

Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Senologie zur Nachsorge nach Mammakarzinom

Autoren: Michael Stierer¹, Rupert Bartsch²,

1 PK Döbling, Brustzentrum Wien, 2 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Klinische Abteilung für Onkologie

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung einer systemischen Therapie nach erfolgter Lokaltherapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. (1) Im Gegensatz dazu konnte bis jetzt aber nicht schlüssig bewiesen werden, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn zum Zeitpunkt des Auftretens asymptomatischer Metastasen die Überlebenszeit signifikant verlängert. (2, 3) Lediglich die frühzeitige Entdeckung eines Lokalrezidivs sowie eines kontralateralen Karzinoms führt zur Prognoseverbesserung, sodass aus dieser Sicht eine obligate apparative Nachsorge bis auf die Mammographie und den Brustultraschall nicht notwendig erscheinen beziehungsweise nicht generell empfohlen werden kann (4).

Das Ziel der Nachsorge liegt daher neben der Früherkennung lokoregionärer Rezidive sowie kontralateraler Mammakarzinome auf dem Management möglicher Therapienebenwirkungen und Toxizitäten der Adjuvanttherapie, der psychosozialen Rehabilitation sowie der symptomorientierten Suche nach Fernmetastasen. Ein weiterer Aspekt ist die Überprüfung der Compliance im Hinblick auf die adjuvante endokrine Therapie. Patientinnen sollten zu moderater körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts bei erhöhtem BMI motiviert werden. Bei entsprechender Risikokonstellation sollte eine genetische Beratung erfolgen. Wegen möglicher Spätmetastasierung ist ein mindestens 15 Jahre umfassender, in der Regel aber lebenslanger Zeitraum anzustreben (3).

Die risikoadaptierte Behandlung des Mammakarzinoms hat sich in der Praxis über weite Strecken durchgesetzt. Es erscheint deshalb in Analogie auch zulässig, die Nachsorge entsprechend risikoadaptiert patientenbezogen und subtyp-stratifiziert durchzuführen. Das bedeutet, dass die Nachsorge der Gruppe der Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko apparativ intensiver gestaltet werden könnte, obwohl für dieses Vorgehen derzeit ein wissenschaftlich gesicherter Beweis noch aussteht. (5)

Dazu gehören alle Patientinnen der Hochrisikogruppen nach der Definition der jeweils gültigen St. Gallen Konsensus Risikokriterien (6, 7, 8). Bei der Nachsorge multimorbider bzw. besonders alter Patientinnen sollten Vor- und Nachteile einer regelmäßigen Nachkontrolle sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Andererseits ist für Patientinnen mit einer BRCA1/2 Mutation eine jährliche MR-Mammographie obligat. Das kann auch bei Patientinnen unter 50 Jahren mit dichter Brust (ACR C/D) im Einzelfall erwogen werden.

I. Nichtapparative, klinische Tumornachsorge

Inhalt	Intervalle	Bemerkungen
Ärztliches, onkologisches Nachsorgegespräch (Patienten- und symptomorientierte, tumorspezifische Anamnese *	Jahr 1 – 3 alle 3 – 6 Monate Jahr 4 + 5 alle 6 – 12 Monate Ab Jahr 6 alle 12 Monate	Hohe Relevanz (mindestens 80 % der Rezidive/Metastasen führen zu klinischer Symptomatik (9) Individuelle Adaptation der Nachsorgeintervalle je nach Risikokonstellation

Systematische Erfassung von Nebenwirkungen der Tumortherapie **	Lebenslang	Im Bereich der Strahlentherapie gesetzlich verpflichtend
Klinische Inspektion und Palpation beider Brüste inkl. der Lymphabflusswege bzw. der Thoraxwand	Bei jeder Nachsorge-Kontrolle	Erfassung eines lokoregionären Rezidivs und kontralateralen Karzinoms
Problem der Gewichtszunahme	-	Ernährungsberatung, Lebensstilberatung Patientinnen sollten zu moderater körperlicher Aktivität und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) motiviert werden.
Spezielle Probleme wie Angststörungen, psychische Irritationen	-	Psychologische Betreuung, Psychopharmaka

modifiziert nach (10).

