

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

# Gynäkologische Probleme bei Mammakarzinompatientinnen

- **Version 2015:**  
**Loibl / Gerber**  
(unter Mitarbeit von Hanf / Kümmel und Stickeler / Scharl)
- **Version 2016:**  
**Albert / Bauerfeind / Fersis / Thill**
- **Version 2017:**  
**Hanf / Scharl**

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

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

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

**\*Kur: 4 Wochen tägl. 1x1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche**

# Weitere Methoden zur Erleichterung postmenopausaler Symptome nach Mamma-Ca I



© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford AGO  
LoE / GR

## Medikamentöse Ansätze:

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI): zur Reduktion von Hitzewallungen</b> |           |          |            |
| ➤ <b>1<sup>ste</sup> Wahl: Venlafaxin</b>   | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>2<sup>te</sup> Wahl: Desvenlafaxin</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>3<sup>te</sup> Wahl: Sertralin, Escitalopram</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Gabapentin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Pregabalin</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Clonidin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>MPA (i.m. 500 mg als Einzeldosis)</b><br>(sehr wirksam, aber endokrin wirkende Substanz!)  | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Vitamin E</b>  | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Melatonin (verbesserte Schlafqualität)</b>   | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>+</b>   |

# CAM\*-Therapie

## Postmenopausale Symptome II

### \* Complementary and Alternative Medicine

Bei laufender onkologischer Standardtherapie: CAVE Medikamenten-Interaktionen!

Oxford LoE / GR AGO

	Oxford LoE	GR	AGO
➤ <b>Soja – Isoflavonoide</b>			
<b>Hitzewallungen</b>	1b	B	-
<b>Schlafstörungen</b>	1b	B	+/-
<b>topische vaginale Applikation</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Rotklee – Isoflavonoide</b>			
<b>Hitzewallungen und Schlafstörungen</b>	1b	B	+/-
(Aktivierung von MaCa-Zellen insbes. bei hormon-rezeptorpositiver Erkrankung nicht ausgeschlossen)			
➤ <b>Leinsamen (40 g/d) (bei HR+ ≤ 10 g/d (1 Essl.)) (mögl. Reduktion des Rezidivrisikos, keine Reduktion v. Hitzewallungen)</b>	2b	B	+/-
➤ <b>Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen</b>	1b	B	-
<b>Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi</b>	1b	B	+/-
➤ <b>Johanniskraut-Produkte (zusätzlich zur MaCa-Therapie) (pharmakokinetische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)</b>	1b	B	--
➤ <b>Ginseng Wurzel (Panax ginseng or P. quinquefolius)</b>	1b	B	-
➤ <b>Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierte Gelenkbeschwerden)</b>	3b	B	+

# Postmenopausale Symptome III

## integrativ-onkologische Therapien

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### Allgemeine Ansätze:

➤ <b>Körperliches Training / Sport</b>	<b>1b B ++</b>
➤ <b>Mind Body-Medizin</b> (Yoga, Hypnose, Schulung, Beratung)	<b>1b B +</b>
➤ <b>Kognitive Verhaltenstherapie</b>	<b>1b B ++</b>
➤ <b>Akupunktur</b>	
<b>Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie</b>	<b>2b B +</b>
<b>Hitzewallungen</b>	<b>1b B +</b>
<b>Depression</b>	<b>2b B +/-</b>
<b>Angst, Schlafstörungen</b>	<b>3b C +/-</b>

(Keine Akupunktur in Tumorregion: mögliche Zellstreuung)

# Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls und Fertilitätserhaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



Neu bearbeitet von M. Lux

Oxford / AGO  
LoE / GR

➤ **CHT + GnRHa**

**(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)**

**(GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)**

**1a B +**

➤ **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung**

**4 C ++**

➤ **Fertilitätserhalt mit assist. reprod. Therapie  
(Information: [www.fertiprotect.de](http://www.fertiprotect.de))**

