierung der Drahtspitze/Herdbefundes mit Ultraschall zur endgültigen Festlegung der Schnitfführung 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)
- 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

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“.

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 Satelitenherde stellen ein erhöhtes Risiko für eine R1-Situation dar.
- Diffuser ausgedehnter Mikrokalk
- Intramammäres Lokalrezidiv nach adjuvanter Strahlentherapie ohne Strahlenreserve, ggfls. bei kleinen low risk Karzinomen und älterer Pat. Strahlenreserve für die Teilbrustbestrahlung oder Einsatz der Brachytherapie prüfen
- Kontraindikationen gegen postoperative Strahlentherapie (Alter und Tumorbiologie beachten, ggf. Verzicht auf adjuvante Radiatio bei HR pos. Mammakarzinom und ≥ 70 Lj. (bzw. abhängig von der Lebenserwartung))
- Wunsch der Pat.
- Multifokales Karzinom (relative Indikation)
- Multizentrisches Karzinom (relative Indikation)
- BRCA und high risk Mutationen (z.B. PALB2) beachten und ausführlich Besprechung der Therapie/ Behandlungsalternativen

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 präpektorale 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.)
- Freie Lappenplastiken (z.B. DIEP, msTRAM, PAP, SIEA, TMG, SGAP, FCI)
 - 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 sollt eine sekundäre Hautmantelreduktion mit Wechsel auf kleineres Implantat nach ca. 3-6 Monaten empfohlen werden.
- Nach subkutaner Mastektomie und Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutaion: 6 Monate postoperativ Mamma-MRT zum Ausschluss/Beurteilung Restdrüsengewebe in ausgewählten Zentren (Konsortium)

4.1. Sentinel Lymphknotenbiopsie

Ziel: Lymphknoten - Staging „so schonend wie möglich“

- Prä-OP immer: klinisch-sonographisches LK-Status bestimmen (cN).
- Bei klinisch auffälligen Lymphknoten: Biopsie des LK anstreben und Clipmarkierung, insbesondere wenn eine Chemotherapie indiziert ist.

Voraussetzungen für SLN	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Sonderfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. ipsilaterales intramammäres Rezidiv und cN0 bei Z.n. BET und vorheriger SNE oder LNE (dann Lymphszintigraphie notwendig, u.a. zur Evaluation des Abflusses zur Gegenseite), individuelle Therapientscheidung. • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • cN+ (Stanzbiopsie Axilla und Clipmarkierung bevorzugen Ziel bei ycN0: TAD) • inflammatorisches Karzinom (relative Kontraindikation – eingeschränkte Datenlage) <p>Sonderfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein SLNB ist bei DCIS und sekundärer Mastektomie (z.B. wegen R1 Resektion) nicht indiziert. • Verzicht auf axilläres Staging bei älteren (≥ 70Lj.) Patientinnen mit low risk HR-positivem HER2neu-negativem cT1 cN0 Tumor und geplanter Antihormontherapie möglich

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Targeted axillary dissection (TAD): SLNB und Resektion des clipmarkierten LK bei cN+ (stanzbioptisch) und ycN0 nach neoadjuvanter Chemotherapie. | |
|--|--|

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 (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 (retrospektive Daten).
- 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 SLN negativ aber weitere suspekta / auffällige LK vorliegen, sollten diese entfernt werden (Adaptation an Tumorbiologie)
 - 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
 - < 3 positiven SLN und ohne Kapseldurchbruch und bei durchgeführter Mastektomie im adjuvanten Setting und bei geplanter Radiatio: Verzicht auf sekundäre Axilladisektion möglich analog der Amaros-Studie
 - SLN positiv bei Mastektomie ohne geplante Radiatio: sekundäre Axilladisektion anstreben bzw. Nutzen / Risiko diskutieren
 - < 3 positiven SLN positiv und kein Kapseldurchbruch bei BET und geplanter tangentialer Radiatio und adäquater Systemtherapie: Verzicht auf sekundäre Axilladisektion möglich analog der ACOSOG Z0011-Studie
 - ggf. zweizeitige Axilladisektion nach Risikoevaluierung; zurückhaltende Indikationsstellung/ Radikalität z.B. bei low risk und bei älteren Patienten (≥ 70 Lj; Lebenserwartung < 5 Jahre) mit zu erwartender hoher Morbidität
 - ≥ 3 positiv SLN und/oder Kapseldurchbruch: sekundäre Axilladisektion empfehlen
 - Keine Sentinellymphonodektomie bei Nachweis von Sarkomen



Bei geplanter neoadjuvanter Chemotherapie:

- Axilla-OP (egal ob SLN oder Axilladisektion): nach Chemotherapie durchführen
- Stanzbiopsie mit Clipmarkierung von suspekten / abklärungsbedürftigen LKs und Karzinomnachweis vor neoadjuvanter Chemotherapie (cN1): bei ycN0 → TAD (targeted axillary dissection) = Resektion des clipmarkierten LK und SLN;
wenn ypN0: keine weitere Axilladisektion nötig (3-Jahres FU aus der Senta-Studie zeigt vergleichbares geringes axilläres Rückfallrisiko).
Ab ypN1a inkl. ypNmi nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die Axilladisektion indiziert und bei ypN0 (i+) sollte diese mit der Patientin diskutiert werden (Nutzen-Risikoberatung).
- Wenn vor der neoadjuvanter Chemotherapie bei stanzbiopsisch gesichertem ax. LK kein Clip gelegt wurde, sollte die Nutzen-Risikoberatung bezüglich einer Axilladisektion versus SLN allein mit der Patientin durchgeführt werden. 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. Falls > ypN0 (inkl mi) sollte eine Axilladisektion erfolgen.
- Bei cN2-3 (bulky nodes) vor neoadjuvanter Chemotherapie: Axilladisektion nach Chemotherapie ggf. je nach Prognose nur Resektion der bulky nodes.
- Weiteres siehe Abbildung 3, 4 und 5

Systematische axilläre Lymphonodektomie (Level I-II)

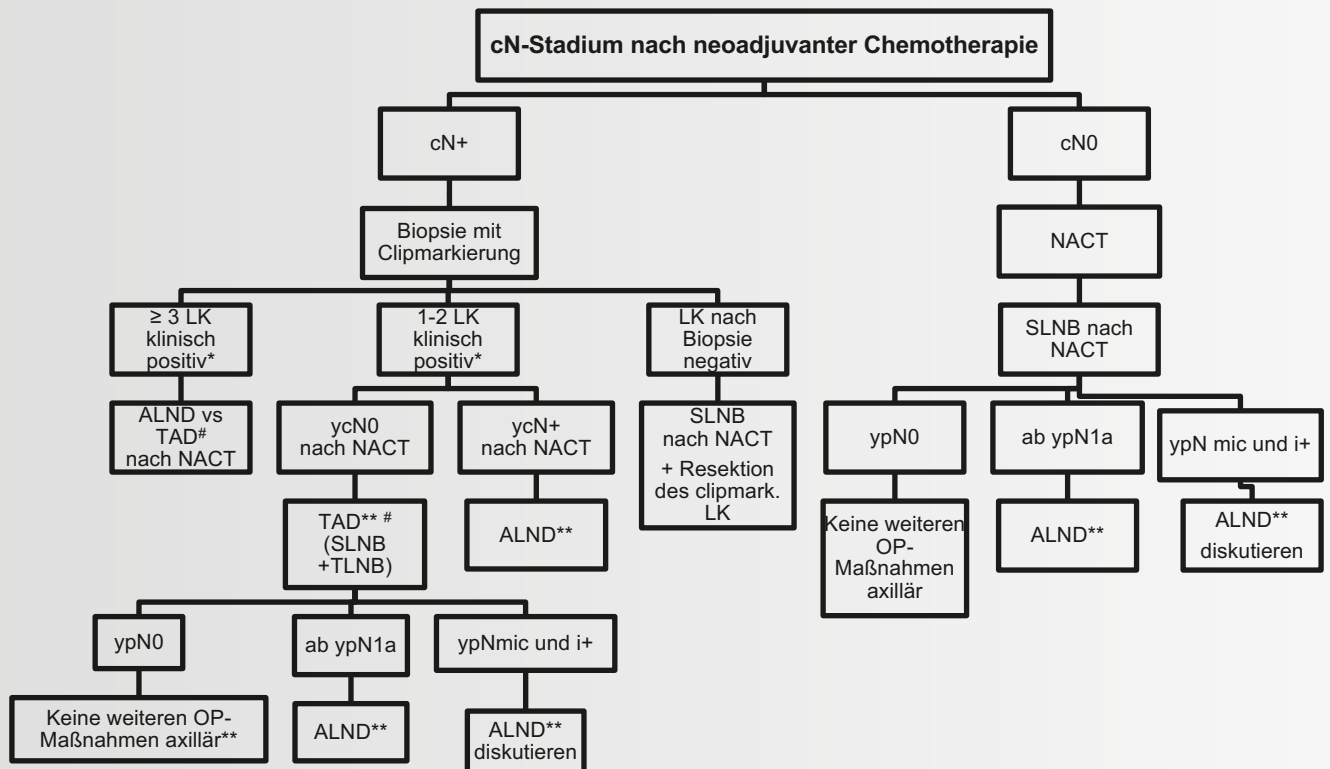
- Meist getrennter Zugang bei brusterhaltender OP, möglich jedoch auch über einen Zugang, ggf. Wiederverschluss der Fascia axillaris zur Vermeidung eines Seromübertritts
- Schonende Präparation:
 - caudal der V. axillaris
 - Schonung N. thoracicus longus und N/A/V thoracodorsalis
 - Schonung Nn. intercostobrachiales
 - Ziel möglichst palpatorisch „R0“
- Keine Lymphonodektomie bei cM1, ggf. axilläres Sampling (bulky nodes) 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- SLNE 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:



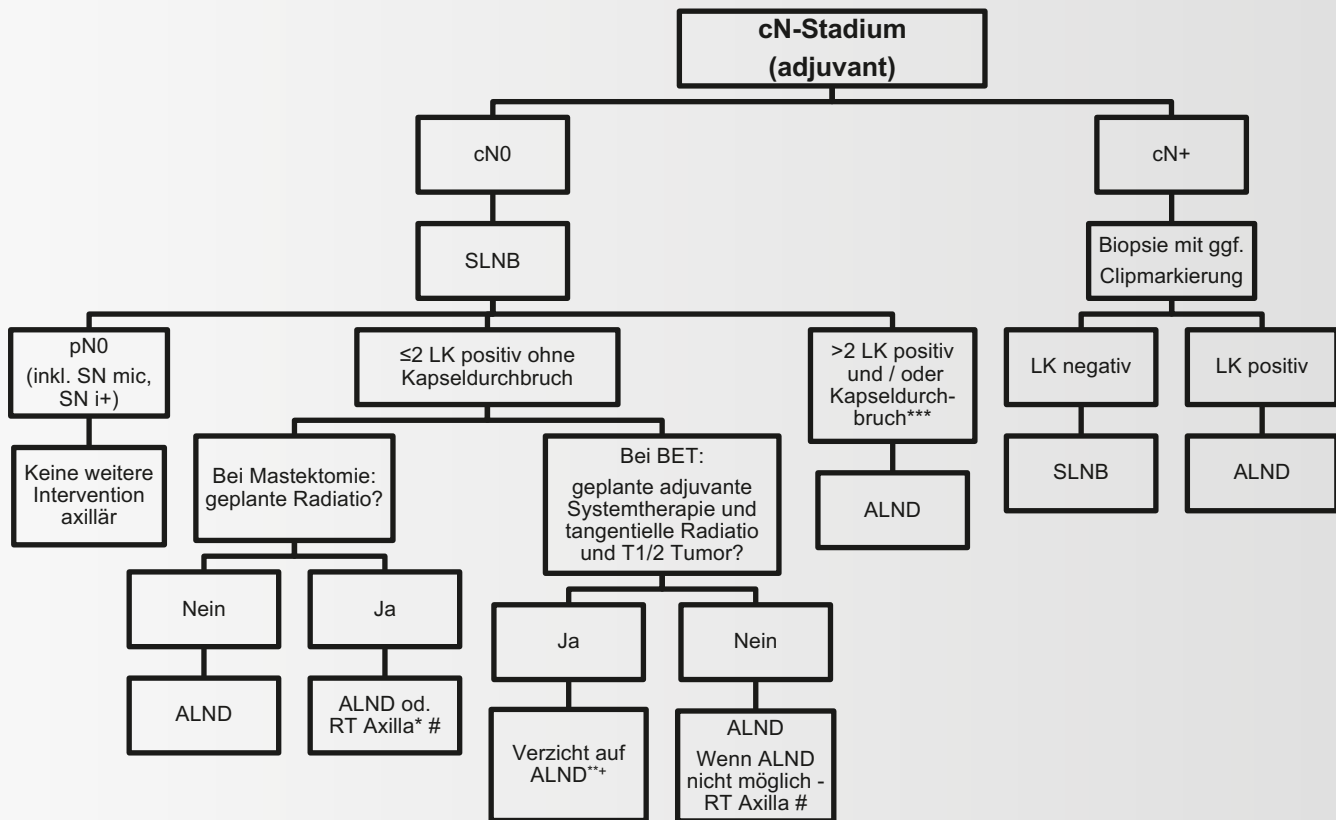
* an mind. 1 LK stanzbiptisch Tumornachweis

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). Die Wahrscheinlichkeit für eine pCR berücksichtigen (höher bei TNBC und HER2 pos als bei HR pos. Karzinomen).

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

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

Adjuvante Situation:



analog der Amaros- Studie

*** In der Amaros Studie: 5% > 2 pos. LK → Verzicht auf Axilladisektion und stattdessen Bestrahlung zu erwägen unter Berücksichtigung der gesamten klinischen Situation.