* Insbesondere Beachtung von Arm- und Knochenschmerzen, Armschwellung; lokale Narbenverhältnisse, Rötungen/Knotenbildung; Oberbauchbeschwerden, Atemnot, Husten, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Reduktion der Leistungsfähigkeit, anhaltende Kopfschmerzen, Schwindel, anhaltende Übelkeit/Erbrechen, Ikterus

** vor allem Abduktionshemmung des Arms, strahlentherapiebedingte Hautveränderungen und –fibrosen, Osteoporose, Gelenksbeschwerden (Aromatasehemmertherapie), Fatigue, klimakterische Beschwerden, kardiale Beschwerden, Gedächtnisstörungen, sekundäre Leukämien, Neurotoxizität

Eine Selbstuntersuchung der Brüste sollte trotz widersprüchlicher Literaturergebnisse monatlich erfolgen (11)

II. Spezielle und apparative Tumornachsorge bei Tumorpatientinnen mit geringem und intermediärem Rezidivrisiko nach den jeweils gültigen St. Gallen Konsensus Risikokriterien

Inhalt	Intervalle	Bemerkungen
Mammographie und Mammasonographie	1 x jährlich	Hohe Relevanz, da Überleben verbessert, wenn Lokalrezidiv bzw. kontralaterales Karzinom durch „Nachsorge-Screening“ und nicht erst durch klinische Manifestation entdeckt wird. (4)
Sonographie der Axilla (außer bei Silikonprothese >MRT!)		bei positiver Sonographie – Biopsie, bei Unklarheit oder Biopsieunmöglichkeit Abklärung mit PET-CT, falls vorhanden
Sonographie Thoraxwand		bei klinischem Verdacht auf Lokalrezidiv nach Mastektomie
MRT der Brust		Bei Verdacht auf Lokalrezidiv nach Brusterhaltung

		(Differentialdiagnose zur Narbe) bei Silikonprothese jährlich
Gynäkologische Untersuchung	1 x jährlich	Beachtung von Blutungsanomalien und/oder Unterbauchschmerzen, vaginaler Ultraschall bei klinischer Auffälligkeit, Beratung zu Partnerschaft, Sexualität, Fertilitäts-erhaltung und Empfängnisverhütung. Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Bei chemotherapieinduzierter Menopause ist von einer Hormonersatztherapie abzuraten.
Knochendichte	Bei reduzierter Knochendichte alle 24 Monate, bzw. risikoadaptiert	Bei Aromatasehemmertherapie, bei chemotherapieinduzierter frühzeitiger Menopause
Cross-laps	Intermittierend (optional)	Bei Aromatasehemmertherapie Optional, nicht in der Routine etabliert
Lipide	Basisbestimmung nach 3 Monaten, dann je nach Klinik und coronarer Risikosituation	Bei Aromatasehemmertherapie
CT Abdomen/Thorax		Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv/Metastase
MRT alternativ		bei Verdacht auf Lebermetastasen
Knochenszintigraphie *	-	Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv/Metastase
PET-CT, Ganzkörper MRT **		
CA 15/3 und CEA	-	Nur bei klinischem Verdacht auf Tumorrezidiv/Progression indiziert

modifiziert nach (10)

* bei Verdacht auf Metastasierung MRT

** bei Verfügbarkeit primär statt Knochenszintigramm

III. Spezielle und apparative Tumornachsorge bei Tumorpatientinnen mit hohem Rezidivrisiko nach den jeweils gültigen St. Gallen Konsensus Risikokriterien

Inhalt	Intervalle	Bemerkungen
Mammographie und Mammosonographie	1 x jährlich	Hohe Relevanz, da Überleben verbessert, wenn Lokalrezidiv bzw. kontralaterales Karzinom durch „Nachsorge-Screening“ und nicht erst durch klinische Manifestation entdeckt wird. (4)
Sonographie der Axilla (außer bei BRCA- Konstellation > MRT!)		bei Verdacht auf axilläres Rezidiv falls Sonographie positiv – Biopsie; bei Unklarheit oder Biopsieunmöglichkeit Abklärung mit PET-CT falls verfügbar
Sonographie Thoraxwand		bei klinischem Verdacht auf Lokalrezidiv nach Mastektomie

