

Aktueller Standard in der Nachsorge

Autoren: Christian Schindlbeck, Olaf Dathe, Klaus Gutschow, Renate Haidinger, Sabine Hecken, Andreas König, Susanne Maurer, Harald Sommer, Johann de Waal, Hans Wypior



Mammakarzinome.
Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

Samstag, 21. Oktober 2017 | 08.30 Uhr bis 12.30 Uhr
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Hörsaal III



Leitlinien: S3-Leitlinie 2012 (Konsultationsfassung 2017!), AGO, ASCO 2016, NCCN

Die Nachsorge besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik zur Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs und eines kontralateralen Mammakarzinoms.

Sie beginnt aufgrund der Variation der Therapieschemata im Anschluss an den Abschluss der primären lokoregionären Therapie

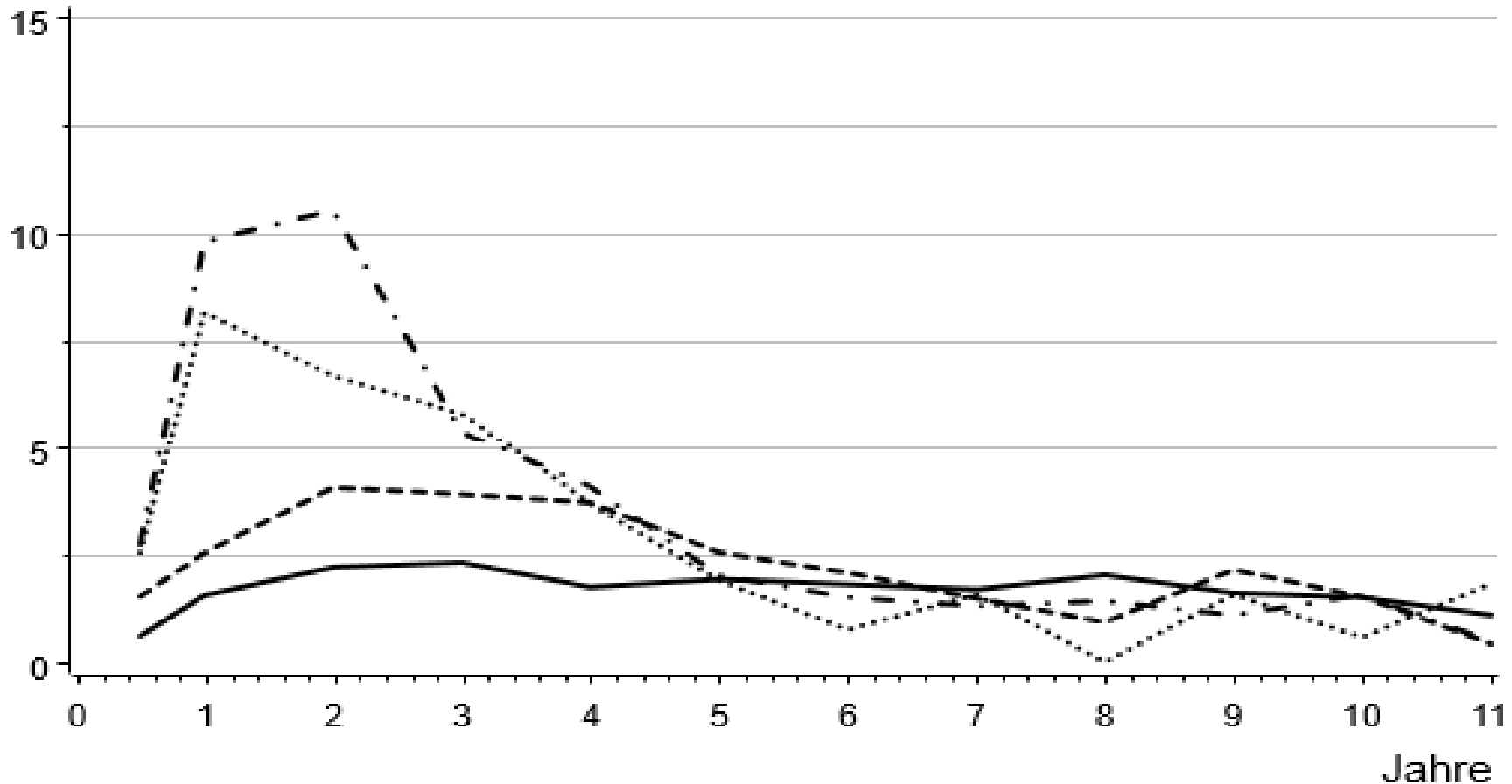
Der Zeitrahmen der Nachsorge ist von derzeit 5 Jahren auf einen Zeitraum von 10 Jahren erweitert worden. Hierbei ist zu beachten, dass ein Therapiemonitoring über mindestens 10 Jahre fortgeführt werden soll.

Nachsorgeintervalle

Rezidivrisiko im Verlauf

Zeit bis zur Progression nach ER/HER2 (M0) (Hazardkurven)

Hazard



— ER pos./ HER-2 neg. - - - ER pos./ HER-2 pos.
..... ER neg./ HER-2 pos. - · - · ER neg./ HER-2 neg.