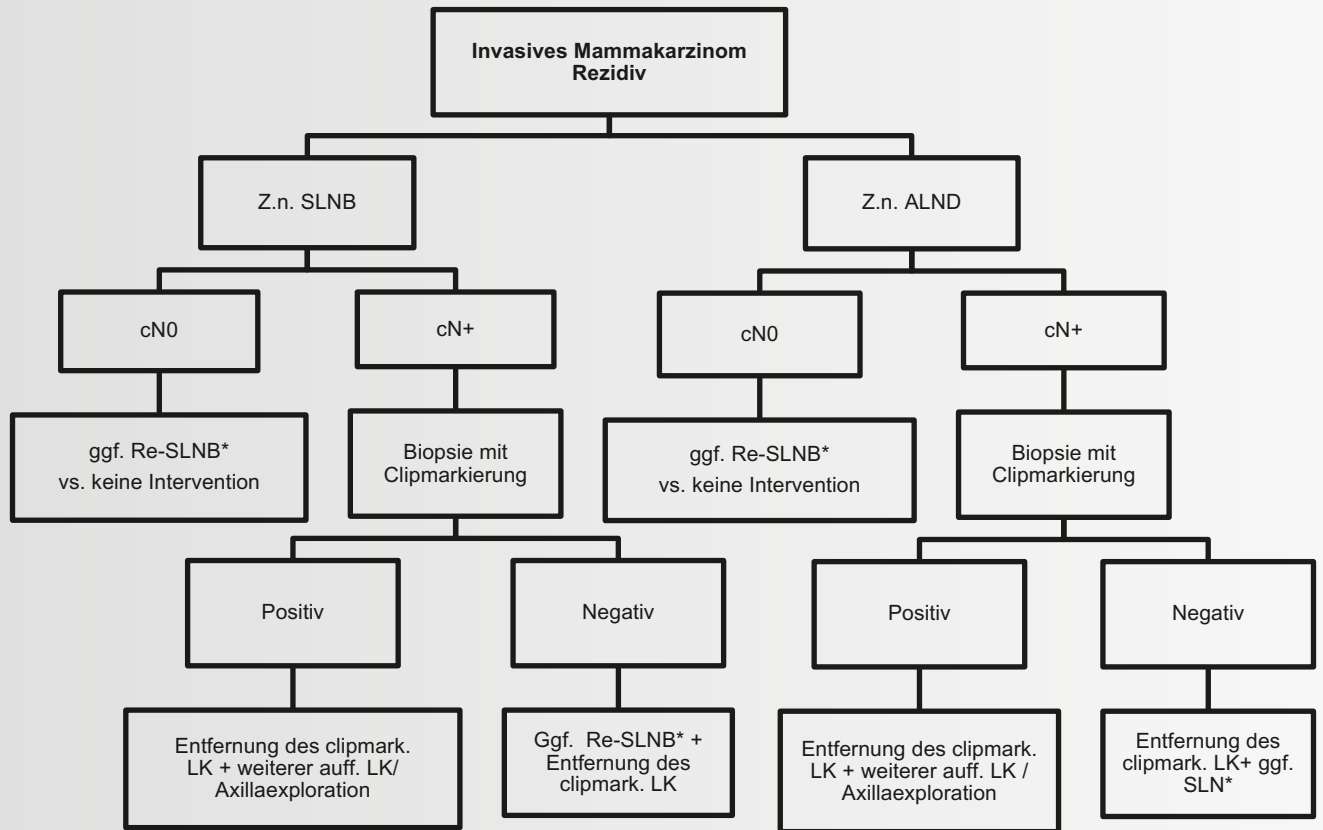
** analog der ACOSOG z0011- Studie

* Nutzen/Risiko Abwägung in Abhängigkeit vom Alter, Tumorbiologie und Komorbiditäten

+ ALND in high risk Situationen zu diskutieren

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

Rezidiv:



* inkl. Lymphszintigraphie zur Evaluation kontralateraler Lymphabflusswege

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

4.2. Operatives Vorgehen beim Mammakarzinom

Falls Indikation zur CTX +/- Antikörpertherapie, sollte diese neoadjuvant erfolgen

- z.B.: ab cT1b, cN0 und high risk Tumorbiologie (HR positives Karzinom): z.B. G3 oder Ki67 $\geq 30\%$: Nutzevaluation einer möglichen Chemotherapie z.B. mittels Genexpressionsanalys, bzw. Studienteilnahme.
- cN1 (high risk) und ab cN2
- Triple negatives Mammakarzinom
- HER2neu positives Mammakarzinom (ab cT1b – Einzelfallentscheidung bei pT1a)
- 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 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 Pat.-Wunsch, Pflegeproblematik, Blutung, Schmerzen.
 - Nutzen/Risiko Abwägung bei reiner ossärer Metastasierung und zu erwartendem langen Krankheitsverlauf
 - Ggf. erweiterter kurativer Ansatz bei Oligometastasierung
- Angiosarkom: keine SLN bei cN0
- Metaplastische Mammakarzinom: Management ipsilaterale axilläre Lymphknoten nach Standard (SLN/ Axilladisektion).
- maligner Phylloides tumor: keine SLN, kein Axillaexploration bei cN0; ggf. gezielte Resektion falls palp. / bildgebend auffällige Lymphknoten

Operations-Dokumentation

Krankenblatt:	Diagnose, Art der OP, Anzahl der Operateure (beiseitige 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), anschließende Krankengymnastik/Lymphdrainage (z.B. Kinesio-tape) festlegen ggf. postoperatives Labor (je nach Vorerkrankungen und Operationsverlauf)
Patho-Zettel:	Präparate (standardisierte Seitenmarkierung und Lokalisationsangaben) Histologischer Tumortyp, klinische Tumorgröße, 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)
- Tumorgröße 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
- SLN mit Aufarbeitung nach Standard
- LK-Stadium (Kapseldurchbruch, Metastasengröße)
- Nach neoadjuvanter Chemotherapie: Regressionsgrad bestimmen (z.B. RCB-Score)
Ggf. Neubestimmung der IHC nach neoadjuvanter CTX bei Residualtumor (bei initial negativen Befunden).

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), Überwachung und Gegenmaßnahmen planen
- Alternative/ ergänzende Therapiemöglichkeiten ansprechen
- Einfluss auf Partnerschaft / Sexualität / Familienplanung ansprechen (bei prämenopausalen Pat: Antikonzeption 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 FA)
- 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.

Wir haben Lee Schonberg Index in der AGO empfohlen

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

- Geriatisches Assessment durchführen vor geplanter zytotoxischer Therapie, ab 70. Lj. bzw. ECOG 2, Ki67 80% z.B. CARG Score (Hurria-Score, Magnuson et al., SABCS 2018, Hurria et al. JCO 2016)
- Die potentielle 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

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.

Die Datengrundlage dieser Flow Charts sind vorrangig die Ergebnisse der ADAPT-Studie (SABCS 2020), TailorX Studie (Sparano et al., NEJM 2018) und der Rxponder-Studie (SABCS 2020), die Vollpublikationen hierzu stehen zum Teil noch aus.

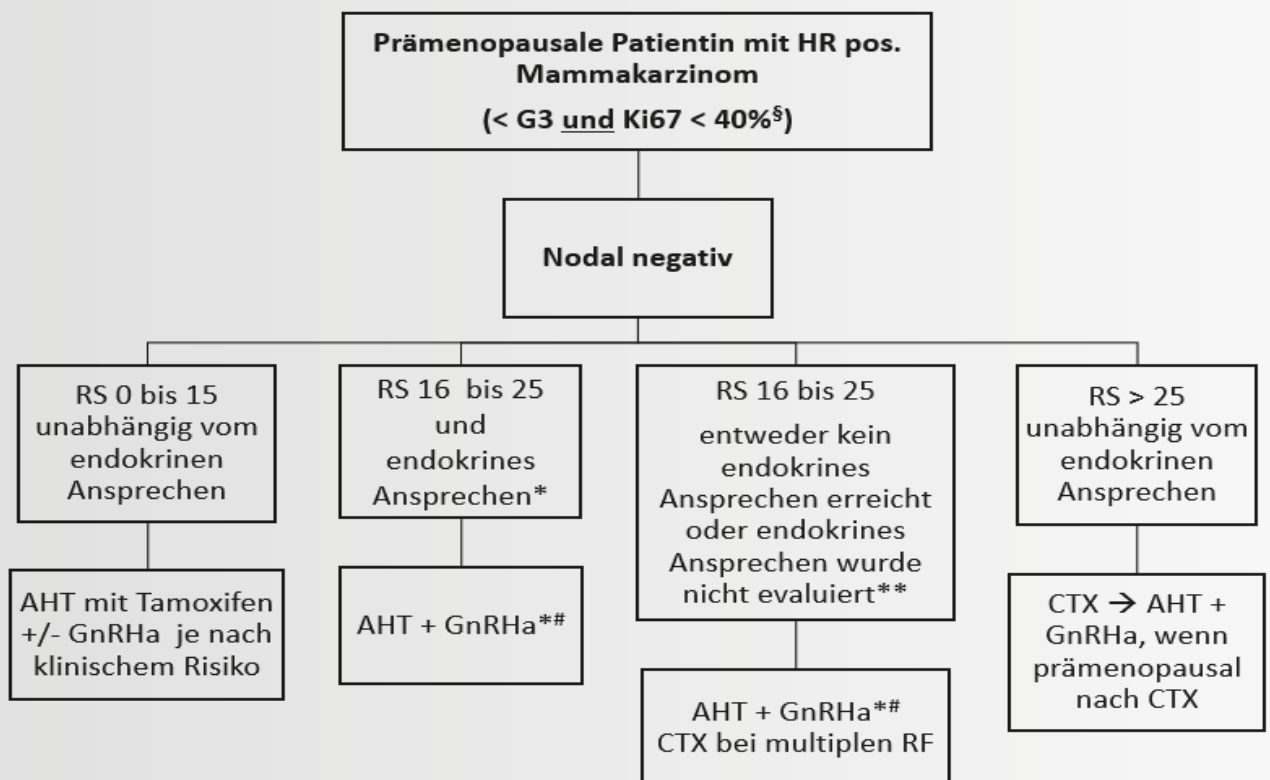


Abbildung 6: Vorgehen bei HR positiven nodal negativen Mammakarzinom der prämenopausalen Patientin



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 $\leq 10\%$.

Mammaprint kann zur Risikoevaluation ebenfalls berücksichtigt werden.

§ Eine Kostenübernahme des OncotypeDX Test z.B. im Rahmen der ASV ist (aktuell) nur bis zu einem Ki67 < 30% möglich.

* Risikofaktoren: Tumorgöße >2 cm; Ki-67 $\geq 30\%$, PR $\leq 10\%$ → Empfehlung zu + GnRHa;

TailorX-Studie: CTX reduziert das Risiko der Fernmetastasierung um 1.5% (RS 16-20) bzw. um 7% (RS 21-25).

** EnRep Score (<https://enrep.info/#>): Vorhersage des endokrinen Ansprechens. Wenn die rechnerische Wahrscheinlichkeit für Patientinnen ohne präoperative antihormonelle Therapie für den Abfall des Ki67 $\geq 75\%$ ist, (berechnet für AI + GnRHa wenn prämenopausal) kann von einem endokrinen Ansprechen ausgegangen werden (Cave: explorative Analyse).

Wenn Hinzunahme von GnRHa: Knochengesundheit beachten.

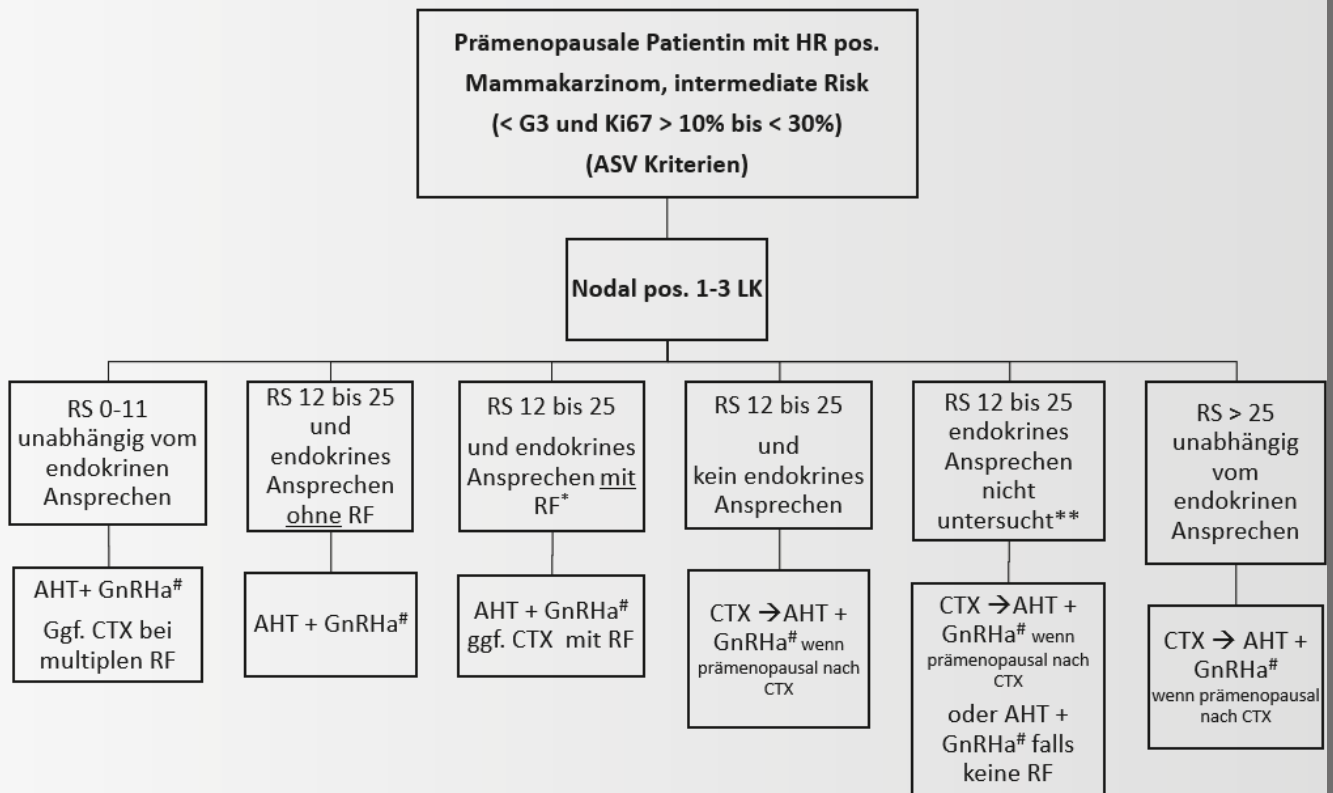


Abbildung 7: Vorgehen bei HR positiven und Nodal positiven Mammakarzinom der prämenopausalen Patientin

Bei entweder ab 4 pos. LK oder 1-3 pos. LK und G3 oder T3: Abemaciclib in Kombination mit der antihormonellen Therapie analog der MonarcheE Studie für 2 Jahre empfohlen

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

endokrines Ansprechen: Abfall des Ki67 nach 2-4-wöchiger präoperativer antihormoneller Therapie auf $\leq 10\%$

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

** EnRep Score (<https://enrep.info/#>): Vorhersage des endokrinen Ansprechens. Wenn die rechnerische Wahrscheinlichkeit für Patientinnen ohne präoperative antihormonelle Therapie für den Abfall des Ki67 >75% ist, (berechnet für AI + GnRHa wenn prämenopausal) kann von einem endokrinen Ansprechen ausgegangen werden (Cave: explorative Analyse).

Wenn Hinzunahme von GnRHa: Knochengesundheit beachten.

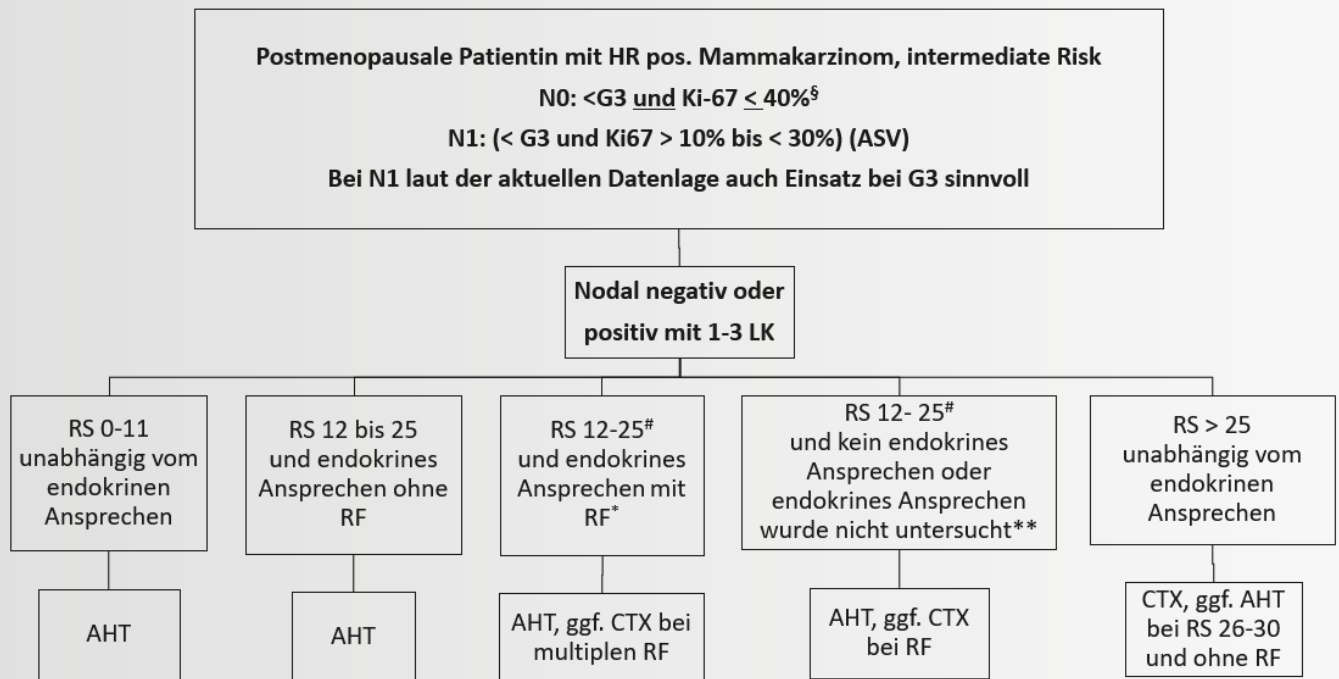


Abbildung 8: Vorgehen bei HR positiven und Nodal negativen und positiven Mammakarzinom der postmenopausalen Patientin

Bei entweder ab 4 pos. LK oder 1-3 pos. LK und G3 oder T3: Abemaciclib in Kombination mit der antihormonellen Therapie analog der MonarcheE Studie für 2 Jahre empfohlen

RS, Recurrence Score OncotypeDX; AHT, antihormonelle Therapie; CTX, Chemotherapie; RF, Risikofaktor

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

* Risikofaktoren: 3 positive LK; Tumorgöße >2 cm; Ki-67 ≥30%, PR≤10%:

§ Eine Kostenübernahme des OncotypeDX Test z.B. im Rahmen der ASV erfolgt (aktuell) nur bis zu einem Ki67 < 30%.