MRT der Brust	1x jährlich	Bei Verdacht auf Lokalrezidiv nach Brusterhaltung (Differentialdiagnose zur Narbe) bei Silikonprothese jährlich, bei BRCA 1, 2 Konstellation, sowie nach Mantelfeldbestrahlung des Thorax. (13)
Gynäkologische Untersuchung	1 x jährlich	Beachtung von Blutungsanomalien und/oder Unterbauchschmerzen, vaginaler Ultraschall bei klinischer Auffälligkeit, Beratung zu Partnerschaft, Sexualität, Fertilitäts-erhaltung und Empfängnisverhütung. Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Von einer Hormonersatztherapie bei frühzeitiger Menopause ist abzuraten.
Gynäkologische Untersuchung	1 x jährlich	
CT Abdomen/Thorax* alternativ Sonographie Abdomen und Thoraxröntgen	Innerhalb der ersten 3 Jahre nach individueller Aufklärung und Risikoabwägung möglich	Auf Grund der derzeitigen Datenlage keine gültige Empfehlung zur routinemäßigen Nachsorge mit CT möglich. Für und Wider sollten mit der Patientin individuell besprochen werden. Ein vollständiger Verzicht auf Bildgebung in der Nachsorge ist ebenso vertretbar..
Knochendichte	Bei reduzierter Knochendichte alle 24 Monate, bzw. risikoadaptiert	Bei Aromatasehemmertherapie bei chemotherapieindizierter frühzeitiger Menopause
Cross-laps	Intermittierend (optional)	Bei Aromatasehemmertherapie Optional nicht in der Routine etabliert
Lipide	Basisbestimmung nach 3 Monaten, dann je nach Klinik und coronaren Risikofaktoren	Bei Aromatasehemmertherapie
Knochenszintigraphie **	-	Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und Metastasen
PET-CT, Ganzkörper-MRT*** Herzecho	3-monatlich (1 Jahr) nachher je nach klinischer Notwendigkeit	Bei Herceptintherapie

modifiziert nach (10)

***Durch wiederholte CT Untersuchungen besteht nach mehr als 15 Jahren ein geringes, aber messbares Risiko für das Auftreten von Sekundärkarzinomen**

**Bei Verdacht auf Metastasierung MRT

*** Bei Verfügbarkeit primär statt Knochenszintigramm

Die Computertomographie-Untersuchung des Thorax hat sich als deutlich sensitiver als das Thoraxröntgen im Aufdecken von Metastasen erwiesen (12, 14-17). Ebenso wurde gezeigt, dass die Computertomographie-Untersuchung des Abdomens eine deutlich höhere Sensivität im Aufdecken von Metastasen aufweist als die Sonographie (3, 15, 16, 17).

Der routinemäßige Einsatz von bildgebenden Verfahren bei Tumorpatientinnen mit hohem Rezidivrisiko sollte einer Evaluierung bezüglich der Effizienz unterzogen werden.

IV. Patientinnen mit klinischen Symptomen und Verdacht auf Rezidiv/Progression

Wenn bei den Nachsorgekontrollen oder auch im Nachsorgekontrollintervall Beschwerden bzw. Symptome auftreten und Rezidivverdacht besteht, sollten unverzüglich weiterführende Untersuchungen erfolgen. Diese sind zunächst symptomorientiert; nach erfolgtem Metastasennachweis in einem Organ ist neben der Tumormarkerbestimmung ein vollständiges Staging zum Ausschluss weiterer subklinischer Metastasen sinnvoll. Dabei richtet sich die Wahl der Untersuchungsmethodik nach Klinik, Verfügbarkeit und individueller radiologisch/nuklearmedizinischer Einschätzung. Bei Vorhandensein einer PET-CT Einrichtung ist diese Methode vorrangig und auch zur Verlaufskontrolle einzusetzen.