Nachsorgeintervalle

	Nachsorge		Screening
Jahre nach Primärtherapie	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6 und weitere
Anamnese, Körperliche Untersuchung	Vierteljährlich (ASCO 3-6 Mon)	Halbjährlich (ASCO 6-12 Mon)	jährlich
Aufklärung/Information	CLIS/DCIS halbjährlich bis jährlich		CLIS/DCIS jährlich
Selbstuntersuchung	monatlich		
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie und Mammasonographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

Mammographie / -sonographie

Jahre nach Primärtherapie	1.-3. Jahr	ab 4. Jahr
Ipsilaterale Brust (BET): Mammographie, Mammasonographie * Mastektomie: Sonographie	mindestens einmal jährlich	jährlich
Kontralaterale Brust: Mammographie, ggf. Sonographie	jährlich	jährlich

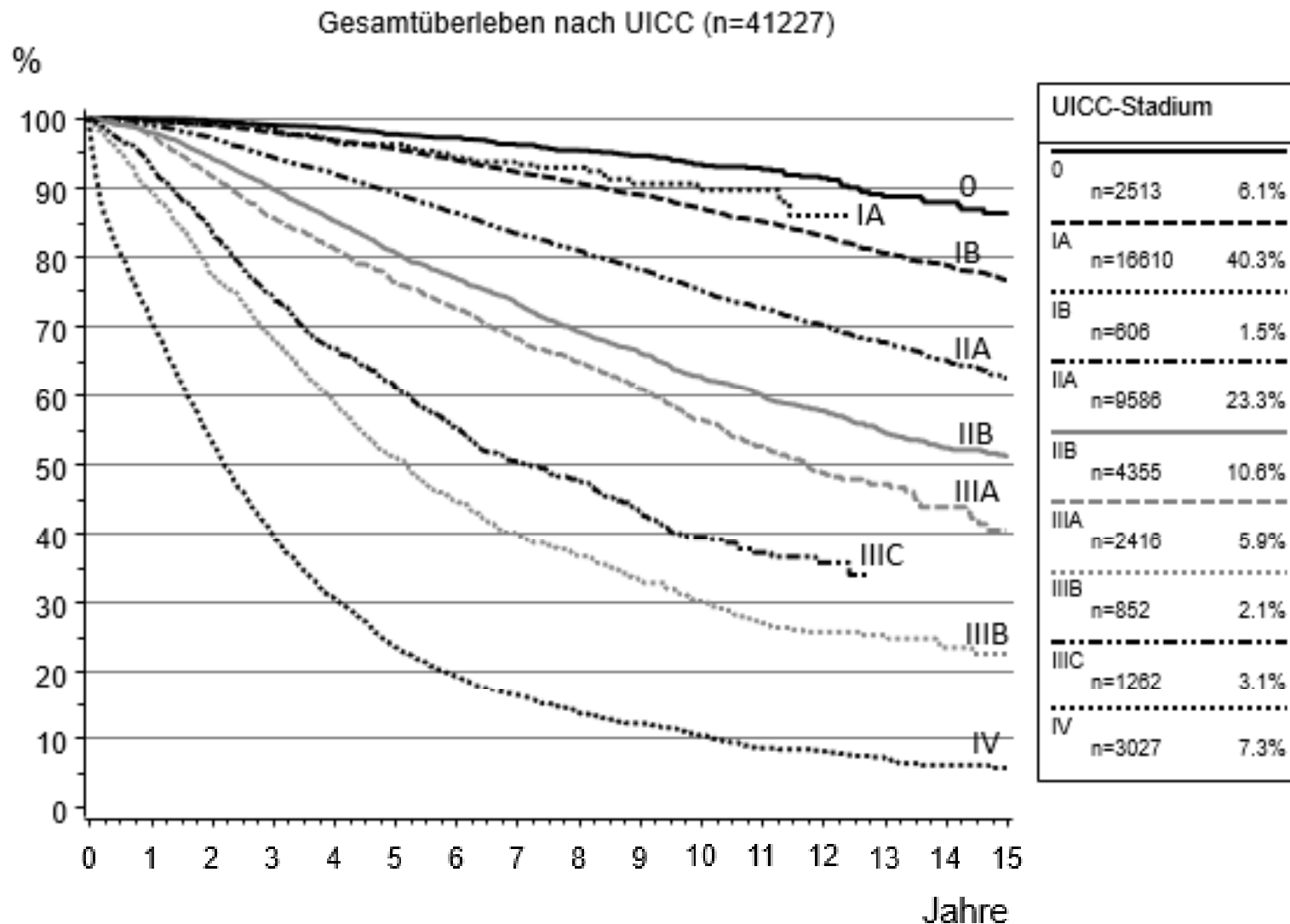
*erste Untersuchung 6 – 12 Monate nach Abschluß der Radiatio

Hinzunahme der qualitätsgesicherten Mammasonographie erhöht die Lokalrezidiv-Detektionsrate (Wojcinski et al. 2011, 4,5% vs 3,7%, $p < .0001$) und Re-Biopsierate.



Nachsorge für alle gleich? - oder Risiko-adaptierte Nachsorge?