** EnRep Score (<https://enrep.info/#>): Vorhersage des endokrinen Ansprechens. Wenn die rechnerische Wahrscheinlichkeit für Patientinnen ohne präoperative antihormonelle Therapie für den Abfall des Ki67 >75% ist, (berechnet für AI + GnRHa wenn prämenopausal) kann von einem endokrinen Ansprechen ausgegangen werden (Cave: explorative Analyse).

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.

5.2. Antihormonelle Therapie der prä- und postmenopausalen Frau

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

Standard bis zu 5 Jahren 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 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
 - Augenarztkonsil (Tamoxifen kann den Augeninnendruck erhöhen)

Metabolisierung über Cytochrom P450 2D6 → Interaktionen bedenken (www.drugs.com/drug_interactions.html). Keine CYP2D6 Metabolisierungsfähigkeiten bestimmen (entsprechend Datenlage 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
 - First-Line-Therapeutikum in HR+ mBC (bei prämenopausaler Pat. + GnRHa)

- „Upfront“ bei lobulärem BC oder high-risk HR+ BC
 - Als „Switch“-Therapie (TAM/AI oder AI/TAM)
 - Erweiterte antihormonelle Therapie (EAT): AI für 2-3 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen bei postmenopausalen Patienten.
 - Bei Kontraindikationen für Tamoxifen: wie
 - Familiär / genetisch bedingter Thromboseneigung
 - Anamnestisch Thrombose / zerebrale Durchblutungsstörung
 - 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 erhaltender ovariellen Funktion nach Chemotherapie (SOFT/ TEXT-Studie).
 - Bei Pat. 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)
 - 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 2-5 Jahre 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), individuelle Beratung. Entsprechend der Datenlage eingeschränkter Nutzen bei pN0 (Details siehe Tabelle 6). Bei alleiniger Tamoxifeneinnahme besteht liegt der max. Nutzen bei 10 Jahren Therapie, in der Sequenz mit einem AI liegt der max. Nutzen bei 7-8 Jahren Therapiedauer (AI → Tam oder Tam → AI).
 - Die perimenopausale Patientin mit einem erhöhten Rückfallrisiko profitiert nach 5 Jahren Tamoxifen von der erweiterten Therapie mit einem AI über weitere 2-3 Jahre, 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 und 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 > 5 Jahre + GnRHa bei prämenopausalen Patientinnen vor.

Cave: Beim Einsatz von GnRHa Osteoprotektion bedenken, DXA Messungen und Kontrollen des Vit. D-Spiegel 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 antihormonellen 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	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen/ AI + GnRHa für 5 Jahre, ggf. Fortführen Tamoxifen als EAT • Bei AI + GnRHa für 5 Jahre, (Achtung: monatliche GnRHa Applikation bevorzugen) • ggf. Fortführen von Tamoxifen über 10 Jahre • Bei Kontraindikation gegen AI und Tamoxifen: GnRHa mono für 5 Jahre • Erweiterte antihormonelle Therapie über 10 Jahre 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. 7-8 Jahren Therapiedauer 	<ul style="list-style-type: none"> • AI 2-3 Jahre → Tamoxifen 2-3 Jahre • Tamoxifen 2-3 Jahre → AI 2-3 Jahre • Lobuläres Ca/ high risk: AI upfront • Erweiterte antihormonelle Therapie mit AI auch nach initialer AI Therapie über insgesamt 7-8 Jahre möglich. Nutzen v.a. bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN+, G3) zu erwarten (www.cts5-calculator.com/). Kein Einfluss auf das OS. • Kein Benefit der AI -Therapie für 10 Jahre gegenüber 7-8 Jahre. • 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 molekularen onkologischen low risk Profil ist von einem eingeschränkten Nutzen der EAT auszugehen.

Indikationen für Abemaciclib in der Adjuvanz

Bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko wird das Risiko für ein IDFS-Event um ca. 30% reduziert durch die Hinzunahme von Abemaciclib für 2 Jahre in der adjuvanten Therapie im Vergleich zur endokrinen Therapie allein. Das Risiko für Fernmetastasen wird um 28% gesenkt.

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

- ≥ 4 positive Lymphknoten oder 1-3 positive Lymphknoten: + T3 Tumor (≥ 5 cm) oder G3
Abemaciclib (150 mg 1-0-1 für 2 Jahre) ist bei diesem Patientinnenkollektiv für die zusätzliche adjuvante Therapie zugelassen.

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 T2 (Adjuvanz)
- hormonsensiblen Mammakarzinom: nonpCR + CPS-EG Score ≥ 3 (Neoadjuvanz) oder \geq pN2a (Adjuvanz). Die Kombination von Olaparib mit einer antihormonellen Therapie ist sinnvoll.

Die BRCA-Testung kann immer entsprechend den Kriterien des Konsortiums für fam. Brust- und Eierstockkrebs indiziert werden (genetischer Score, Checkliste). Bei Indikation zur Gabe von Olaparib analog der OlympiA-Studie, jedoch genetischem Score < 3 , muss zum jetzigen Zeitpunkt die Kostenübernahme der BRCA-Testung bei der Krankenkasse beantragt werden.

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 erwogen werden.

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 CDK-4/6 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
- 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.

Hormonelle Lokalthherapie mit 0,03 mg E3 ist bei ausgeprägter Atrophie nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin über fehlende Datenlage zum Rezidivrisiko möglich.

- Sexuelle Gesundheit: Nutzung von Patientinnenfragebögen, Nicht-hormonelle Gleitmittel/ Feuchtgele, Psychoedukative Unterstützung, Sexualberatung, Gruppentherapie
- Hitzewellungen: Mittel der 1. Wahl ist Venlafaxin (37,5-75mg/d), Citalopram 10-20mg/d, Desvenlafaxin 100-150mg/d, Paroxetin 10mg/d. Bei den SSRI und SNRI ist die Metabolisierung durch das CYP2D6 System und mögliche Wirkungseinschränkung des Tamoxifens zu beachten. Gabapentin (3x300mg/d) ist gleichwertig in der Reduzierung der Anzahl von Hitzewellen um 65%. Clonidin zeigt eine etwas schwächere Wirksamkeit bei höherer Nebenwirkungsrate. (AGO +) 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“), Vitamin E, Omega 3, Traubensilberkerze, Ginseng Wurzel, Melatonin (Verbesserung Schlafaqualität), Kognitive Verhaltenstherapie, Akupunktur, Mind- Body Medizin
- Schlafstörungen: Schlafhygiene, kognitive Verhaltenstherapie, Yoga, Ausdauersport, Entspannungsübungen, Melatonin 3 mg/Tag po. (0-0-1)
- Lipidstoffwechsel: Life-Style Schulung, Ko-Risikofaktoren minimieren HDL/LDL Ratio, 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.).

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 (Stroma-ödem des Myometriums).



5.5. Adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie

Therapiegrundlage

- 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
- Cave: biologisches und nicht chronologisches Alter therapieren.
- Portimplantation ist vor jeder (anthrazyklinhaltigen) Chemotherapie sinnvoll
- Bei triple negativen Karzinomen: Kombinationstherapie mit Carboplatin bei TNBC 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 mit Carboplatin mit anthrazyklin- und taxanhaltigem Chemotherapie führt zu einer höheren pCR und einem geringeren Rückfallrisiko.
- 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/m^2 und für Doxorubicin 550 mg/m^2)

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:

- z.B. 4x EC q2w \rightarrow 12x Pac q1w,
4x EC/AC q3w \rightarrow 12x Pac q1w,
4xEC q2w \rightarrow 4x Paclitaxel q2w,
4x EC \rightarrow 4x Docetaxel q3w (Ausnahme TNBC: hier sollte Paclitaxel + Carbo AUC 2 q1w - z.B. 4x EC q2w - 12x Pac/Carbo q1w).
- Bei mind. pN2a: 4x EC q2w- 12 Pac q1w oder dosisdichte / -intensivierte Therapie möglich mit z.B. ETC q2w. < 65 .LJ
- **Cave:** Cavedilol 10 mg/Tag hat einen protektiven Effekt auf das Risiko der anthrazykin-induzierten Herzinsuffizienz.

Anthrazyklin-freie Therapieoptionen

- Bei HER2neu negativ: Docetaxel + Cyclophosphamid (4-6x DC) (bei kardiovaskulärem Risiko)
- 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 ca 2 cm: 6x Docetaxel + Carboplatin q3w + Trastuzumab (6x TCbH) + ggf. Pertuzumab q3w
- N0 + T < 2cm: 12x Paclitaxel weekly + Trastuzumab möglich, ggf. in Kombination mit Pertuzumab q3w bei neoadjuvanter Gabe.
 - In der Adjuvanz: Hinzunahme (neben Trastuzumab) von Pertuzumab q3w bei nodal positiven Mammakarzinom für insgesamt 18 Zyklen (inkl. der ggf. neoadjuvant applizierter Zyklen).

Checkpoint-Inhibition beim triple negativen Mammakarzinom:

Die Hinzunahme der Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (PD1-Inhibitor) und Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor) haben in den aktuellen Phase III Studien eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate gezeigt unabhängig vom PDL-Status.

Pembrolizumab ist für die neoadjuvante Behandlung des TNBC zugelassen für nodal positive Patientinnen oder solche mit Tumoren > 20 mm (ab T2). Die Zulassung ist unabhängig vom PD-L1 Status. Die Therapie mit Pembrolizumab erfolgt parallel zur anthrazyklin/ taxanhaltigen Chemotherapie + Carboplatin und wird in der Adjuvanz unabhängig vom Ansprechen für weitere 6 Monate fortgeführt. Gerade Patienten mit einer non-pCR und RCB > 1 haben von der Therapie mit Pembrolizumab profitiert.

HER2neu-Blockade beim HER2 positiven Mammakarzinom

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

In der Neoadjuvanz: Trastuzumab + Pertuzumab q3w für max. 6 Zyklen.

- Bei allen HER2neu 3+ / CISH/SISH/BDISH pos. Tumoren ohne Kontraindikation (keine signifikanten kardialen Vorerkrankungen, LVEF \geq 50%)
- Die Zulassung ermöglicht die neoadjuvante Gabe von Pertuzumab + Trastuzumab bei freier Wahl des begleitenden Chemotherapeutikums.
 - Trastuzumab + Pertuzumab nicht parallel zur anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (in Studien aber keine erhöhte kardiale Toxizität).
 - Anthrazyklinfrei in Kombination mit Docetaxel + Carboplatin (TCbH) oder + Pertuzumab (TCbHP)
 - Ggf. Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab über 12 Wochen neoadjuvant beginnen und OP nach Remissionsbeurteilung (z.B. bei älteren Pat., die eine Polychemotherapie nicht tolerieren würden, pN0, Tumorgöße < 3 cm).
 - Bei Karzinomen < 2 cm und pN0: adjuvante Therapie mit Paclitaxel + Trastuzumab ausreichend.
 - Nach abgeschlossener Standard-Chemotherapie: adjuvant Trastuzumab für insgesamt 1 Jahr (= 18 Gaben) + Pertuzumab bei cN+/ pN+
 - Bei non-pCR – Umstellung der Therapie postneoadjuvant auf T-DM1 komplettierend siehe auch unter besondere Situationen.

Studien untersuchen die Gabe bzw. Hinzunahme von T-DXd oder Atezolizumab in der postneoadjuvanten Therapiephase bei nodal pos. Patienten mit non-pCR nach NACT.



Vorbereitung der präoperativen (neoadjuvanten) Systemtherapie (PST)

Möglichst Studienteilnahme.

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

Mamma OP 2 bis 4 Wochen nach letzter Chemotherapie bei rel. WB und unauffälligem Labor (OP nach dem Nadir).

Neoadjuvante antihormonelle Therapie

Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem, HER2neu negativen Karzinom:

- Zur Überprüfung der endokrinen Sensitivität bei allen intermediate risk Patientinnen (2-4 Wochen antihormonelle Induktionstherapie bis OP abgepasst an den Menopausenstatus). Siehe auch Abbildung 6-8.
- Inoperabilität / Kontraindikationen gegen OP
- Ablehnung / KI gegen neoadjuvante Chemotherapie
- 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). Siehe Abbildung 6-8. Die Kombination mit GnRH ist daher zu bevorzugen.
- Zeitnahe Brust-Operation nicht möglich
- 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 (pCR selten)

Neoadjuvante Chemotherapie

- In vivo Testung des Therapieansprechens für TNBC und HER2 positive Mammakarzinome.
- 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 pos. Patientinnen ist geringer

als bei HER2 positiven und triple negativen Patienten und hat keinen vergleichbaren prognostischen Wert.

- Für HR positive Patienten stehen Olaparib und Abemaciclib je nach Rückfallrisiko auch nach adjuvanter Chemotherapie zur Verfügung.

Vorbereitung (s. auch jeweiliges Studienprotokoll):

- Labor (großes BB, Gerinnung, Leberwerte, Nierenwerte, E'lyte), bei prämenopausalen Patientinnen: β -HCG (Blut oder Urin)
- Dokumentation AZ (ECOG, KI), aktuelles Gewicht und Größe
- ggf. Echokardiographie
- ggf. Portimplantation
- Bei cN+ LK-Stanzbiopsie (+ Clipmarkierung) prätherapeutisch anstreben und ggf. nach CTX diesen zielgerichtet entfernen (TAD: targeted axillary dissektion und SLNE) → Siehe Abbildung 3+4.
- Großzügige Indikation zur Sentinel-LNE stellen, Vermeidung einer Übertherapie

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
- Komplettremission (CR): Die Tumorgröße nicht mehr ausmessbar/ der Tumor nicht mehr darstellbar.