**4 C +**

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Ovarieller Funktionserhalt – Synopsis der randomisierten Studien

	ZORO	PROMISE	Munster et al. - US	POEMS
<b>Patient number</b>	60 (60 HR-)	281 (50 HR-)	49 (13 HR-) of 124	218 (218 HR-)
<b>Age median</b>	38 years	39 years	39 years	Premenop. < 50 years
<b>Treatment</b>	goserelin	triptorelin	triptorelin	goserelin
<b>Start of treatment</b>	>2 weeks prior to cht	>1 week prior to cht	> 1 week prior to cht	> 1 week prior to cht
<b>Primary Endpoint</b>	menstruation at month 6 after chemotherapy	rate of early menopause at month 12 after chemotherapy	menstruation rate within 2 years after cht	Ovarian failure at 2 yrs after cht
<b>Primary objective</b>	to detect 30% absolute increase of menstruation rate	to detect at least 20% absolute reduction in early menopause	to detect 20% difference in amenorrhea rate - from 10% to 30%	
<b>Multivar. analysis</b>	age as only independent predictive factor	treatment as only independent predictive factor	n.d.	Treatment as only Independent predictive factor
<b>Resumption of menses at month 12 in HR- cohort</b>	83% with LHRH vs. 80% w/o	93% with LHRHa vs. 74% w/o	74% with LHRH vs. 68% w/o	78% with LHRH vs. 75% w/o; at 2 years; 22% with LHRH vs. 8%
<b>Median time to restoration of menses (months)</b>	6.1 with LHRHa vs. 6.8 w/o; p=0.30	not reached with LHRH vs. 6.7 w/o; p=0.07	5.8 with LHRH vs. 5.0 w/o; p=0.58	n.d.
<b>Cyclophosph. dose</b>	4600 vs. 4700mg	4080 vs. 4008 mg	n.r.	n.a.



# Metaanalyse: GnRHa zur Prävention des praematuren Ovarialausfalls

Author (year of publication)	Odds Ratio	95%CI	Treated Events	Controls Events
Li M (2008)	0.31	0.11-0.89	8/31	17/32
Badaway (2009)	0.06	0.02-0.20	4/39	26/39
Sverrisdottir 1 (2009)	0.19	0.04-1.06	14/22	18/20
Sverrisdottir 2 (2009)	2.03	0.31-13.27	27/29	20/23
Del Mastro (2011)	0.27	0.14-0.54	13/148	35/133
Gerber (2011)	0.56	0.19-1.62	9/30	13/30
Sun (2011)	0.38	0.06-2.30	3/11	5/10
Munster (2012)	1.09	0.22-5.52	4/26	3/21
Elgindy 1 (2013)	0.76	0.18-3.25	4/25	5/25
Elgindy 2 (2013)	1.0	0.25-4.00	5/25	5/25
Song (2013)	0.50	0.25-1.03	15/89	27/94
Karimi-zarchi (2014)	0.05	0.01-0.29	2/21	14/21
Li JW (2014)	0.44	0.04-4.35	1/54	3/73
Moore (2015)	0.30	0.10-0.87	5/66	15/69
Summary: Fixed effect	0.34	0.25-0.46	114/616	206/615
Summary: Random effect	0.36	0.23-0.57		

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

# Metaanalyse: GnRHa zur Prävention des praematuren Ovarialausfalls

Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun;40(5):675-83

**The use of LHRHa was associated with a significant reduced risk of primature ovarian failure (OR 0.36, 95% CI 0.23–0.57;  $P < 0.001$ ), yet with significant heterogeneity ( $I^2 = 47.1\%$ ,  $P_{\text{heterogeneity}} = 0.026$ ).**

# Phase III Studien, die die Rolle von LH-RHa zum Ovarfunktions-Erhalt untersuchen

Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun;40(5):675-83

## Phase III studies evaluated

- Li M et al.
- Badawy et al.
- Sverrisdottir et al.
- Del Mastro et al.
- Gerber et al.
- Sun et al.
- Munster et al.
- Elgindy et al.
- Song et al.
- Karimi-Zarchi et al.
- Li JW et al.
- Moore et al.