Prognosefaktoren: TNM-Stadium, KI 67, TILs, IHC4 score, Intrinsic Tumor subtyp, CTCs, Gen-Expressionstests

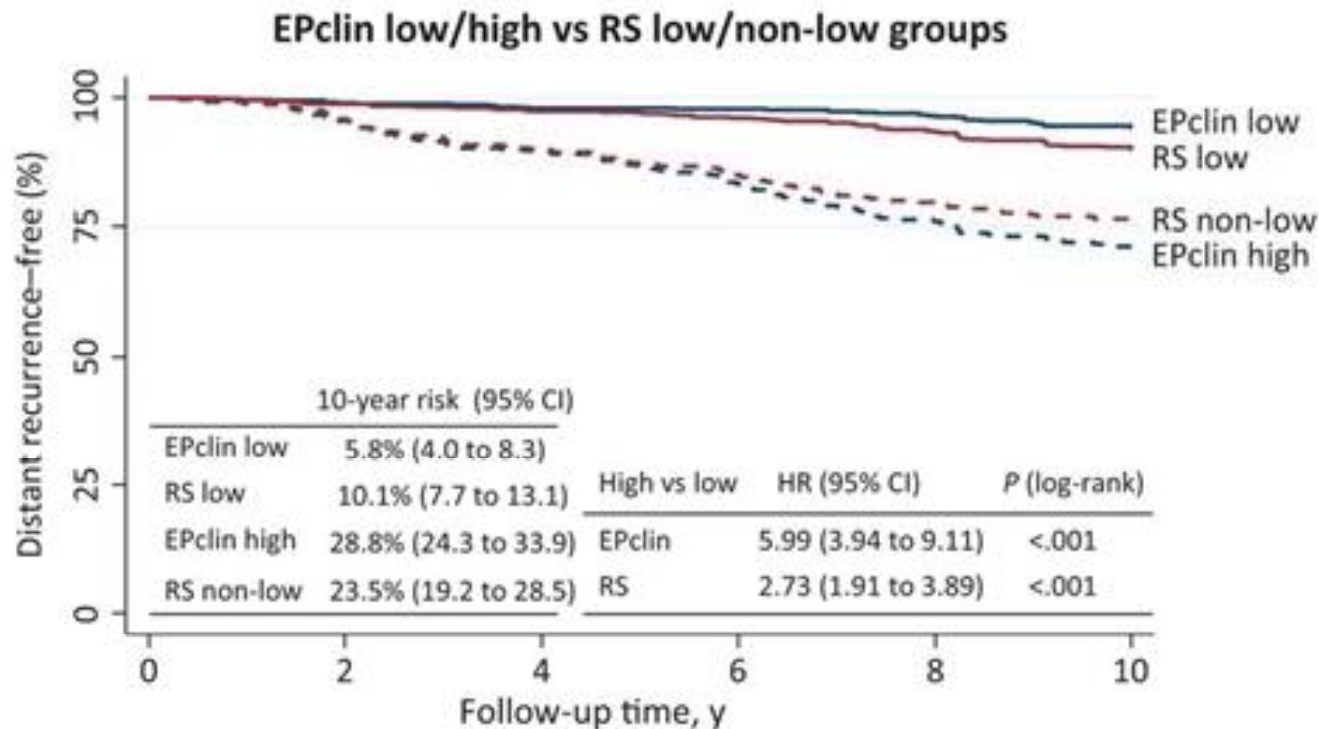


Gen-Expressionstests

Sparano et al., NEJM 2015

10253 Pat. mit T1-2, pN0, HR+, HER2- Tumoren, 1626 mit RS 0-10 (OncotypeDX®), endokrine Ther. ⇒ Metastasen freies Überleben nach 5 Jahren **99,3 %**

Buus, R. et al., JNCI 2016, Comparison of EndoPredict® and EPclin With OncotypeDX® Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy



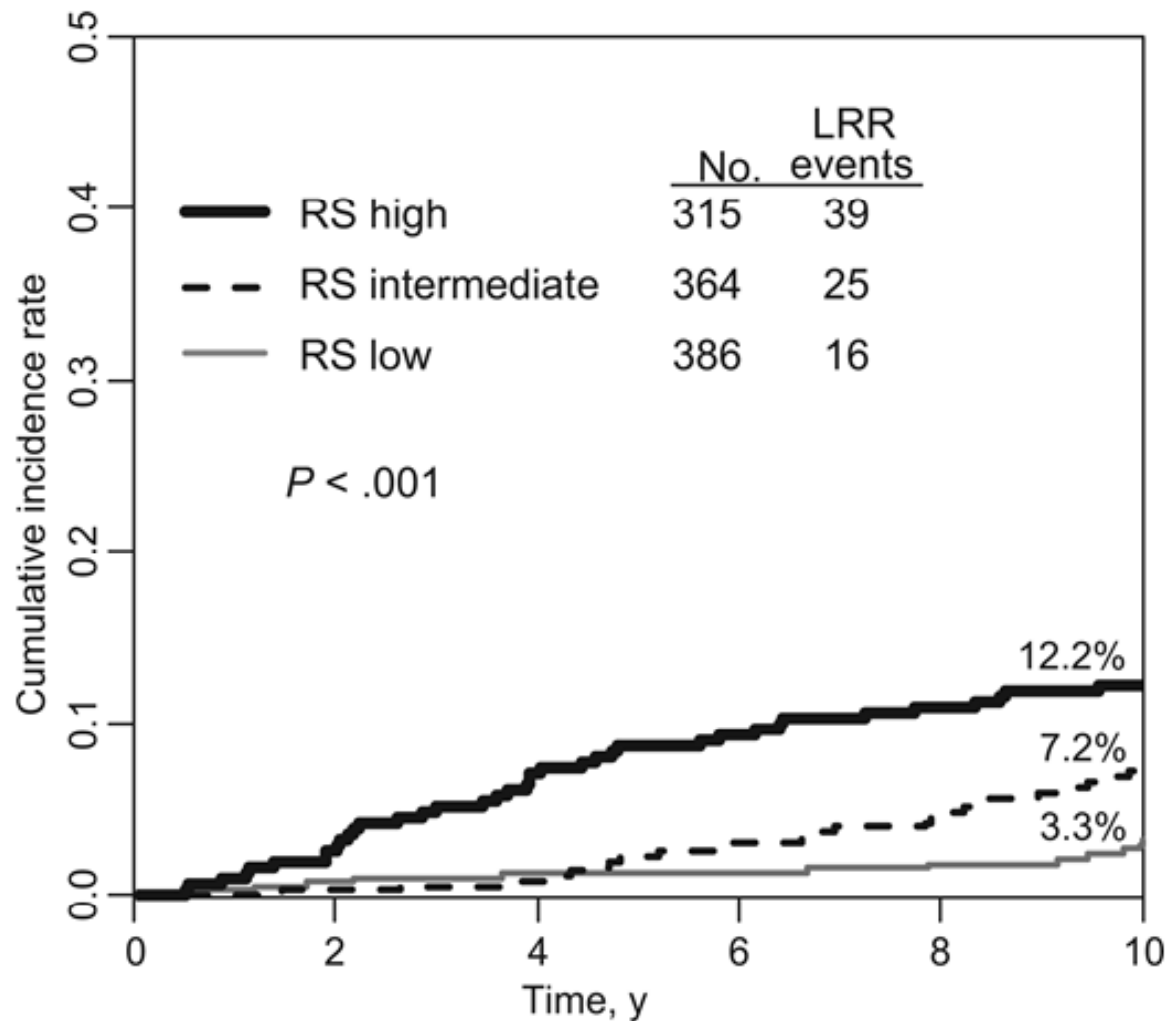
No. at risk						
EPclinlow	546	530	514	493	454	253
EPclin high	382	362	329	286	238	125
RS low	573	556	538	508	457	250
RS non-low	355	336	305	271	235	128

Vorhersage des Lokalrezidiv-Risikos

21-Gene Recurrence Score and Locoregional Recurrence in Node-Positive/ER-Positive Breast Cancer Treated With Chemo-Endocrine Therapy.