5.5.1. Besondere Situationen

Non-pCR nach neoadjuvanter Behandlung

TNBC:

- Bei TNBC und neoadjuvanter CT+Pembrolizumab sollte die Therapie mit Pembrolizumab auf insgesamt 1 Jahr komplettiert werden (meist 9 Zyklen)
- Studienteilnahme prüfen, zB. die aktuell rekurtierenden Sascia-Studie
- 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)
- Bei TNBC non-pCR pos. high risk und Nachweis einer germline BRCA1/ 2 Mutation: Olaparib 300 mg 1-0-1 für 1 Jahr analog der OlympiA Studie. Die Indikation für Olaparib sollte analog der Einschlusskriterien der OlympiA-Studie erfolgen (Neoadjuvant TNBC: non-pCR; adjuvant TNBC = 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.



- Siehe auch Kapitel genetische Testung bezüglich der BRCA-Testung bei potentiellen Olaparib-Patienten.
- In Ausnahmefällen mit einem besonders hohen Rückfallrisiko Kombination von Olaparib und Pembrolizumab erwägen (Cave off label und fehlende Datenlage hinsichtlich der Effektivität)
- Falls Patienten in der Neoadjuvanz 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 vorbehandelten Patienten.

HER2 pos.

- Bei HER2neu pos. Mammakarzinom: Fortführung der Therapie mit T-DM1 für 14 Zyklen.
- Neratinib 240 mg/d po. für 1 Jahr bei HER2neu und HR pos. Patientinnen mit Mammakarzinom nach adjuvanter antiHER2- Therapie (analog der Extenet Studie). NW berücksichtigen (va. Diarrhoe Grad 3: 40%). Hier ggf. einschleichende Dosierung über 3 Wochen favorisieren zur Minderung der höhergradigen Diarrhoe.

HR pos.

- Bei HR pos Patientinnen: Abemaciclib analog der MonarchE Studie bei high risk Patienten mit mind. 4 pos. Lymphknoten oder 1-3 pos. Lymphknoten und T3 der G3 empfohlen.
- Bei HR pos. high risk und Nachweis einer germline BRCA1/ 2 Mutation: Olaparib 300 mg 1-0-1 für 1 Jahr analog der Olympia-Studie. Die Indikation für Olaparib sollte analog der Einschlusskriterien der Olympia-Studie erfolgen (Neoadjuvant HR pos.: CPSEG-Score ≥ 3 ; adjuvant pos.: $\geq pN2a$). 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.
- Siehe auch Kapitel genetische Testung bezüglich der BRCA-Testung bei potentiellen Olaparib-Patienten
- Andere Subgruppen: Studienteilnahme prüfen

Das metaplastische Mammakarzinom

- Inzidenz liegt bei ca. 1%
- Insgesamt sehr schlechte Prognose
- Meist triple negativ (> 90 %)
- SLN bei cN0
- Die Brustoperation in kurativer Intention ist die Therapie der Wahl. Operative Therapie nach Standards (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
- 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

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

Die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten führt zu einer Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität um ca 3% bei postmenopausalen Patientinnen unabhängig von der Tumorbiologie. 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%.

Cave: Off-label-Use der Bisphosphonate und Denosumab (Prolia®)

(DXA-Scan bzw. Kostenübernahme bei fehlender Zusatzindikation durch Osteoporose-Risikofaktoren besprechen)

- **z.B.:**

- Zoledronat: 4 mg i.v. alle 6 Monate für 3 Jahre
- Clodronat: 1600 mg po. täglich
- Denosumab: 60 mg sc alle 6 Monate für 3 Jahre

- **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 (Prolia®) mit 60mg s.c. 2x/Jahr
Ibandronat (Bonviva®) mit 3mg i.v. alle 3 Mon. oder 150mg p.o.1x/Mon, Zoledronat (Aclasta®) mit 5 mg i.v. 1x/Jahr
Risedronat (Actonel®) mit 75 mg d1, 2 q4w p.o.
Alendronat (Fosamax®) mit 70 mg 1x/Wo. p.o.

Für die Indikation zur Therapie und Prävention einer Osteoporose sollten die Behandlungsempfehlungen der DVO beachtet werden.

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):

- Zahnarztvorstellung, ggf. Sanierung, Prophylaxe (Risiko für Kieferosteonekrose unter Zoledronat 0.5-1% in adjuvanter Situation)



- Spiegelkontrolle von Vitamin D₃ (25-OHD) und Calcium, ggf. Substitution (Vitamin D >20 ng/ml, Calcium entsprechend der Labor-Normwerte) z.B. mit 800 bis 2000 IU, Vit. D₃ und Calcium 500 bis 1000mg pro Tag (+ Ernährungsempfehlung + Sonnenbad der Arme und Beine für 15-30 Min. bis 4x/Woche ohne Sonnencreme).
Bei ausgeprägtem Vitamin D-Mangel z.B. zu Therapiebeginn einmalig 2x 20.000 IE Vitamin D₃ pro Woche p.o. (Dekristol®) für 5 Wochen Boost-Therapie, dann Verlaufskontrolle mit Dosisanpassung
- Niereninsuffizienz ist keine absolute KI für die Gabe von Denosumab. Kreatininkontrolle. Bisphosphonate sind bei Niereninsuffizienz 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 Radiatio möglich bei:
 - endokriner Therapie
 - Antikörpertherapie (Cave: Trastuzumab bei Mitbehandlung der parasternalen LAW wegen Summation der kardialen Toxizität)
 - Therapie mit anderen targeted therapies (generell Summation in der Toxizität mit der RT berücksichtigen).
- Aufklärung:
 - Ablauf: Vorstellung Strahlentherapie mit ausführlichem fachärztlichem Aufklärungsgespräch, Bestrahlungsplanung, werktägliche Bestrahlungssitzungen, ggf. Hyperfraktionierung zur zeitnahen Kompensation eines Ausfalls einer werktäglichen Bestrahlungssitzung in der darauffolgenden Behandlungswoche oder am darauf anschließenden Wochenende, Hautpflege, Die Dauer ist abhängig vom individuellen Therapiekonzept:
 - ca. 1 Woche: akzelerierte Teilbrustbestrahlung mit Multikatheter-Brachytherapie oder starke Hypofraktionierung
 - ca. 3 Wochen: Hypofraktionierung ohne Boost oder mit simultan-integriertem Boost (SIB)
 - bis 7 Wochen: konventionelle Fraktionierung mit Boost
 - 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 bezüglich der onkologischen Endpunkte und der Toxizität mindestens gleichwertig und sollte daher in der Regel bevorzugt werden. Die Boostbestrahlung sollte risikoadaptiert erfolgen. Langzeitdaten zur stark hypofraktionierten Radiotherapie (FAST, FAST FORWARD) mit 10 bzw. 5 Jahren Nachbeobachtung nicht unterlegen publiziert. Toxizitäten und Effektivität sind im Vergleich zu der Standard Fraktionierung 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 interstitielle Multikatheter-Brachytherapie und die perkutane Radiotherapie (IMPORT-LOW und Florence-Studie) gezeigt. Die Verkürzung der perkutanen Radiotherapie auf eine Woche scheint zumindest in der kanadischen RAPID-Studie mit einer signifikant schlechteren Kosmetik assoziiert zu sein und kann daher aktuell nicht empfohlen werden. Beide Studien zur intraoperativen Teilbrustbestrahlung (TARGIT-A, ELIOT) wiesen höhere Lokalrezidivraten auf, wobei in Subgruppen vergleichbare Ergebnisse zur Ganzbrustbestrahlung demonstriert wurden.

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.

• **Bestrahlung der Mamma als postoperative adjuvante Radiotherapie**

- Hypofraktionierung: 5 x 2,66- 2,8 Gy / Woche bis 40- 42,5 Gy - (entspricht 15-16 Bestrahlungen) ist der aktuelle Standard, unabhängig von der Boost-Indikation. Bei Notwendigkeit einer Mitbestrahlung der LAW Normofraktionierung bevorzugen
 - Normofraktionierung: 5 x 1,8-2 Gy / Woche bis 50,4 bzw. 50 Gy (entspricht 25- 28 Bestrahlungen; simultan integrierter Boost (SIB) möglich); aktueller KEM Standard im Vergleich der perkutanen RT-Optionen beim high-risk Mammakarzinom mit Indikation für LAW-Bestrahlung.
 - Starke Hypofraktionierung: 5x5,2 Gy bis 26 Gy, kann bei ausgewählten Patientinnen (>50 LJ., pTis-2, pN0) angewandt werden. Langzeitdaten (10 Jahre) stehen noch aus.
- **Dosisaufsättigung im ehemaligen Tumorbett („Boost“):** 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); i.d.R. kein Boost (oder mit reduzierter Dosis) bei niedrig Risiko DCIS, jedoch bei Patientinnen mit ungünstigen Faktoren (< 50 Lj. alt oder ≥ 50 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:
 - sequentiell: 5 x 2 Gy / Woche bis 10-16 Gy (entspricht zusätzlichen (5-8 Bestrahlungen); beim high-risk Tumor Boost-Dosis ≥ 16 Gy (nach GEC-ESTRO Empfehlung).
 - simultan integriert (SIB, nur bei Normofraktionierung): parallel zur normofraktionierten Ganzbrustbestrahlung; tägliche Applikation von 2,1-2,3 Gy im ehemaligen Tumorbett (Summendosis im Tumorbett 58,8 bzw. 64,4 Gy, hierdurch Verkürzung der Therapiedauer um 1-1,5 Wochen)
 - 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. Dosis 12-15 Gy
- **Teilbrustbestrahlung** bei Niedrig-Risiko-Konstellation (≥ 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)
 - Cave: gute Vorbereitung notwendig, Clip-Markierung des Tumorbetts, ausführliche Aufklärung der Pat. über die Daten- und Empfehlungslage
- **Bestrahlung der Thoraxwand nach Ablatio / Mastektomie**
 - Standard: Normofraktionierung: 5 x 1,8-2 Gy / Woche bis 50,4 bzw. 50 Gy (entspricht 25-28 Bestrahlungen) ist der Standard
 - Hypofraktionierung: 40-43,5 Gy in 15-16 Fraktionen über 3-5 Wochen kann erwogen werden
- **Bestrahlung der supraklavikulären / axillären / A. Mammaria interna Abflußwege**
 - Standard: Normofraktionierung: 5 x 1,8 Gy / Woche bis 50,4 Gy in 25- 28 Bestrahlungen zeitgleich mit Bestrahlung der Thoraxwand
 - Alternativ: Hypofraktionierung: 40-43,5 Gy in 15-16 Fraktionen über 3-5 Wochen
 - Es sollte bei Bestrahlung der LAW auch die Thoraxwand bei einer Mastektomie (PMRT) mit einbezogen werden
 - Bei pN1a (1-3 LK) und einer low risk Tumorbiologie kann auf eine Bestrahlung der LAW/PMRT verzichtet werden.

6.3. Indikationsstellung

- Indikation zur Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie sollte sich am prätherapeutischen Tumorstadium orientieren (LOE 1a, Empfehlungsgrad A). Bei pCR sollte die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden (S3-Leitlinie)
 - **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
 - > 2 cm
 - TNBC
 - HER2 positiv
 - G3
- **Lymphabflusswege:**
 - **Supra-/ infraklavikulär:**
 - > 3 befallene axilläre Lymphknoten oder bei Befall im Level III
 - 1-3 befallene axilläre Lymphknoten (nur in Zusammenhang mit einer high risk Tumorbiologie) 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:**
 - 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 (AMAROS-Studie) oder tangentielle Radiotherapie der Mamma (ACOSOG Z0011-Studie; Erfassung Level I/II bis 5 mm kaudal der V. axillaris)
 - Bei cN1 und ypN0 kann die Erweiterung des Strahlenfeldes zur Erfassung von Level I und II in Betracht gezogen werden
 - (Kapseldurchbruch / extrakapsuläre Tumorausssaat stellen bei erfolgter Axilladisektion keine Indikation 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-HER2 Therapie)
- **Lokoregionäre Rezidive**
 - In-Brust-Rezidiv nach Vorbestrahlung:
 - In selektionierten Einzelfällen kann eine Re-BET mit Re-Bestrahlung erwogen werden (perkutane hyperfraktionierte Radiotherapie (RTOG 1014), interstitielle Multikatheter-Brachytherapie, IORT)
 - Thoraxwandrezidiv nach Vorbestrahlung:
 - Evaluation einer Re-Radiotherapie +/- Hyperthermie (insbesondere bei R1/2-Situation)
 - Supraklavikuläre/axilläre Lymphknotenrezidive:
 - Radiotherapie der Lymphabflusswege (sofern keine Vorbestrahlung der Lymphabflusswege)

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, um so eher Hypofraktionierung mit kurzer Behandlungszeit unter Inkaufnahme eines theoretisch höheren Langzeitnebenwirkungsrisiko). Typische palliative Fraktionierungsschemata: 5 x 2 Gy bis 40 Gy; 5 x 3 Gy bis 30-45 Gy, 5x 4 Gy bis 20 Gy, 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)
- 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): Bestrahlung des Tumorbetts (Sicherheitssaum beachten, geringere neurokognitive Defizite als nach Ganzhirnbestrahlung), alternativ Ganzhirnbestrahlung
- polytope Hirnmetastasierung:
 - Ganzhirnbestrahlung (ggf. Hippocampusschonung plus Memantin, ggf. mit simultan integriertem Boost auf die makroskopischen Metastasen)
- Meningeosis carcinomatosa: Ganzhirnbestrahlung (bis HWK2), lokale spinale Radiotherapie bei Symptomatik, ggs. intrathekale Chemotherapie

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 Tumorbiologie sollte angestrebt werden
- Zeitgerechte Next Generation Sequencing Analyse (NGS) bei fehlendem Ansprechen in further line zur Ausschöpfung der Therapie-Optionen.
- BRCA-Testung indizieren bei TNBC und HR pos. metasasierten 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 bei Oligometastasierung, jungen Patienten, solitär ossär metastasierte und Hormonrezeptor- bzw. HER2-positive Patientinnen profitierten in Subgruppenanalysen. Des Weiteren sind bei allen symptomatischen Metastasen lokale Therapien zusätzlich in Erwägung zu ziehen.

Ossäre Metastasen

- Palliative Radiatio bei ossären Metastasen mit Schmerzsymptomatik, Frakturgefahr, spinaler Kompression und/oder malignitätsbedingter Hyperkalzämie
- Orthopädische/ neurochirurgische Mitbeurteilung bei Frakturen oder Instabilität



- Maligne Hyperkalzämie:
 - Flüssigkeitssubstitution (NaCl 0,9%) und forcierte Diurese mit Schleifendiuretika
 - Biphosphonate (z.B. Zoledronat 4mg iv, Wirksamkeit nach 2-4 Tagen), oder Denosumab als off label use bei GFR <30 ml/min (da hierbei KI für Zoledronat)
 - Glucocorticoid (Hydrocortison 200-300mg/Tag über 3-5 Tage in 2-3 Dose)
 - Calcitonin 100IE sc, Wiederholung nach 6 Stunden nach Bedarf
- Bisphosphonate (z.B: Zometa q12w oder q4w) / Denosumab 120 mg q4w nach zahnärztlicher Freigabe und Kontrolle der Nierenparameter (empfohlen mit Calcium 1200-1500 mg und Vit. D 400-800 IU 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-Pleurodese

Haut- und Weichteilmetastasierung

- Elektrochemotherapie (ECT): Hautmetastasen und fehlendem Ansprechen auf die Systemtherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und Symptomkontrolle (z.B. Pruritus, Spannungsgefühl, Schmerzen): 15mg/qm KOF Bleomycin i.v. vor Start der ECT
- 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 Chemoembolisation, RITA= radiofrequenzinduzierte Thermoablation) oder regionale Strahlentherapie (z.B. SIRT = selektive interne Radiotherapie), Cyperknive in Betracht
- Alternativ bei volumenbegrenzten Metastasen kann die interstitielle HDR-Brachytherapie bzw. die stereotaktische Radiatio eingesetzt werden.