# Testung der ovariellen Reserve

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Einschätzung der ovariellen Reserve

(>6-12 Monate ohne Konzeption)\*

## Tests zur Fertilitäts-Beurteilung

➤ Anti-Müller Hormon

➤ Antrale Follikelzählung

**Oxford / AGO**  
**LoE / GR**

---

**5 C +**

**3b B +**

**3b B +**

\* Tests werden vorgeschlagen für Frauen > 35 J und Kinderwunsch für 6-12 Monate; die Tests präzisieren nicht den Misserfolg einer Konzeption, aber helfen über das potenziell verkürzte Zeitfenster für eine erfolgreiche Konzeption aufzuklären und über die Möglichkeiten einer Infertilitätsbehandlungen aufzuklären.

# Abschätzung der ovariellen Reserve

Tests recommended to assess ovarian reserved (according to ACOG Committee Opinion No. 618: Ovarian Reserve Testing. Obstetrics & Gynecology 2015;125: 268-273

©AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Test	Details
<b>FSH (follicle stimulating hormone) plus estradiol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Serum level on cycle day 2–3</b></li> <li>• <b>Variation between cycles possible</b></li> <li>• <b>High FSH value is associated with poor response to ovarian stimulation</b></li> </ul>
<b>Anti Müllerian Hormone (AMH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No specific timing for the test</b></li> <li>• <b>Stable value within and between menstrual cycles</b></li> <li>• <b>Low AMH value is associated with poor response to ovarian stimulation</b></li> </ul>
<b>Antral follicle count (AFC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Number of visible follicles (2–10 mm) during transvaginal ultrasound</b></li> <li>• <b>Performed on cycle days 2–5</b></li> <li>• <b>Number of antral follicles correlates with ovarian response to stimulation</b></li> </ul>

All the tests do not predict failure to conceive, but they allow to counsel that the window of opportunity to conceive may be shorter than anticipated.

# Kontrazeptive Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

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

# Optionen für Notfall-Kontrazeption bei Frauen nach Brustkrebs



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |   |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|
| ➤ <b>Kupfer armierte Intrauterin-Devices (Cu-IUD)</b> | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b> |
| ➤ <b>Levonorgestrel, Ulipristalacetat oral</b>        | <b>5</b> | <b>D</b> | <b>+</b> |

# Sexuelle Gesundheit

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Tests zur Beurteilung sexueller Dysfunktion** 5 C +
- **Nutzung von Patientinnenfragebögen** 4 C +
- **Vaginale Trockenheit**  
**Nicht-hormonelle Gleitmittel / Feuchtgele** 1b B +
- **Psychoedukative Unterstützung,**  
**Gruppentherapie, Sexualberatung,**  
**Eheberatung, Psychotherapie** 1b B +



# Tests zur sexuellen Gesundheit

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## ➤ **Sexual Complaints Screener (SCS) for women\*** German Translation

### **Screening-Check-Fragebogen: Sexuelle Gesundheit**

- 1 Sind Sie zufrieden mit Ihrem Sexualleben? Ja, nein, wenn nein
- 2 Seit wann/wie lange sind Sie mit Ihrem Sexualleben unzufrieden?
- 3 Ihr Problem im Sexualleben ist:
  - ① Kein Interesse bzw. keine Lust
  - ② Reduzierte Empfindlichkeit/Sensibilität im Genitalbereich
  - ③ Trockenheit der Scheide
  - ④ Problem, den Orgasmus zu erreichen
  - ⑤ Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
  - ⑥ Andere
- 4 Welche Probleme stören Sie am meisten? 1, 2, 3, 4, 5, 6.
- 5 Wollen Sie über diese Probleme mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin reden?

www.ago-online.de