Mamounas et al, JNCI 2017

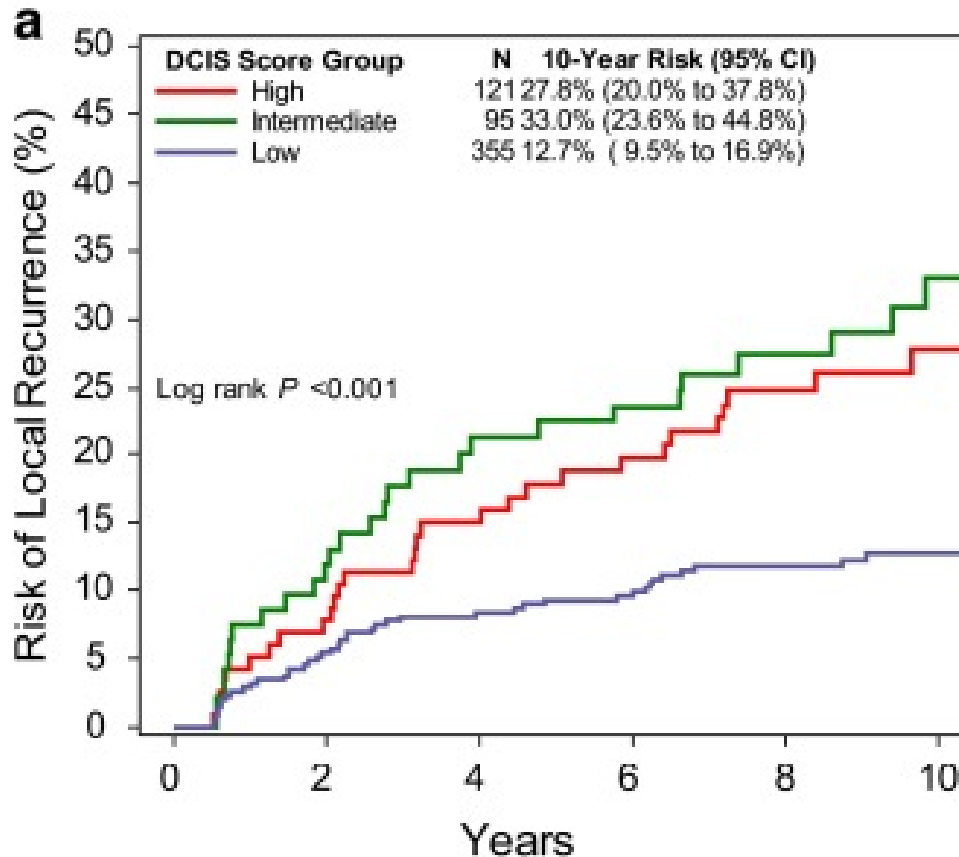
NSABP B-28
N=1065



Vorhersage des Lokalrezidiv-Risikos - DCIS

Rakovitch et al., Breast Cancer Res Treat, 2015

A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone



Lokalrezidiv (DCIS plus inv. CA) nach 10 Jahren:
9,5% vs. 23,6% vs. 20,0 %

Number at risk		0	2	4	6	8	10
High	121	104	92	83	61	42	
Intermediate	95	77	66	63	48	30	
Low	355	329	304	289	217	143	

Niedriges Risiko \Rightarrow Verzicht auf (standardisierte) Nachsorge?

Hohes Risiko \Rightarrow Intensivierte Nachsorge?

Rojas et al, *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.*

Cochrane Database syst Review, 2005

4 randomisierte Studien: klin. Follow-up vs. apparative Diagnostik

Bei intensivierter Nachsorge

\Rightarrow Vorverlegung von Diagnosen

\Rightarrow Verkürztes DFS

\Rightarrow Aber: kein Unterschied im Gesamtüberleben

\Rightarrow **Problem: keine neueren Studien zu neuen diagnostischen Verfahren**

(CT, PET-CT) bzw. Therapien

Tumormarkerbestimmung?



Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer—A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients



Petra Stieber^a, Dorothea Nagel^a, Irene Blankenburg^a, Volker Heinemann^b, Michael Untch^c, Ingo Bauerfeind^d, Dorit Di Gioia^{b,*}

- 743 Pat., 1985 – 2007, regelm. Kontrolle CEA und CA15-3
- 2-maliger Anstieg um 100% ⇒ Bildgebung
- 187 Pat. entwickelten Metastasen
- Spezifität: > 98% für beide Marker
- Sensitivität: 40.6% für CEA, 55.6% für CA 15-3, 66.3% bei Kombination

Intensivierte Nachsorge?

6.40.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik
Empfehlungsgrad A	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.

Auch wenn den Autoren bewusst ist, dass in der Praxis häufig eine Tumormarkerbestimmung erfolgt, empfiehlt die große Mehrheit der Mitglieder der Projektgruppe Mammakarzinom eine Vorgehensweise entsprechend der Leitlinien.



Lifestyle

Körperliche Aktivität:

Insges. günstiger Effekt von körperlicher Aktivität auf Rezidivrisiko und Gesamtüberleben (Lahart et al. Metaanalyse, Acta Oncol 2015)

Ursachen: Stärkung des Immunsystems, Senkung Insulin- und Östrogenspiegel

Metabolic Equivalent Task (MET) = Energieverbrauch von 1 kcal (4,2 kJ) / kg Körpergewicht / Stunde.

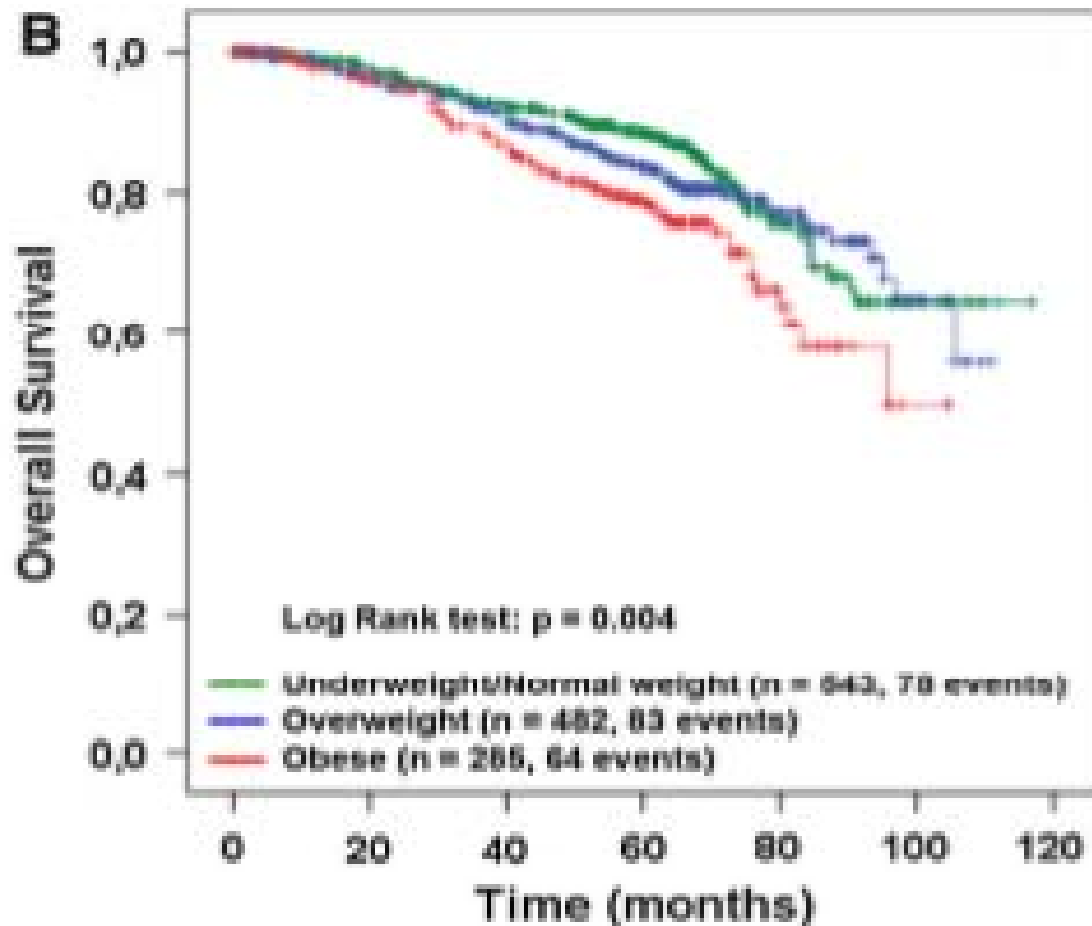
Nurses Health Study (Holmes 2005): >9 MET / Woche reduziert Rezidivrisiko um 50% (v .a. bei Rezeptor-positiven Pat).