Maligner Aszitis

- Punktion zur Histologiegewinnung 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 Metastase und stattgehabter lokaler Strahlentherapie und bei extrazerebral stabiler Erkrankungssituation
- Die Therapie bei Hirnmetastasen interdisziplinär (Neurochirurgie und Strahlentherapie und ggf. Neuroonkologie)

- 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 Oligometastasen (< 4 bis max. 7 Metastasen) sollte einer fraktionierten stereotaktischen 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 durchgeführt werden
- Glucocorticoide bei Symptomen und / oder Verdrängungseffekt (Dexamethason beste Evidenz z.B 16 mg iv 1-0-0 mit schrittweiser Reduktion von 4 mg alle 3 Tage)
- 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
- Individueller 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 Mammakarzinoms.

Durchführung:

- nach Protokoll (siehe KEM Standards der Systemtherapie)
- Therapiedauer den Therapiezielen adaptieren und regelmäßige Kontrolle des therapeutischen Index.
 - Klinik, Symptome, AZ

Staginguntersuchungen inkl. Tumormarkerkontrolle CA 15-3 unter Chemotherapie alle 6-12 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.

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



Vorthherapie oder als firstline nach Trastuzumab/ Pertuzumab (neo-)adjuvant wenn TFI < 6-12 Monaten

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine bei Vorbehandlung mit mindestens 2 anti-Her2neu gerichteten Therapielinien
- Neratinib +Capecitabine als weitere Therapielinie nach T-DM1 (Cave: off-label)
- 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 (Handelsname Phesgo) als Subkutanspritze im Oberschenkel alle 3 Wochen
- Studieneinschluss erwägen

Therapie bei HER2neu-Überexpression und insb. HR positiv

- 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 Chemotherapieunverträglichkeit 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 TrastuzumabGgf. Wechsel auf Chemotherapie und anti-HER2neu gerichtete Therapie.
- Sactuzumab Govitecan: die Tropics02 Studie zeigte ein besseres PFS und OS bei Patienten mit HR pos. metastasiertem Mammakarzinom, die mind. 2 max 4 Chemolinien in dem metastasierten Setting erhalten haben und mind. 1 Linie antihormonelle Therapie + CDK 4/6 Inhibition. Krankenkassenantrag stellen.

HER2neu-low

Im Rahmen der DB04 Studie zeigte sich eine Verbesserung des PFS und OS bei HER2neu-low, HR pos. und HR neg. metastasiertem Mammakarzinom mit mindestens 1 Chemotherapie im metastasierten Setting. Die Zulassung durch die FDA und EMA liegt vor. Eine erneute histologische Testung an Tumormaterial der therapierelevanten Metastase oder dem Primärtumor sollte erfolgen.

Therapie bei HR positiven, HER2neu negativem Karzinom:

- Aromataseinhibitor (AI) oder Fulvestrant + CDK4/6 Inhibitor je nach Vorthherapie, vorhandener endokriner Resistenz und Ausmaß der Metastasierung. Wenn Pat. prämenopausal in Kombination mit GnRHα
- AI ggf. in Kombination mit Everolimus (Zulassung nur in Kombination mit Exemestan). Bei prämenopausalen Patientinnen + GnRHα.
- Bei ossärer Metastasierung in Kombination mit Bisphosphonaten (z.B: Zometa i.v. q4w oder q12w) / Denosumab 120mg s.c. q4w.
- Endokrine Sequenztherapie bei Metastasen ohne bedrohliche vitale Indikation. Chemotherapie (z.B. Paclitaxel+Bevacizumab), bei HR positivem Mammakarzinom nur in



der viszeralen Krise/bei Therapiedruck.

- Bei Nachweis einer *BRCA1/2* Mutation: PARP Inhibition (Olaparib oder Talazoparib). Zulassung nach anthrazyklin- und taxanhaltiger Chemotherapie, falls indiziert.
- ESR1-Mutation am Tumorgewebe bestimmen lassen. Bei Nachweis ist der Einsatz von Fulvestrant (ggf. + GnRHa) gegenüber AI zur favorisieren. Bei Nachweis einer ESR1 Mutation und geplanter Therapie mit CDK 4/6 Inhibition scheint der antihormonelle Partner (Fulvestrant oder AI) gleichwertig zu sein.
- SERD auch oral verfügbar im Rahmen von Studien
- Bisher konnte in allen Subgruppen bei der Anwendung von CDK 4/6 Inhibitoren ein deutlicher PFS-Vorteil (HR ~0,5) nachgewiesen werden, ein OS Vorteil zeigte sich nur für Ribociclib in den Phase 3 Studien (mit einem vergleichbarem Trend bei unreifen Daten für Abemaciclib). 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.
- Bei *PIK3CA*-Mutationsnachweis Therapie mit Alpelisib (ggf. KK-Antrag da Import über internationale Apotheke nötig).
- Radiatio z.B. ossären Metastasen und parallele Gabe von CDK 4/6- Inhibitor möglich.

<u>Prämenopausale Patientin</u>	<u>Postmenopausale Patientin</u>
in Abhängigkeit der Vortherapie	in Abhängigkeit der Vortherapie
<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i> Mutation (ggf. nach KK-Antrag, über internationale Apotheke): Alpelisib + Fulvestrant + GnRHa (Effektivitätsdaten zu AI auch vorhanden) 	<ul style="list-style-type: none"> • CDK 4/6 Inhibition + Aromataseinhibitor • CDK 4/6 Inhibition + Fulvestrant • Aromataseinhibitor (ggf. Wechsel der Substanzklasse) • Fulvestrant 2x 250 mg • Exemestan + Everolimus • ggf. Everolimus + Fulvestrant (Cave Zulassung) • Tamoxifen • Bei Nachweis einer <i>PIK3CA</i> Mutation (nach KK-Antrag, über internationale Apotheke): Alpelisib + Fulvestrant (Effektivitätsdaten zu AI auch vorhanden).

Tabelle 8: Übersicht der antihormonellen Therapieoptionen in Abhängigkeit des Menopausenstatus



Triple negatives Mammakarzinom- +/- *BRCA*-Mutationsnachweis

- PD-L1 Expression an der therapierelevanten Metastase bestimmen lassen.

Wenn PD-L1 positiv (= IC \geq 1% oder CPS \geq 10)

- IC \geq 1%: Firstline mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel
- CPS \geq 10: Pembrolizumab + Chemotherapie: die Zulassung ist unabhängig vom Chemo-Kombinationspartner.

Wenn PD-L1 negativ:

- Paclitaxel q1w + Bevacizumab q3w oder Paclitaxel/ Carboplatin
- Capecitabine + Bevacizumab
- 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-Gavitecan (ADC) ist zugelassen nach \geq 2 Systemtherapielinien, darunter mindestens eine in der metastasierten Situation.
CAVE: Bei ausgeprägten Nebenwirkungen wie Neutropenie und Diarrhoen \rightarrow 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 Nachweis einer *BRCA*1/2- und *PALB2* Mutation

- Carboplatin als Monotherapie ist bei *BRCA*-mutierten Patientinnen effektiver als Docetaxel.
- Möglichst frühzeitigen Einsatz von PARP- Inhibition (Olaparib, Talazoparib) anbieten. Nur als Monotherapie (auch nicht in Kombination mit AHT, wenn bei HR positives Mammakarzinom und *BRCA*-Mutationsnachweis).
- Bei somatischer oder germline *PALB2* Mutation oder somatischer *BRCA* 1/2 Mutation: Therapie mit Olaparib nach Krankenkassenantrag möglich.

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

Therapierelevante Targets nach NGS Analysen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (KEM-Standard):

Tumorbiologie	Gen	Therapie	Material
HR pos./ HER2neu neg.	<i>BRCA 1/2 (Keimbahn)</i>	PARP Inhibitor: Olaparib oder Talazoparib	Blutzellen (Keimbahn)
	<i>PIK3CA</i>	Alpelisib	FFPE
	<i>ESR1*</i>	Fulvestrant	FFPE (Metastase)
TNBC	<i>PD-L1, PD-L2; PD-1</i>	Atezolizumab, Pembrolizumab Ggf. IHC: PD-L1	FFPE
	<i>BRCA 1/2 (Keimbahn)</i>	PARP Inhibitor: Olaparib, Talazoparib Carboplatin	Blutzellen (Keimbahn)
Lobuläres Mamma- karzinom	<i>ERBB2</i> -Mutation (unabhängig vom HER2- Status)	Neratinib, Lapatinib, Tucatinib Ggf Trastuzumab/ Pertuzumab Resistenz gegen Anti- HER2-Antikörper	FFPE
Generell	<i>PALB2</i> Mutation (somatisch oder Keimbahn)	Olaparib	FFPE
	Somatisch <i>BRCA 1/2</i> Mutation	Olaparib	FFPE
	<i>MSI</i> high unabhängig vom Subtyp	Pembrolizumab (FDA Zulassung)	FFPE
	<i>NTRK</i> -Fusion / rearragment	Larotrectinib, Entrectinib	FFPE
	TMB tumor mutational burden	Pembrolizumab	FFPE

Tabelle 9: Mögliche zielgerichtete Therapieansätze bei Nachweis der folgenden Mutation beim inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom (aktuelle Datenlage und Zulassungsstatus beachten, ggf. Antragstellung bei der Krankenkasse)
*keine Kontraindikation zu CDK4/6i + AI (synergistische Wirkung)



Gen	Therapeutikum	Material
<i>UGT1A1</i>	Sacituzumab-Govitecan	EDTA
<i>DPYD</i> (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) Testung	Bei Therapieindikation von 5-FU, Capecitabine	EDTA

Tabelle 10: Nebenwirkungsrelevante Mutationsanalysen

Supportive Therapien (siehe KEM-Standard der systemischen Therapie)

- Osteonkologische 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
- 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 Apelisib-induzierten Stomatitis (SWISH-Studie).

8. Integrative Onkologie

Inhaltliche Ziele

- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- Verbesserung der Patientenzufriedenheit
- Förderung der Resilienz
- 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 Abteilung Senologie, dem Team der Abteilung Integrative Onkologie (Ärzte, Therapeuten, Mind-Body Medizin Therapeuten, Psychoonkologen), Pflege (naturheilkundlich geschult), Physiotherapeuten, Heilpädagogen und Diätassistenten

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/µL), Thrombozytopenie (< 20.000/µL), 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 Chemo- und Strahlentherapie sowie endokriner Therapie
- Stressbedingte Symptomatik (z.B. Schlafstörungen, Angst/Depression)
- 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
- Psychoonkologisches Gespräch
- Lavendelherzaufgabe, Fußbad mit Lavendelöl, Aurumlavandula Salbe®
- (Fuss-) Massage
- Musiktherapie

Bei Rückenschmerzen (z.B. durch forcierte Rückenlage) und postoperativen Schmerzen:

- (Ohr)-Akupunktur
- Nadelreizmatte
- Fangopackung, Bienenwachsauflage, Einreibungen mit Aconit Schmerzöl® (Eisenhut, Kampfer und Lavendel)
- Massagen (Fussmassage, Schröpfkopfmassage)
- Phytodolor® 3 x 30° (Eschenrinde, Zitterpappel, Goldrutenkraut)
- 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
- 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 Chemotherapie außer bei nachgewiesenem Mangel

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!)
- 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)
- Pektinreiche Kost (geriebener Apfel, Karottensuppe nach Moro, ...)
- 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 Mucositis zusätzlich: Fruchtfleischöl des Sanddorns, bei leichteren Beschwerden 3° bis 5° mit lauwarmem Wasser mischen und 3 bis 5x tägl. für Mundspülungen, bei starken Schmerzen bis zu 1 TL 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, ggf. lokale Kühlung statt Kompression
- 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
- Massagen
- Psychoonkologische Unterstützung
- Akupunktur
- Körperliches Training (s.o.)

Zur Verbesserung von Stimmungsschwankungen / Depression

- Körperliches Training (s.o.)
- Psychoonkologische Unterstützung
- Meditation, Entspannungstraining
- (Ohr)-Akupunktur
- Musiktherapie
- Massage
- 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
- 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
- Phytodolor® 3x30 Trpf. (Eschenrinde, Zitterpappel, Goldrutenkraut)
- 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!)
- 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:

- 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® (Wirksamkeit nicht bewiesen)
- 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
- Ggf. 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
- Alkohol (< 6 g/die)
- Antioxidantien/Nahrungsergänzungsmittel werden nicht empfohlen, außer in Mangel-situationen (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 geben werden und sie ggf. zu der auswärtigen Op begleiten 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:

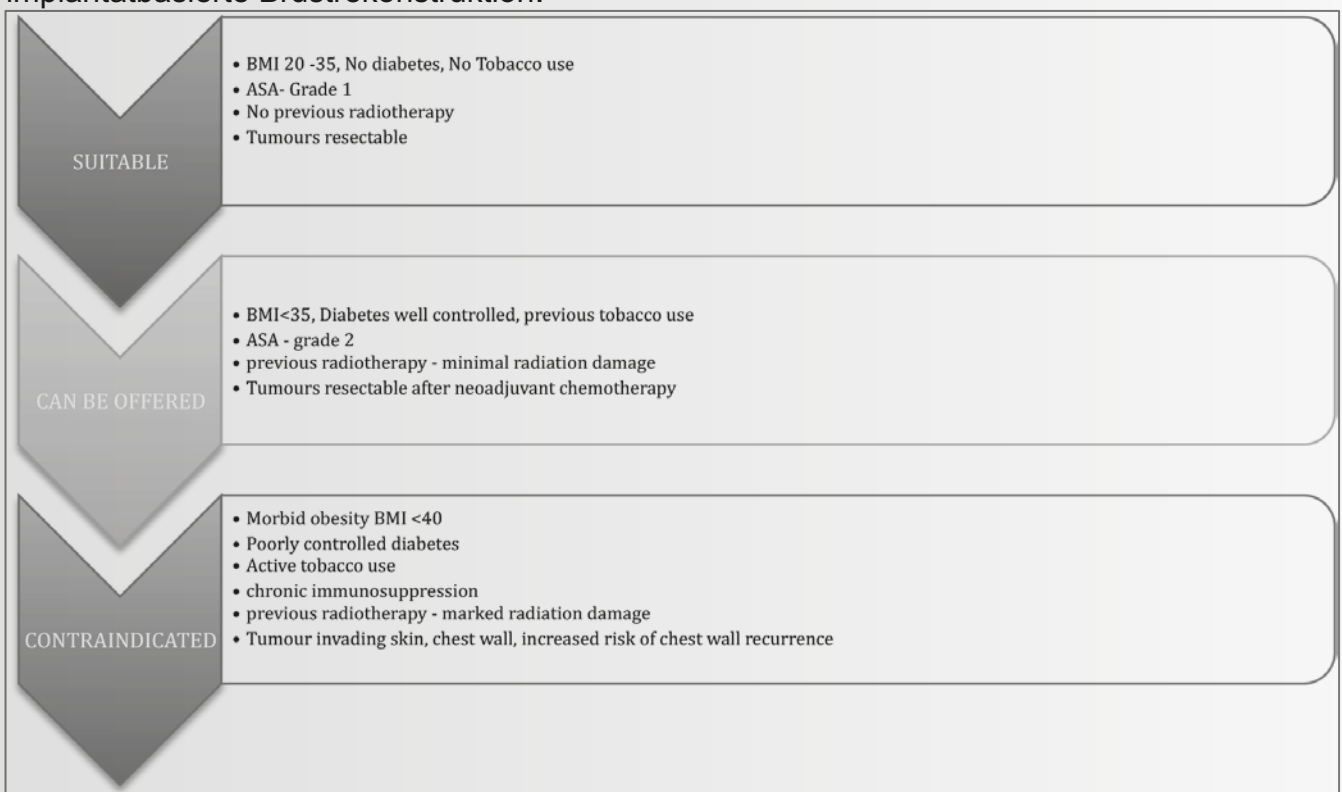
- **Immer gilt:**
 - Keine Verzögerung der adjuvanten Therapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie, Radiatio) durch Rekonstruktion