Zukunftsaspekte

Die von ASCO (3) und NCCN (17) empfohlene „Nachsorge light“ beruht auf der „historischen Evidenz“ von 2 randomisierten italienischen Studien (18, 19). Neben diversen methodischen Problemen ist wegen des Fehlens moderner diagnostischer Techniken (**z.B. CTC, DTC, PET-CT**) die Relevanz der Untersuchungen fragwürdig geworden. Weiters basieren die so generierten Daten auf den damals verfügbaren Palliativkonzepten, denen heute deutlich besser wirksame, moderne medikamentöse Therapiemöglichkeiten (z.B. Aromatasehemmer, Taxane, Trastuzumab, T-DM1, Pertuzumab, CDK4/6-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren, usw.), aber auch weniger invasive apparative Behandlungsmethoden (z.B. Radiofrequenzablation, Laser induzierte interstitielle Thermotherapie, Vertebroplastie, Cyberknife) zur Therapie asymptomatischer, mono- bis oligometastatischer Läsionen gegenüberstehen (20, 21).

Schon heute weisen beachtliche Ergebnisse aus dem Gebiet der selektiven Metastasen Chirurgie in diese Richtung (22).

Zur Klärung der grundlegenden Frage, ob eine frühzeitige Rezidiverkennung- und therapie unter Verwendung moderner Diagnose- und Therapiemethoden zu einer Überlebenszeitverlängerung führen kann oder Tumortyp und Qualität der Primärtherapie den Krankheitsverlauf determinieren, sind jedenfalls entsprechende prospektiv randomisierte Studien unter Einbeziehung von Tumormarkern und Biomarkern (z.B. CTC, ctDNA) dringend erforderlich (23)

Bei positivem Ergebnis könnten dann für das Auftreten von Spätmetastasen prädiktive Genexpressionsprofile die Entscheidungsgrundlage für den Einsatz bildgebender Verfahren auch jenseits des 5. postoperativen Jahres bilden.

Univ. Prof. Dr. Michael Stierer
Arbeitsgruppenleiter
Vorstandsmitglied der ÖGS

Univ.-Prof. Dr. Thomas Helbich
Vorstandsmitglied der ÖGS

Univ. Prof. Dr. Rupert Bartsch
Arbeitsgruppenleiter
Mitglied des wissenschaftlichen Beirates
der ÖGS

Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and Hormonal therapy for early breast cancer recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365 (2005) 1687
2. Grunfeld E et al: Randomized trial of long-term follow-up for early stage breast cancer: A comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 24 (2006) 848
3. Runowicz CD et al: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 34 (2016) 611
4. Houssami N., Ciatto S.: Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: how accurate? How effective?. *Breast* 19 (2010) 439
5. Ribelles N et al: Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res* R98 (2013) 15
6. Goldhirsch A et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 18 (2007) 1133
7. Perou CM et al: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 406 (2000) 747
8. Cheang MCH et al: KI 67 Index, Her2 Status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 101 (2009) 736
9. Winchester D et al: Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer* 43 (1979) 956
10. Kubista E et al: Empfehlungen zur Nachsorge nach Mammakarzinom. *Senologie* 3 (2007) 158
11. AGO Guidelines Breast Version 2018 www.ago-online.de
12. Bich U, Helbich T: Follow-up of patient with breast cancer: Imaging of local recurrence and distant metastases. J. Hodler et al. (eds.), *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022*, IDKD Springer Series, https://doi.org/10.1007/978-3-030-11149-6_14
13. Saslow D. et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 57 (2007) 75
14. Nemanic S et al: Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J Vet Intern Med* 20 (2006) 508
15. Yoon JH, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ. Imaging surveillance of patients with breast cancer after primary treatment: current recommendations. *KJR.* 2015;16:219–28.

16. Moy L, Bailey L, D'Orsi C, et al. ACR appropriateness criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:S282–92.
17. NCCN Guidelines Breast Cancer version 4.2018 www.nccn.org
18. GIVIO Investigators: Impact of follow-up and testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 271 (1994) 1587
19. Roselli Del Turco M et al: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial *JAMA* 271 (1994) 1593
20. Vlastos G et al: Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 11 (2004) 869
21. Rolle A. et al: Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple laser metastasectomies with a new 1318-mm Nd: YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131 (2006) 1236
22. Chua TC et al: Hepatic resection for metastatic breast cancer: A systematic review *Eur J Cancer* 47 (2011) 2282
23. Stierer M: Evidence-based follow-up for breast cancer short review memo 13 (2020) 60