	Total (N = 2987)	Physical Activity After Diagnosis, MET-h/wk					P for Trend
		<3 (n = 959)	3-8.9 (n = 862)	9-14.9 (n = 335)	15-23.9 (n = 428)	≥24 (n = 403)	
Total deaths	463	188	126	38	51	60	
Age-adjusted RR (95% CI)		1.00	0.69 (0.55-0.87)	0.53 (0.37-0.75)	0.56 (0.41-0.77)	0.67 (0.50-0.90)	.004
Multivariable-adjusted RR (95% CI)*		1.00	0.71 (0.56-0.89)	0.59 (0.41-0.84)	0.56 (0.41-0.77)	0.65 (0.48-0.88)	.003
Breast cancer deaths	280	110	84	20	32	34	
Age-adjusted RR (95% CI)		1.00	0.79 (0.60-1.06)	0.47 (0.29-0.76)	0.60 (0.41-0.89)	0.64 (0.44-0.94)	.01
Multivariable-adjusted RR (95% CI)*		1.00	0.80 (0.60-1.06)	0.50 (0.31-0.82)	0.56 (0.38-0.84)	0.60 (0.40-0.89)	.004
Recurrence	370	137	108	29	45	51	
Age-adjusted RR (95% CI)		1.00	0.82 (0.64-1.06)	0.53 (0.35-0.79)	0.66 (0.47-0.93)	0.76 (0.55-1.04)	.05
Multivariable-adjusted RR (95% CI)*		1.00	0.83 (0.64-1.08)	0.57 (0.38-0.85)	0.66 (0.47-0.93)	0.74 (0.53-1.04)	.05

Ernährung

Adipositas (BMI>30) ist mit erhöhtem Rezidivrisiko und verringertem Gesamtüberleben assoziiert (Ewertz et al., JCO 2011)

Scholz C. et al, Adebare Studie, Breast Cancer Res. Treatm. 2015



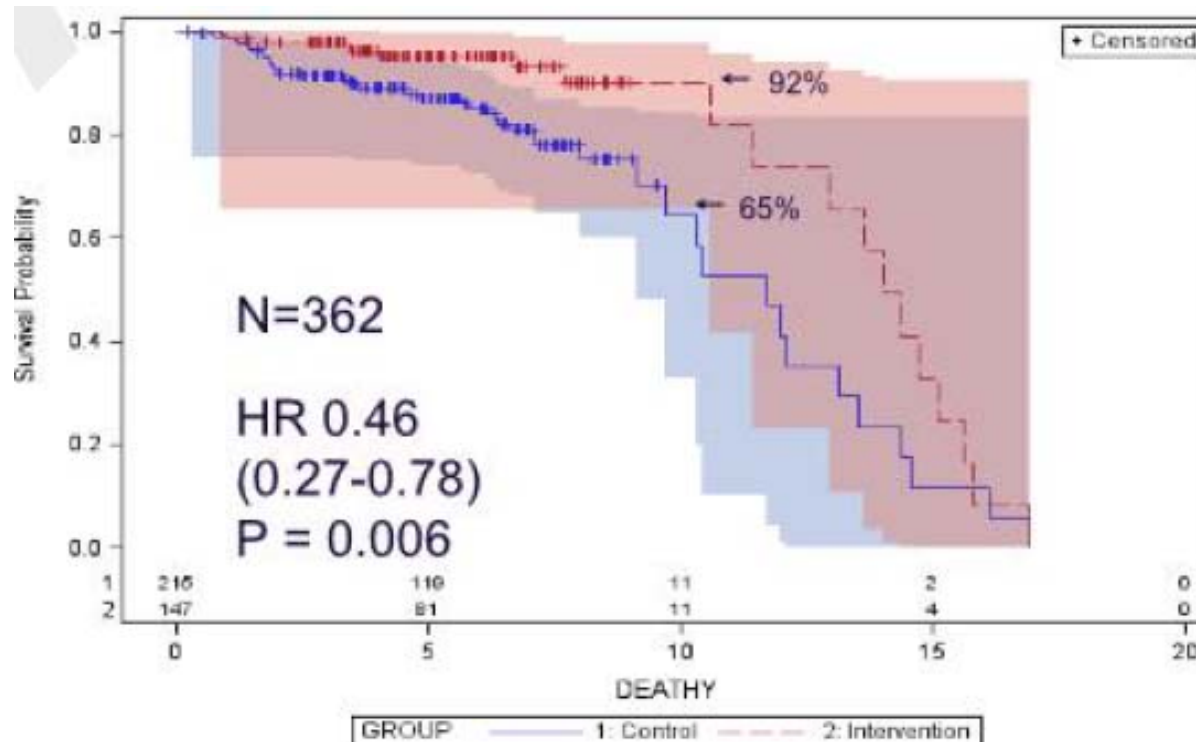
Ernährungsumstellung?