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)
- Tumorlageradaptierte 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 präpektorale 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 Implantateinlage oder aufwendige onko-plastische Brustrekonstruktion.
- Bei geplanter Radiatio und Wunsch der Pat. nach einer Implantatrekonstruktion kann ein Implantat der Expandereinlage vorgezogen werden. wichtig: bei Expandern a priori die Auswahl der optimalen Expandergröße zur Vermeidung einer persistierenden Faltenbildung infolge Unterfüllung, da diese zu cutanen Druckstellen führen können.
- Nach Implantateinlage: Verlängerte antibiotische Prophylaxe bis max. 24 Stunden (optional nach individueller Entscheidung auch länger)

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., Ecancermedalscience. 2019

Abbildung 8: Auswahlkriterien für die präpektorale Implantateinlage

9.2. Intervallrekonstruktion (frühestens 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 Kapselbildung, Implantatprotrusion bei implantatbasierter Rekonstruktion;
- autologer Gewebeersatz nach Radiatio erste Wahl

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, medical Needling, Laser- oder Kryotherapie) oder operativ mit nachfolgender zeitnaher Strahlentherapie (Kelloidosis - Beginn am Op Tag), Differenzialdiagnose zwischen hypertropher Narbenbildung und Keloidnarbe bedenken.
- MAK-Korrektur (Größe, Form, Lage, Pigmentierung)
- Von einem Ausgleich großer Volumendefekte bei noch erhaltenem Restdrüsegewebe mit autologen Techniken (DIEP, ms-Tram etc.) ist abzuraten

9.3. Plastische Rekonstruktion nach Mastektomie

- Immer: Beratung über mögliche Rekonstruktionsmaßnahmen, bereits vor der Mastektomie
- Sofortrekonstruktion erwägen
- Die Entscheidung zur Rekonstruktionsmethode (auto- und / oder heterologe Technik) sollte stets individuell angepasst an Patienten und Gesamt-Therapieplan getroffen werden
- ggf. Anpassung der Gegenseite im Intervall

9.3.1. Implantatbasierte Rekonstruktion der Brust

- sofortige / einzeitige Rekonstruktion bei skinsparing oder nipplesparing Mastektomie (SSM/NSM):
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 präpecturale Einlage zur Vermeidung einer Jumping Breast
- eher in Ausnahmen subpecturale Implantateinlage und untere Polabdeckung mit Netz oder Gwebematrix, ggfls. sekundär Etagenwechsel nach subpectoral bei sehr dünnem Hautmantel (Pinch Test < 1cm)

- 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 Kapsel-fibroserate 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 10):**

Vor implantatbasierter Rekonstruktion muss die Patientin über das Risiko der Entstehung eines implantatbasierten anaplastisches 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, Schwellung, tumoröse Raumforderung oder Asymmetrie nach Implantatrekonstruktion sowie axillärer LK-Vergrößerung sollte neben einer Infektion ein BIA-ALCL ausgeschlossen werden (Serumpunktat 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.
- Das Risiko der Entstehung eines ALCL variiert je nach Quelle. Bislang wurden in Deutschland insgesamt 37 Fälle bei jährlich 60.000 Implantatanwendungen gemeldet (Stand 22.07.22; BfArM), laut FDA Risiko 1:3000 bis 1:30000 (cave underreporting), aber eine retrospektive Analyse am Memorial Sloan Kettering NY/ Prof. Codeiro von 1993-2017 zeigte ein overall risk (OR) von 0,294 Fällen per 1000 person-years (1/443). 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 BI-ALCL. Medianes Patientenalter 58J.
- Die Pathogenese ist unbekannt, eine chron. Inflammation durch texturierte Implantatoberflächen oder Kontamination bei der Implantateinlage werden diskutiert (deshalb: Spülung der Implantatloge mit Antibiotika, Antiseptika, Handschuhwechsel, Benutzen der Einführhilfen bei Implantateinlage)
- Weitere Details siehe auch im Kapitel Nachsorge.



9.3.2. Autologe Eigengewebs-Rekonstruktion der Brust

Sollte wenn möglich nach der Radiatio erfolgen, um strahleninduzierte Weichteilretraktion und Vernarbungen des autologen Gewebes zu vermeiden, ggf. Implantateinlage als passageren Platzhalter zum Hauterhalt verwenden.

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 oder optimale Blutzuckereinstellung anstreben

- **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 Kapselbildung 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

- **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!)
- Qualifikation des Operateurs muss gewährleistet sein. Daher Notwendigkeit (Vorteil) eines interdisziplinären Teams (z.B. enge Kooperation mit plastischer Chirurgie, Anästhesie, OP-Team jederzeit verfügbar, ggf. intensivmedizinische Nachbetreuung, etc.)

- 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 zeitintensive Präparation
- 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: Ggfls. 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 Mammæe geeignet), Volumenkonstanz schwer voraussagbar wegen sek. Atrophie des Muskelanteils.
Hebedefekt hinterlässt Narbe im inneren Oberschenkel (Symmetrie-Operation oft notwendig, i.d.R. Liposuction)

9.3.3. 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 ggfls. Zusammenarbeit mit einen spezialisiertem professionellem Tätowierer anstreben



10. 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
- 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 Mammosonographie (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 invasivem Karzinom		alle 12 Monate bei invasivem Karzinom
Mammographie und ergänzend Mammosonographie	BET**	Beidseits: alle 12 Monate					
	Mastektomie	Kontralateral: alle 12 Monate					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					

* Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie

** nach BET: Erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio

Tabelle 10: Nachsorgeplan

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 Zweitmalignome 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)
- Herzschädigung, 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 10 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

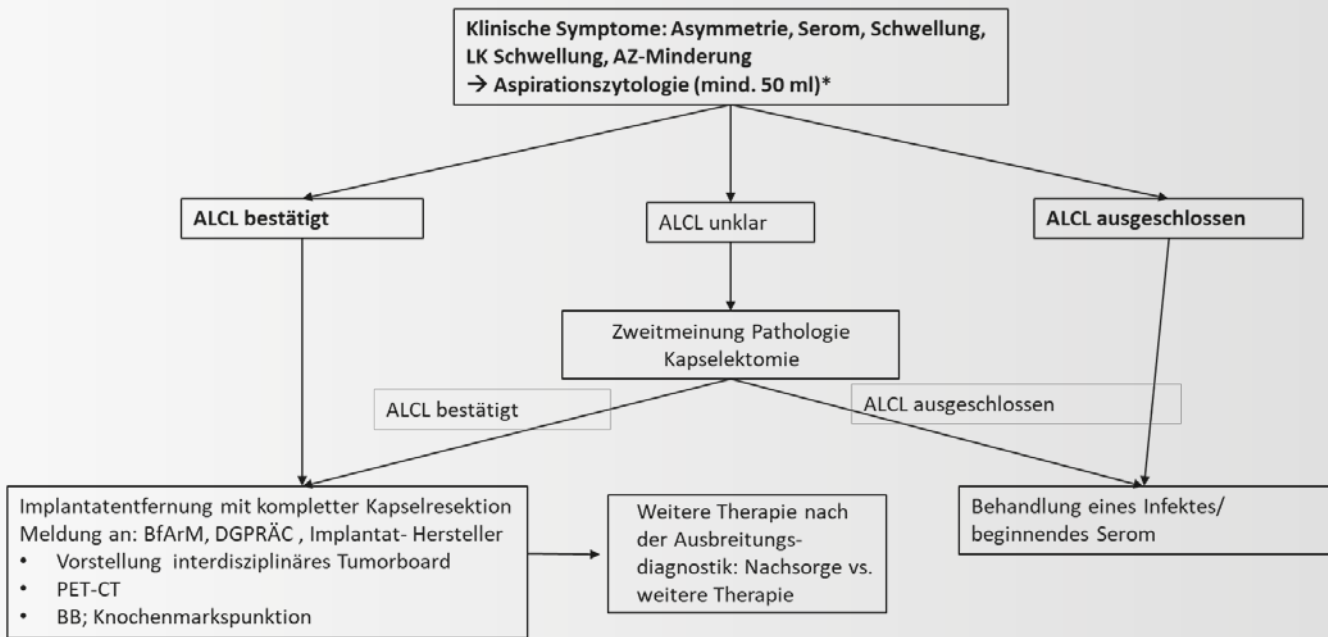


Abbildung 10: Algorithmus zur Nachsorge für Patientinnen mit einer implantatbasierten Brustrekonstruktion oder Augmentation.

Spezialisierte pathologische Aufarbeitung notwendig (u.a. CD30; ALK-Bestimmung).

Keine Sentinel-Node Biopsie, bei axillären Lymphomen keine Stanzbiopsie, sondern komplette Entfernung der betreffenden Lymphknoten

10.1. Nachsorge

s. 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 unter www.brustkrebsvorbeugen.de abrufbar.

Angaben zu ausgewählten Mutationen und deren Karzinomrisiko zur groben Orientierung:

Keimbahnmutation	Karzinom	Lebenszeitrisiko (%)	Anmerkung
BRCA 1	Mamma	65-85	kontralaterales Ca-Risiko 25-35% in 10 Jahren
	Ovar	40-45	
BRCA 2	Mamma	45-85	
	Ovar	10-27	
PALB 2	Mamma	50	Kontralaterales Ca-Risiko nicht bekannt
	Ovar	5	
RAD51C	Mamma	20-40	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	10-15	
RAD51D	Mamma	20-40	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	10-20	
ATM	Mamma	20-40	nicht erhöht zunehmende Evidenz für Assoziation mit erhöhtem Prostat-Ca Risiko
	Ovar	2-3	
MLH1	Endometrium	34-54	Lebenszeitrisiko von Frauen mit Lynch-Syndrom für Kolon-Ca bei 10-60% je nach Mutation
	Ovar	4-20	
MSH2	Endometrium	21-57	
	Ovar	8-38	
MSH6/EPCAM	Endometrium	16-49	
	Ovar	≤1-13	
PTEN	Endometrium	19-28	Cowden-Syndrom
	Mamma	bis 50	
	Schilddrüse	3-10	
BARD1	Mamma	20-30	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	Nicht erhöht	
BRIP1	Mamma	<20	Kontralaterales Ca-Risiko unbekannt
	Ovar	5-15	
CHEK2	Mamma	20-30	Lebenszeitrisiko für Prostatakarzinom Kolorektalkarzinom Pap. Schilddrüsenkarzinom Magenkarzinom Sarkom/Nierenzellkarzinom erhöht
	Ovar	Nicht erhöht	

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 (< 60. 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 gBRCA1/2-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 eine einjährige Olaparib-Erhaltungstherapie bei gBRCA1/2-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 Lebenszeitrisikos incl. Polygenic Risk Score).

Polygenic risk Score:

Zusätzlich zu monogenetischen Faktoren (wie einer pathogenen Mutation in einem der Risikogene (z.B. BRCA 1 oder BRCA“)) beeinflussen nicht genetische Faktoren (s. Kapitel Mammakarzinom) und polygenetische Faktoren das Erkrankungsrisiko. Bei letzterem, den sog. „SNPs“ (single nucleotide polymorphism) oder „SNVs“ (single nucleotid 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 in BRCA 1, BRCA 2 oder PALB2
- Nachweis einer pathogenen Variante in ATM oder CHEK2
- Heterozygotenrisikokalkulationen bei positiver Familienanamnese aber ohne Nachweis einer pathogenen Mutation

Beispiel klinische Relevanz einer PRS Analyse bei CHEK 2 Mutationsträgerinnen:

Brustkrebsrisiko	Chek2 Mutation		
		PRS besonders günstig	PRS besonders ungünstig
	Bis 50. LJ	< 2 %	> 11 %
Bis 80. LJ	< 13%	> 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 BRCA 1/2-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 33 003

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.onkoziert.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

incl. DCIS und Borderline

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 60. 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 Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*		3	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms 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 Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
			A
			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.

Version: 11. Januar 2022 (C)
Ärztammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

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 Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms 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 Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie			C
			0

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

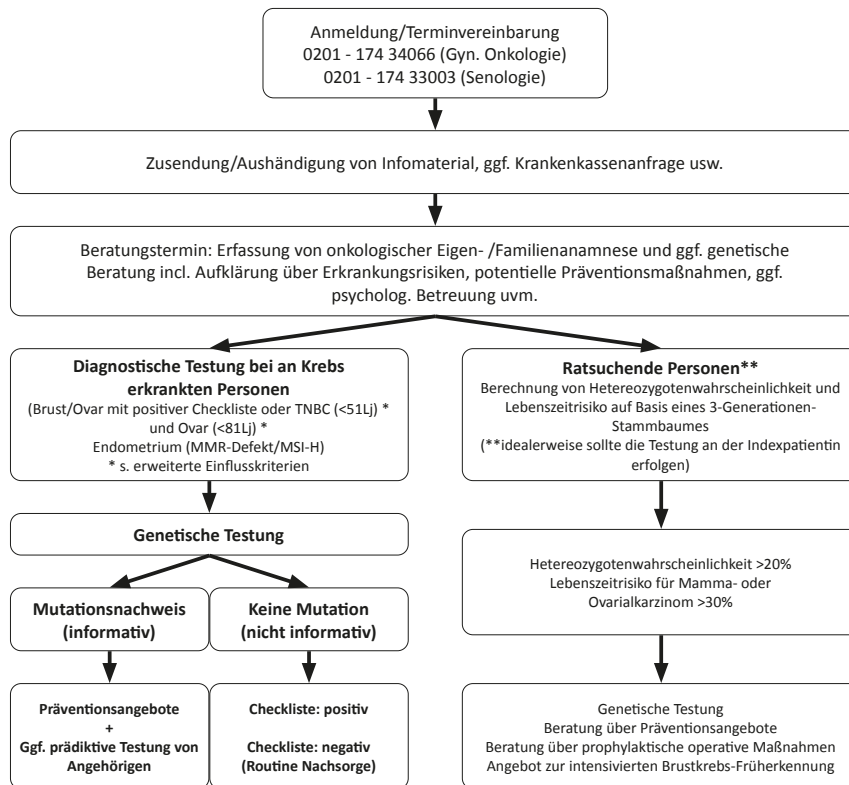
E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0

Bei Vorliegen eines dieser Einschlusskriterien liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei $>10\%$.



Ablauf der Beratung:



Primäre Prävention

Zielgruppe:

Frauen mit pathogener Mutation in den Genen *BRCA 1*, *BRCA 2*.

(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-familaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>

Grundsätzliches:

Bei Nachkommen von Mutationsträgerinnen in folgenden Risikogenen: *BRCA1/BRCA2/ATM/BRIP1/NBN/RAD51C/PALP2*, 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 und des MAK (Mamillen-Areola-Komplex) – 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 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 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 BRCA 1 Mutationsträgerinnen auch zu einem verbesserten Überleben im Vergleich zur intensivierten Früherkennung. Die kontralaterale prophylaktische Mastektomie bei bereits an Brustkrebs erkrankten BRCA -1/-2 Mutationsträgerinnen ist individuell zu diskutieren, es gibt auch hier bereits Hinweise auf einen Überlebensvorteil für sowohl BRCA 1, als auch BRCA 2 Mutationsträgerinnen. Bei neoadjuvanter Chemotherapie im Fast-Track, damit das Ergebnis der genetischen Testung vor der onkologisch indizierten, anstehenden Operation vorliegt. Die Indikation zur prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie sollte mangels nicht chirurgischer Präventionsmöglichkeiten auch erkrankten BRCA 1/2 Mutationsträgern empfohlen werden, bzw. mit metastasierten Patientinnen individuell diskutiert werden.

B) Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)

Datenlage zur Risikoreduktion (RR) für Mammakarzinom (einschließlich Rezidivrisiko bei bereits Erkrankten) controvers: 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

- Kann als „Intervall-OP“ vor definitiver bilateraler Oophorektomie angeboten werden, z.B. abgeschlossene Familienplanung, aber noch keine Bereitschaft Wechseljahre zu akzeptieren (falls Eingriff gewünscht, aber Familienplanung nicht abgeschlossen → Vorstellung zur reproduktionsmedizinischen Beratung)
- Wahrscheinlich nur Risikoreduktion von high grade-Karzinomen/STIC
- Kein Einfluss auf Brustkrebsrisiko im Vergleich zu BSO
- Vollständige histologische Aufarbeitung der Präparate gemäß dem FIM-SEE Protokoll
- **Ist keine gleichwertige Prophylaxe verglichen mit der kompletten BSO!**

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

Beginn ab dem 25. Lebensjahr (Lj.) oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsfall in der Familie (*in Abhängigkeit vom individuellen Risiko*)

monatlich:	Selbstuntersuchung der Brust
6-monatlich:	klinische Untersuchung der Mammæ (ab 25. Lj.) Mammasonographie (ab 25. Lj.) klinische Untersuchung der Ovarien (ab 25. Lj.)
jährlich:	Mammographie (ab 40. Lj.), Magnetresonanztomographie (MRT) (ab 25. Lj.)

Die Magnetresonanztomographie endet i.d.R. zwischen dem 50.- 55. Lj. oder bei Involution des Drüsenparenchyms (ACR I-II)

Anmeldung zur intensivierten Früherkennung in der Senologie:

Tel.: 0201 174 33 003

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-Syndrome“ (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 Möglichkeiten 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 Überlebens Vorteil**, 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)

Karzinom	Lebenszeitrisiko (%) bei Mutation			
	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
Kolon	46-61	33-52	10-44	8.7-20
Endometrium	34-54	21-57	16-49	13-26
Ovar	4-20	8-38	1-13	1.3-3
Harnableitendes System	2-7	4.4-12.8	0.7-5.5	>1-2.4
Magen	5-7	0.2-0.9	<1-7.9	*
Dünndarm	0,4-11	1.1-10	<1-4	0.1-0.3
Pankreas	6.2	0.5-1.6	1.4-1.6	<1-1.6
Biliärer Trakt	1.9-3.7	0.02-1.7	0.2- 1	0.2-1
Prostata	4.4-13.8	3.9-23.8	2.5-11.6	4.6-11.6
Hirntumor	0.7-1.7	2.5-7.7	0.8-1.8	0.6-1
sebazöse Hauttumoren und Keratoakanthome	42	44	0	

*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- assoziiertem Tumor* erkrankt
- Patientin und/oder Angehörige(r) mit FAP (familiärer adenomatöser Polyposis)

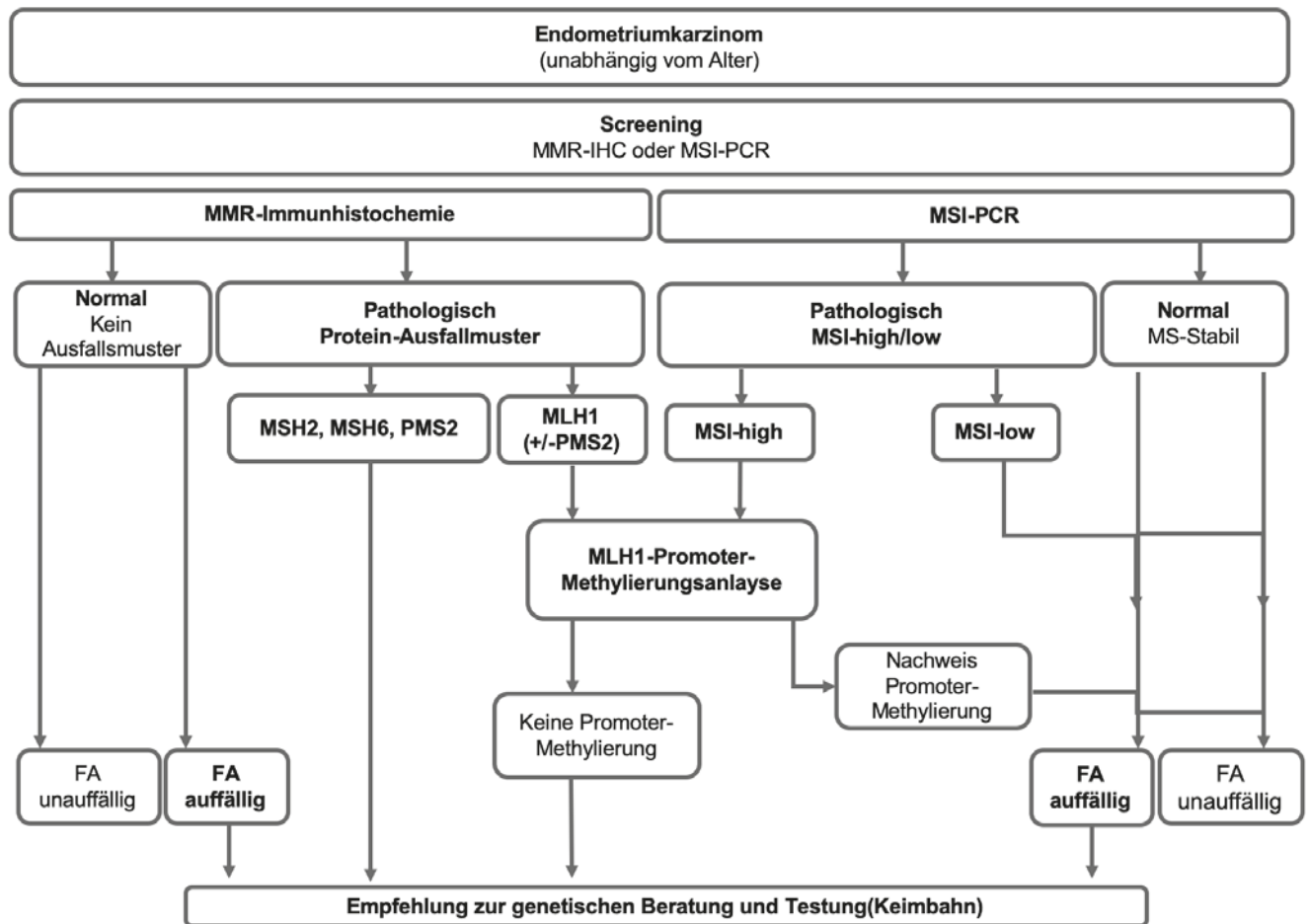
* (Kreberkrankung in Kolon, Dünndarm, Magen, Endometrium, Ovar, Pankreas, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)

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 2022)

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).

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 2022: Aus den begrenzten Daten lassen sich bisher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch- Syndrom-Patientinnen ableiten. Bei Mutationsträgerinnen sollte nach abgeschlossener Familienplanung die Durchführung einer prophylaktischen Hysterektomie und bilateralen Adnexektomie angeboten werden



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 Peritonealkazinose
 - Sarkopenie
 - Fatigue
 - Schmerzen
 - Angst / Depression

Therapie

Angesichts der hohen Prävalenz gilt: Prophylaxe vor Therapie!

- Osmolaxantien (*initial deutlich später)
 - Lactulose (z.B. Bifiteral®) Wirkeintritt 8-24 h*, blähend
 - Macrogol (z.B. Movicol®) Wirkeintritt 8-24 h*, keine Elektrolytverschiebung
- 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 Obstipation

Probleme: 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.

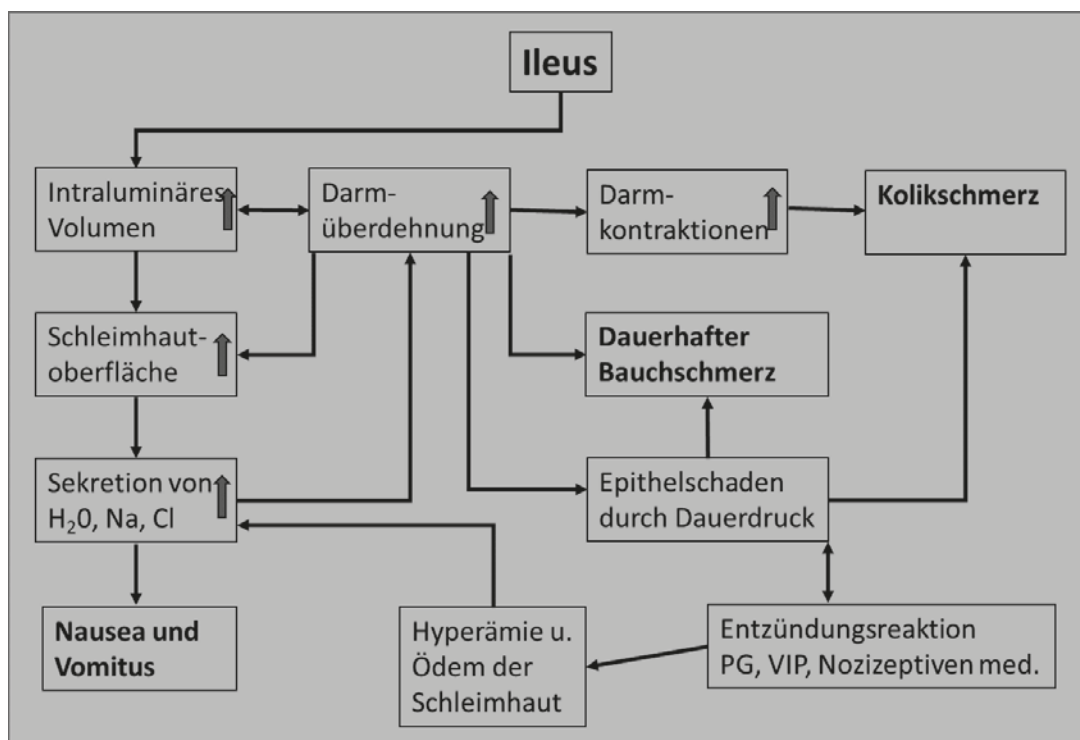
Prävalenz

- 3% aller onkologischen Patienten
- 10-28 % Kolon-Karzinom
- 20-50 % Ovarial-Karzinom

Ursachen

Ursachen und pathogenetische Faktoren der gastrointestinalen Obstruktion
<ul style="list-style-type: none"> • 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 potentiell 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 Aktusituation: 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)

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 05 mg)

Dimenhydrinat; cave: anticholinerge und muscarinerge Wirkung, hebt prokinetische Wirkung von MCP auf.

5) Schmerztherapie

- Novaminsulfon (auch spasmolytisch jedoch nicht motilitätshemmend wirksam)
- Opiode

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



Method	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-breiiiger 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 breiiiger /flüssiger Kost möglich, allerdings ist eine vollkalorischer Ersatz nicht möglich (bedingt durch die Notwendigkeit einer Flüssigkeitsrestriktion, denn nach Anlage einer PEG-Sonde sollte der Einsatz von Octreotid beendet werden)
Weitere Risiken: Infektionen, Verlegung, Leckage bei Aszite

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	Antiobstruktive Therapie, Kortikosteroide
Hamäoptysen	Antifibrinolytika, Bronchoskopische oder operative Intervention (Stent, Laser, Argon-Beamer), Radiatio
Pulmonale Stauung	Diuretika andere adäquate, medikamentöse Therapien
Perikarderguss	Perikardpunktion, Perikardiodese
Obere Einflusstauung	Kortikosteroide, Bestrahlung, Cava-Stent, Antikoagulantien

Pharmakologische symptomatische Therapie

Opioide

Für Opioide 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. oder 0.2 - 0.4 mg 4 stdl. i.v./s.c.

Vorgehen beim opioidgewohnten Patienten (bestehender Basisopioidtherapie)

Startdosis ist die Basisopioiddosis + 1/6 der Tagesdosis

Bei Luftnotattacken

Versuch mit transmukosalen 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:

Niedrige Risikogruppe: Basismaßnahmen

Mittlere Risikogruppe: Basismaßnahmen + medikamentöse Prophylaxe

Hohe Risikogruppe: 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 Portsyst. m.
- Sollten individuelle Risiken vorliegen (u. a. Mobilitätseinschränkung, Z. n. TVT, LE, 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

Bei Tumorpatienten soll jeder Verdacht auf Venenthrombose soweit abgeklärt werden, dass eine der Krankheitssituation angemessene therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. Die Diagnostik soll primär mithilfe der Sonographie erfolgen.

6.3. Therapie der (Tiefen Beinvenen-) Thrombose (TVT) bei Tumorpatientinnen

Vorgehen bei Nachweis einer TVT:

- Initialtherapie mit NMH für mind. 5-10 Tagen in therapeutischer Dosierung
- Fortsetzung der Antikoagulation für mindestens 6 Monate, hierfür sind NMH, Edoxaban oder Rivaroxaban bevorzugt gegenüber Vitamin K-Antagonisten
- bei Vorliegen einer gleichzeitigen Thrombozytopenie:
 - $> 50.000/\mu\text{l}$ → therapeutische Antikoagulation fortsetzen
 - $< 50.000/\mu\text{l}$ → Dosis reduzieren, ggf. auch aussetzen
- bei Vorliegen eines Thromboserezidivs trotz therapeutischer Dosis von NMH: Erhöhung der Dosis um 20-25%
- 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. 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 Gewebeplasminogenaktivator oder 10.000 IE Urokinase)



7. 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 50 Jahren mit einem erhöhten Herpes-zoster-Risiko unabhängig von einer Splenektomie)
- Vorgehen bei nicht vorgeimpften Patienten:
 - Pneumokokken
 - Sequenzielle Impfung mit PCV 13 (Prevenar13[®]), gefolgt von PPSV 23 (Pneumovax[®] 23) zur Boosterung nach 6-12 Monaten (Mindestabstand 2 Monate)
 - Wiederholungsimpfung nach 6 Jahren mit PPSV 23 (Pneumovax[®] 23)
 - 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 10 (Synflorix[®]) oder PCV 13 (Prevenar13[®]) → nur PPSV 23 (Pneumovax[®] 23) impfen, frühestens 2 Monate nach PCV 10 bzw. 13-Impfung, Abstand von 6-12 Monaten günstiger
 - Vorimpfung mit PPSV 23 (Pneumovax[®] 23) → PCV 13 (Prevenar13[®]) frühestens nach 1 Jahr danach
 - Vorimpfung mit PCV 7 → sequenzielle 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)



8. Nachsorgebogen Mammakarzinom

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
_____	_____	_____
Letzter Kontakt (Datum): _____		
Tumor- /Überlebensstatus:		
<input type="checkbox"/> Pat. lebt, kein Rezidiv		
<input type="checkbox"/> Pat. lebt, Rezidiv/Progress (Lokal/Regionär/Fernmetastasen) wenn ja:		
<input type="checkbox"/> Fernmetastasierung (FM)	→ Datum: _____	
Falls FM Lokalisation:	<input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> Lunge	<input type="checkbox"/> Haut
	<input type="checkbox"/> Knochen	<input type="checkbox"/> Sonstige _____
	<input type="checkbox"/> Lymphknoten außer axillär, infra- oder supraclaviculär	
<input type="checkbox"/> Lokalrezidiv (Brust)	→ Datum: _____ →	<input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts
<input type="checkbox"/> Regionäres Rezidiv (axillär, infra- oder supraclaviculär)	Datum: _____	
<input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts		
<input type="checkbox"/> Zweitkarzinom (Brust) kontralateral	Datum: _____	
<input type="checkbox"/> verstorben	Datum Tod: _____	Grund _____
Antihormonelle Therapie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Beendet _____	<input type="checkbox"/> Tamoxifen <input type="checkbox"/> Letrozol <input type="checkbox"/> Anastrozol <input type="checkbox"/> Exemestan <input type="checkbox"/> GnRH-Analogen <input type="checkbox"/> Ovariectomie
Bisphosphonate/ Denosumab	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	
Wurde im letzten Jahr eine weitere Therapie aufgrund eines Rezidivs außerhalb der KEM durchgeführt? _____		
Morbiditätserhebung:	<input type="checkbox"/> Lymphödem <input type="checkbox"/> ohne <input type="checkbox"/> mit Einschränkung im Alltag	
Sonstige _____		