Chlebowski et al. *Final Survival Analyses from the Womens` Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction as adjuvant breast cancer therapy*, SABCS 2014

Randomisierte Studie, im Interventionsarm standardisierte Ernährungsberatung, Ziel Reduktion des Fettanteils in der Ernährung auf 15 %

⇒ Interventionsgruppe: Reduktion des Fettanteils von 29 auf 23 %, Abnahme des med. BMI um 1,1 nach 5 Jahren

⇒ Reduktion des Rezidivrisikos v. a. in der Gruppe mit ER-/PR- Tumoren



Median Survival
11.7 yrs
(9.1-13.5)
vs.
14.0 yrs
(11.4-15.1)

Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität (pro Woche > 150 Minuten moderates Training bzw. >75 Minuten intensiviertes Training) und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) im Rahmen der Nachsorge motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden.

- *Allgemein wird eine ausgewogene normokalorische Ernährung mit dem Ziel des Normalgewichts empfohlen.*
- ***Spezielle Tumordiäten existieren definitiv nicht***
- *Hypokalorische Mangel-diäten (insbesondere Heilfasten) sollten vermieden werden.*
- *Substitution von Vitaminen und Spurenelementen: eine unkritische Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist nicht zu empfehlen.*
- *Eine Supplementierung von Vitamin D bei nachgewiesenem Mangel ist empfehlenswert (s. Kapitel Komplementärmedizin).*

Knochengesundheit

6.42.

Evidenzbasierte Empfehlung

Konsensbasierte Empfehlung in Ergänzung zu Kapitel Osteo

Empfehlungsgrad

B

Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmertherapie, prämenopausalen Patientinnen unter Tamoxifen und/oder GnRH-Therapie und Patientinnen mit chemotherapieinduzierter prämaturer Menopause sollten eine Knochendichtemessung empfohlen werden.

Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Unter prophylaktischer osteoprotektiver Therapie ist eine regelmäßige Kontrolle nicht erforderlich.



Kontrazeption

Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Barriere-Methoden	5	D	+
➤ Sterilisation (Tubenligatur / Vasektomie)	5	D	+
➤ Nicht-hormonelle intrauterine devices (IUDs)	3b	D	+
➤ Levonorgestrel-freisetzende IUDs	2b	C	-
➤ Entfernung bei Erstdiagnose	4	D	+/-
➤ Timing-Methoden	5	D	-
➤ Reine Progesteron-Kontrazeptiva (oral / i.m.)	5	D	-
➤ Komb. orale Kontrazeptiva	5	D	-



Hormontherapie

Hormon-(Ersatz-)Therapie (HT) für Östrogenmangelsymptome nach Mammakarzinom-Diagnose und -Therapie

	Oxford LoE / GR	AGO
➤ Hormonsensitive Erkrankung (Rezeptor pos.) (Prognoseverschlechterung durch HT mögl.)	1b B	-
➤ Nicht-hormonsensitive Erkrankung (Rez. neg.) (wahrsch. keine Prognoseverschlechterung)	2a B	+/-
➤ Hormonsensitive Erkrankung (Rez. pos.): Kombinationstherapie: TAM plus niedrig dos. HT	2b B	+/-
➤ Tibolon	1b A	--
➤ Topisch vaginale Applikation		
➤ Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)	4 D	+/-
➤ Östradiol (E2) während einer AI-Therapie	4 C	-
*Kur: 4 Wochen tägl. 1x1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche		

Schwangerschaft / Stillen

- Eine Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom verschlechtert nicht die Prognose (Azim, et al., *Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies*. Eur J Cancer, 2011)
- Konzeptions-Raten erniedrigt (Gerstl et al, Metaanalyse, Clin Breast Cancer 2017), SS-Risiken etwas erhöht (FGB, SGA)
- Assistierte Reproduktion nach Ma-Ca beeinflusst nicht das onkologische outcome (Goldrat et al. 2015)
- Nach erfolgter Geburt und rezidivfreien Verlauf ist Stillen durchaus zu empfehlen (Azim et al. 2010)

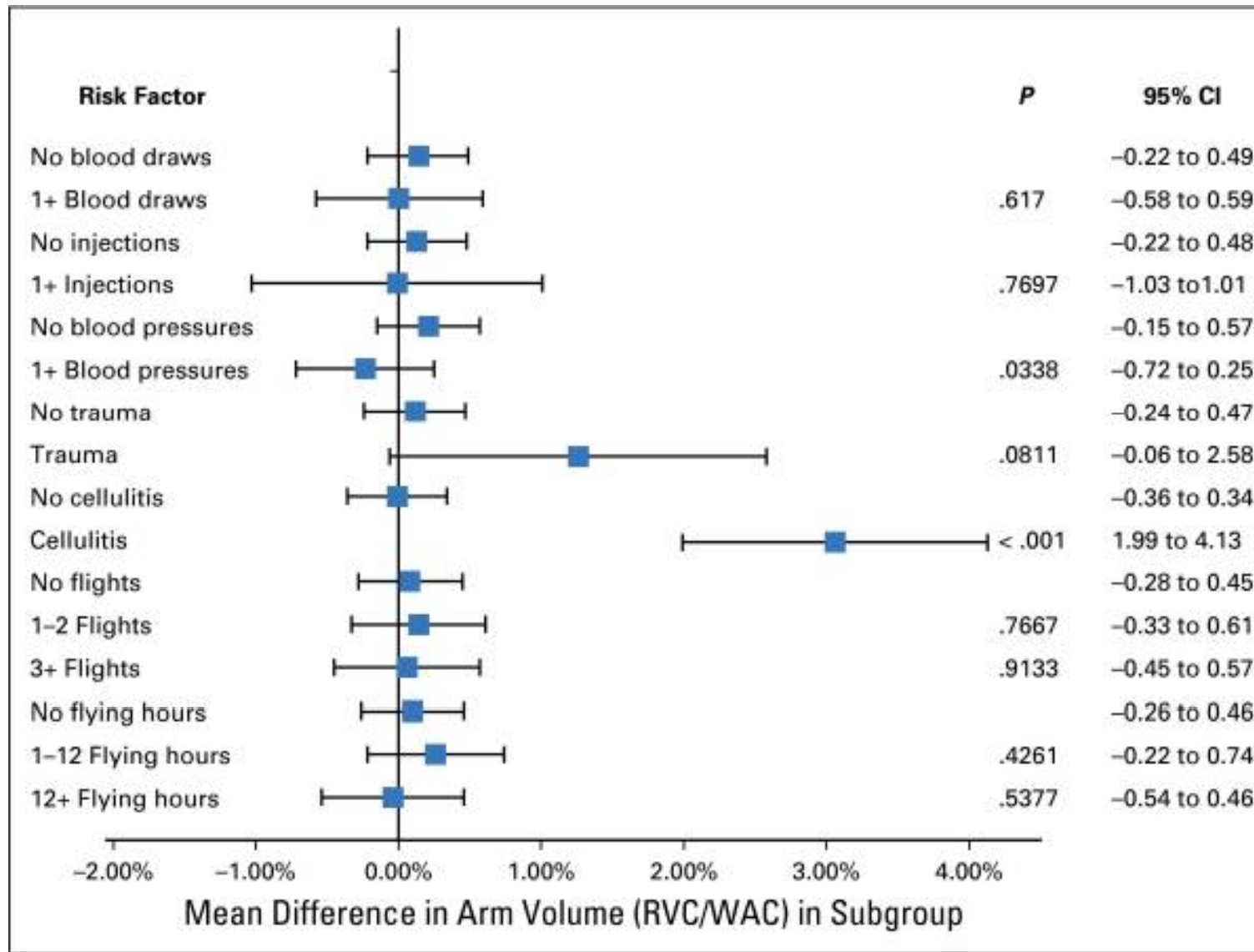


Schwangerschaft / Stillen

- Eine Schwangerschaft unter Tamoxifen sollte unbedingt vermieden werden! Relativ hohe Rate an congenitalen fetalen Anomalien (Braems G. et al, 2011)
- Z. n. Tamoxifen-Einnahme: Schwangerschaftsraten erniedrigt, ovarielle Reserve (AMH) nicht beeinflusst (Shandley et al 2017)

⇒ Bei Kinderwunsch nach individueller Beratung Tamoxifen-Einnahme zumindest für 2 – 3 Jahre zu empfehlen, nach dem Absetzen mindestens 2 Monate bis Konzeption warten (wash-out Phase)

Keine RR-Messung / Blutabnahmen / Infusionen am ipsilateralen Arm zur Vermeidung eines Lymphödems?



N = 632,
serielle
standardisierte
Messung des
Armumfanges

Ferguson, Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer, JCO 2016

Empfehlung:

Die ältere Empfehlung, auf Blutabnahmen, Infusionen oder RR-Messungen am betroffenen Arm zu verzichten, wird zunehmend kritisch hinterfragt. Sofern kein Lymphödem vorliegt und die kontralaterale Seite Probleme bereitet, kann durchaus auf den ipsilateralen Arm zurück gegriffen werden (Ausnahme: Z. n. kompletter Axilladissektion oder Strahlentherapie der Axilla).

Vielen Dank!