9. 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 Klinikum Essen Mitte)

Behandelnde Klinik/ Praxis: _____

Therapeutische Maßnahmen:

Chemotherapie

Datum: von: _____

bis: _____

operative Intervention

am: _____

Strahlentherapie

Datum: von: _____ bis: _____

Morbidityserhebung

Wundheilungsstörung postoperativ

Hernie: wenn ja: Datum der Diagnoserstellung: _____
Therapie OP konservativ

Lymphzyste: wenn ja: ohne mit Einschränkung im Alltagsleben
Lokalisation: Becken 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: Lokalisation: _____
wenn ja: ohne mit opiathaltiger Schmerztherapie

Chronische Diarrhoe Stuhlfrequenz: _____

Harninkontinenz

Stuhlinkontinenz

Fistelbildung

Sonstige: _____



10. Essener Nachsorgekonzept

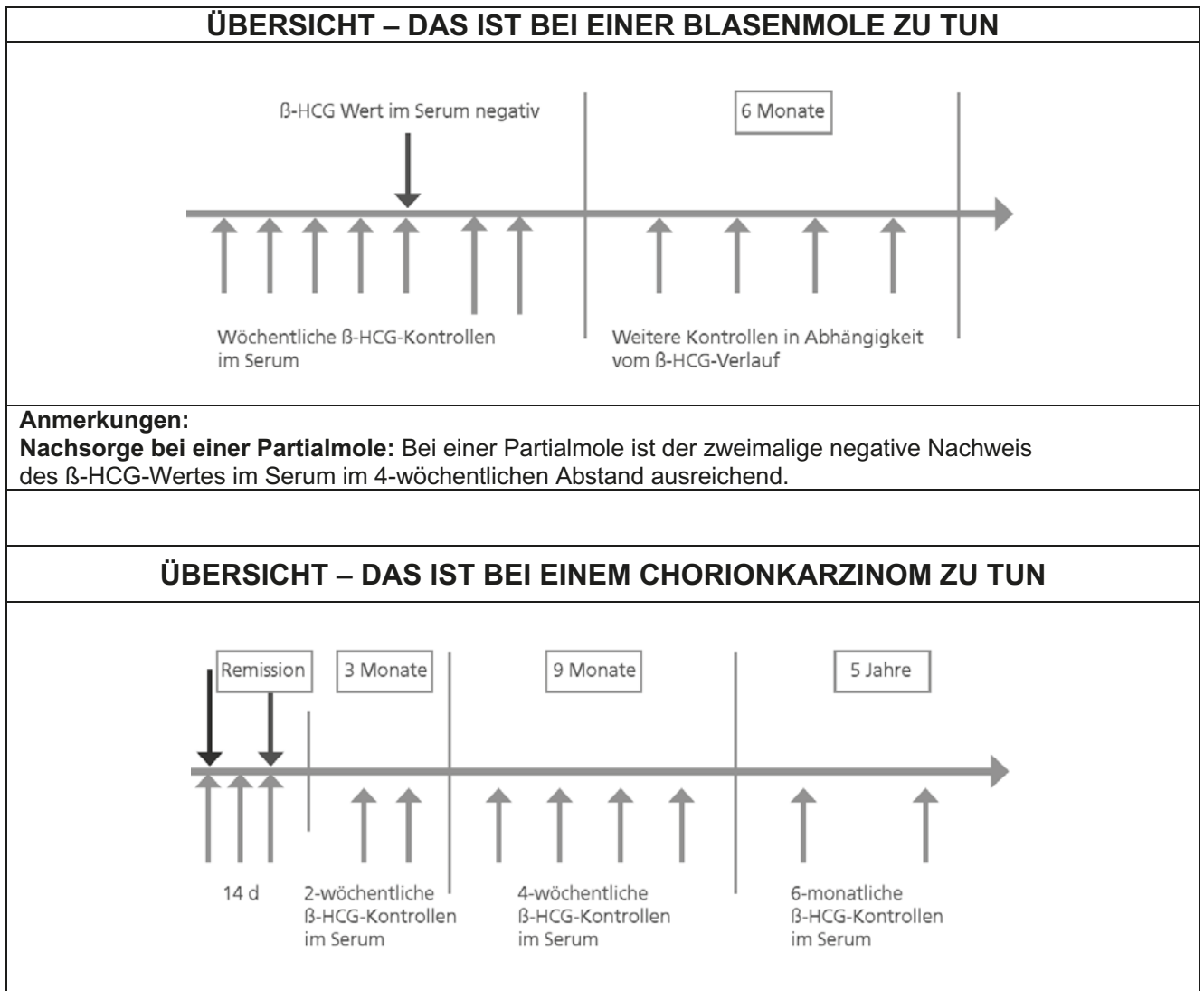
Mammakarzinom

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		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					
		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 (platteneithelialen 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



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 – 174 003	ambulanz-sea1@kem-med.com senologie@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. Comfere

Tel.: 0201 – 174 33 001

senologie@kem-med.com

Sekretariat

Fr. K. Bismarck, Fr. D. Noll

Tel. 0201-174 33 091 /33 071

senologie@kem-med.com

Ärzte-Team

Hr. Prof. Dr. med. S. Kümmel

Direktor der Klinik

s.kuettel@kem-med.com

Fr. PD Dr. med. M. Reinisch

OÄ, stellv. Klinikdirektorin

m.reinisch@kem-med.com

Prof. Dr. med. B. Behr

Leitender Arzt, plastisch-rekonstruktive Chirurgie

b.behr@kem-med.com

Hr. Dr. med. V. Dreesmann (Ltd. OA)

Hr. Dr. med. H. Rotthaus (OA)

Fr. Dr. med. C. Dittmer-Grabowski (OÄ)

Fr. R. Skoblinow (OÄ)

Fr. Dr. med. A. Kümmel (OÄ)

Fr. H. Harrach (OÄ)

Fr. Dr. med. O. Chiari (OÄ)

Fr. S. Bruzas (OÄ)

Fr. E. Cremer (FOÄ)

Fr. J. Spönlein (OÄ)

Fr. Dr. med. A. Vesper (OÄ)

Fr. Dr. med. M-R. Stylopoulou (OÄ)

Hr. Dr. med. V. Bluni (FA)

Fr. Dr. C. Freimuth (FÄ)

Fr. Dr. med. A. Bertsch (FÄ)

Fr. Dr. med. A. Fischer (FÄ)

Fr. Dr. med. J. Moser (FÄ)

Fr. K. Dyck (FÄ)

Hr. P. Panidis (FA)

Fr. J. Frindte (FÄ)

Fr. H. de Mulder (FÄ)

v.dreesmann@kem-med.com

h.rotthaus@kem-med.com

c.dittmer-grabowski@kem-med.com

r.skoblinow@kem-med.com

a.kuettel@kem-med.com

h.harrach@kem-med.com

o.chiari@kem-med.com

s.bruzas@kem-med.com

e.cremer@kem-med.com

j.spoenlein@kem-med.com

a.vesper@kem-med.com

m.stylopoulou@kem-med.com

v.bluni@kem-med.com

c.freimuth@kem-med.com

a.bertsch@kem-med.com

al.fischer@kem-med.com

j.moser@kem-med.com

k.dyck@kem-med.com

p.panidis@kem-med.com

j.frindte@kem-med.com

h.demulder@kem-med.com

Fr. Dr. med. E. Trapp (FÄ)
Fr. Dr. med. A. Rüländ (FÄ)
Fr. A. Rohland (AÄ)

e.trapp@kem-med.com
a.rueland@kem-med.com
a.rohland@kem-med.com

Senologie-Pflege-Team

Fr. S. Hebel
(Leitung Station Folkwang, Privat/Wahlleistungsbereich)
Hr. T. Brunswig (Leitung: Station SE1)

Tel: 0201 – 174 43201
s.hebel@kem-med.com
Tel.: 0201 – 174 24 201/ 211
t.brunswig@kem-med.com

Leitung senologische Ambulanz

Fr. A. Horst
Fr. J. Voitel / Fr. Sudikatus

Tel.: 0201 – 174 33 003
ambulanz-sea1@kem-med.com

Breast Care Nurse

Fr. S. Kuhlmann
Fr. M. Sosna
Fr. I. Faber
Fr. J. Mollenhauer

Tel.: 0201 – 174 33 033
s.kuhlmann@kem-med.com
m.sosna@kem-med.com
i.faber@kem-med.com
j.mollenhauer@kem-med.com

Case Management

Fr. A. Slupski, Hr. A. Balbekin
Fr. I. Radek-Lubanski, Fr. G. Rautenstrauch
Fr. K. Breitenstein-Häring, Fr. E. Fuhrmann

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/ 007
d.schindowski@kem-med.com

Fr. N. Heinki
Fr. Dr. rer. nat. T. Völker
Hr. O. Halfmann
Fr. S. Peter
Fr. V. Müller
Fr. M. Vosslick
Fr. A. Engel
Fr. S. Riefers

n.heinki@kem-med.com
t.voelker@kem-med.com
o.halfmann@kem-med.com
s.peter@kem-med.com
v.mueller@kem-med.com
m.vosslick@kem-med.com
a.engel@kem-med.com
s.riefers@kem-med.com

Homepage:

www.kem-med.com/kompetenz-in-kliniken/fachkliniken/senologie-brustzentrum/



Ambulanz für systematische Therapie (ZAT)

Im Frauenkrebszentrum:

Tel.: 0201 – 174 34 521

Frau J. Spönlein (OÄ)

j.spoenlein@kem-med.com

Fr. Dr. med. J. Welz (OÄ)

j.welz@kem-med.com

Hr. PD Dr. med. F. Heitz (OA)

f.heitz@kem-med.com

Team der Naturheilkunde und Integrativen Onkologie

Hotline für Anmeldung zu naturheilkundlichen Sprechstunden:

Tel.: 0201 – 174 25 536

Fax: 0201 – 174 25 540

Hr. Dr. med. M. Werner (Direktor der Klinik)

m.werner@kem-med.com

Sekretariat: Ann-Kathrin Knappmeier

a.knappmeier@kem-med.com

Tel.: 0201 – 174 25 001

OÄ Fr. Dr. med. P. Voiß (Leitung)

p.voiss@kem-med.com

(FÄ f. Innere Medizin, Ärztin für Naturheilverfahren)

OÄ Fr. D. Sprengnetter (Leitung)

d.sprengnetter@kem-med.com

(FÄ f. Gynäkologie, Ärztin für Naturheilverfahren)

Fr. Dr. rer. medic. A. Paul

a.paul@kem-med.com

(Leitung Mind-Body-Medizin)

Psychoonkologie im Brustzentrum:

Fr. Dr. S. Kohaus, Fr. U. Bange

Wissenschafts-Team Naturheilkunde:

Fr. H. Haller, Fr. S. Lange,

Fr. Dr. phil. P. Klose,

Fr. M. Höxtermann

Fr. Dr. med. P. Voiß

Team der Palliativmedizin

Hotline für Anmeldung zu palliativmedizinischen Sprechstunden:

Tel.: 0201 – 174 24 351

Fax: 0201 – 174 25 350

Hr. Dr. W. Niesert, Direktor der Klinik
Sekretariat: Frau Bugla

w.niesert@kem-med.com

Tel: 0201-174 24 302

Fr. OÄ A. Dickmann
Fr. OÄ M. Voswinkel
Hr. OA Dr. M. Dreyhaupt
Fr. OÄ Dr. E Reumkens

a.dickmann@kem-med.com

m.voswinkel@kem-med.com

m.dreyhaupt@kem-med.com

e.reumkens@kem-med.com

Netzwerk Palliativmedizin Essen

www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de

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 Angelika Backhaus-Lubs, Frau Köhler	Tel.: 0201 – 174 34 003
gynaekologie@kem-med.com	
PD Dr. Beyhan Ataseven (Ltd Oberärztin)	b.ataseven@kem-med.com
PD Dr. Florian Heitz, OA	f.heizt@kem-med.com
Dr. Mareike Bommert, OÄ	m.bommert@kem-med.com
Prof. Dr. Nicole Concin, OÄ	n.concin@kem-med.com
Dr. Malak Moubarak	m.moubarak@kem-med.com
Dr. Stephanie Schneider, OÄ	st.schneider@kem-med.com
Dr. Justine Speth, OÄ	j.speth@kem-med.com
Hr. Vasileos Vrentas, OA	v.vrentas@kem-med.com
Dr. Julia Welz, OÄ	j.welz@kem-med.com
Dr. S. Ehmman (FOÄ)	s.ehmann@kem-med.com

S. Kaiser (FA), K. Karabeg (FA), E. Schnura (FÄ), Dr. med. univ.
I. Tsibulak (FÄ), Dr. K. Zdanyte (FÄ), A. Alsammak, B. Baran,
L. Bennefeldt, I. Kaiser, K. Kobiela-Wieferich, N. Majidova, S.
Mammadova, A. Strojna, T. Thomas, Dr. T. Westermann, V. Willeke

Pflege Team:

Station GY-ON 1	Tel.: 0201 – 174 34 101
Larissa Dresenkamp (Leitung GY-ON1)	Fax: 0201 – 174 34 100
Station Folkwang (Wahlleistungen)	Tel.: 0201 – 174 43 201
Sandra Hebel (Leitung Folkwang),	Fax: 0201 – 174 43 200

Ambulanz Team: Sabine Helmes (Leitung)

Pelvic Care Nurse (spezielle gynäko-onkologische Pflege):
G. Gebers, K. Nehr Korn, J. Podkowinski **Tel.: 0201 – 174 34 116**
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

Psycho-Onkologie in der Gynäko-Onkologie

A. Sonneborn	Tel.: 0201 – 174 34 028
a.sonneborn@kem-med.com	
Dr. E. Wangemann	Tel.: 0201 – 174 24 381
e.wangemann@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



Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Hotline: 0201 174 34444

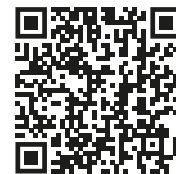


Senologie/Brustzentrum Hotline: 0201 174 33003

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage:
www.kliniken-essen-mitte.de



Immer und überall dabei.
Laden Sie sich jetzt unsere neue App
mit allen Inhalten der Therapie- und
Chemostandards kostenlos herunter.



KLINIKEN ESSEN-MITTE

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie:

Sekretariat Prof. Dr. med. Philipp Harter

Tel.: 0201 174 - 34001

E-Mail: gynaekologie@kem-med.com

Klinik für Senologie/Brustzentrum:

Sekretariat Prof. Dr. med. S. Kümmel

Tel.: 0201 174 - 33001

E-Mail: brustzentrum@kem-med.com

Henricistraße 92

45136 Essen

www.kliniken-essen-mitte.de

Der Druck dieser Broschüre wurde ermöglicht
durch das Sponsoring der Firmen:

AstraZeneca 

 MSD

 gsk

 Seagen®