



# BRUSTKREBS

## **Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2014**

herausgegeben von Anton Scharl  
im Namen der Kommission Mamma der  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)  
für Patientinnen, Patienten, Angehörige und Interessierte

Brustkrebs  
Patientenratgeber zu den  
AGO-Empfehlungen 2014

Wir bedanken uns bei den folgenden Organisationen,  
die diesen Ratgeber ermöglicht haben.

Brustkrebs Deutschland e.V.  
Eisai GmbH

# Brustkrebs

Patientenratgeber zu den  
AGO-Empfehlungen 2014

herausgegeben von Anton Scharl  
im Namen der Kommission Mamma der  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)  
für Patientinnen, Patienten, Angehörige und Interessierte



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

#### Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

- © 2014 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.

# Inhalt

Vorwort .....	1
Brustkrebserkrankung .....	3
Prävention (Lebensstil und Brustkrebsrisiko) .....	5
Familiäre Brustkrebserkrankung .....	8
Früherkennung und Diagnostik .....	10
Pathologie .....	11
Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren .....	16
Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3) .....	20
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) .....	23
Operatives Vorgehen und onkologische Aspekte .....	25
Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung (Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion) .....	28
Antihormonelle Therapie der frühen Brustkrebserkrankung vor oder nach den Wechseljahren (Prä- und Postmenopause) .....	30
Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie .....	36
Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation (primäre/neoadjuvante Therapie). .....	39
Strahlentherapie (Radiotherapie) .....	42
Langzeittoxizität (langfristige Therapie-Nebenwirkungen) .....	47
Supportive Therapie .....	52
Brustkrebs in besonderen Situationen – Besondere und seltene Erkrankungsformen. ....	54
Brustkrebsnachsorge. ....	56

Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv) . . . . .	58
Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung . . . . .	61
Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasierter Brustkrebserkrankung . . . . .	63
Osteoonkologie und Knochengesundheit . . . . .	68
Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten . . . . .	71
Metastasen des zentralen Nervensystems (Gehirn, Rückenmark). . . . .	74
Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen . . . . .	76
Wörterbuch. . . . .	80
Was bedeutet die Tumorklassifikation? . . . . .	85
Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2014 . . . . .	89
Kontakt. . . . .	90

## Vorwort

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Angehörige von Betroffenen,

unsere Arbeitsgruppe hat die offiziellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) zum Brustkrebs erarbeitet und bringt diese jedes Jahr auf den neuesten Stand. Wir wollen es Ihnen ermöglichen, bei der Erörterung von Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten von Brustkrebs in den verschiedenen Krankheits-situationen die gleiche Informationsbasis wie Ihr Arzt oder Ihre Ärztin zu haben. Dafür haben wir die AGO-Empfehlungen in eine für Sie verständliche Sprache gebracht. Sie erhalten damit sehr aktuelle Informationen zur Diagnosestellung und Behandlung von Brustkrebs (Mammakarzinom).

Die AGO-Kommission Mamma besteht aus deutschen Fachexperten für Brustkrebs, die sich regelmäßig treffen und alle wichtigen Fragestellungen zum Thema Brustkrebs jedes Jahr neu bearbeiten. Die wissenschaftlichen Ergebnisse der aktuellen Studien werden dabei ausführlich diskutiert, aus den Ergebnissen dieser Studien werden Empfehlungen formuliert. Dadurch erhalten alle behandelnden Ärzte eine immer wieder aktualisierte „Leitlinie“ zur Diagnostik und Therapie der Brustkrebserkrankung.

Es gibt in jeder Behandlungssituation verschiedene sinnvolle Möglichkeiten („Therapie-schemata“). Grundsätzlich ist die Behandlung innerhalb von klinischen Studien nach Ansicht unserer Arbeitsgruppe sowie auch anderer nationaler und internationaler Experten die beste Möglichkeit einer Behandlung. Deshalb raten wir, falls möglich, zur Teilnahme an Therapiestudien.

Die AGO-Empfehlungen Brustkrebs (Version 2014) sind in 24 Themenbereiche unterteilt, die einen Überblick über viele Fragen zum Thema Brustkrebs geben. Dieser Patientenratgeber ist ähnlich aufgebaut und soll Ihnen helfen, diagnostische Schritte und Behandlungsmaßnahmen besser zu verstehen. Zu diesem Ratgeber gehört ein Wörterbuch, welches Ihnen die wichtigsten Fachwörter erklärt.

Die wichtigsten Themenbereiche betreffen die Fragen, die entstehen,

- wenn erstmals die Diagnose Brustkrebs (Mammakarzinom) gestellt wird,
- wenn ein Wiederauftreten am selben Ort eintritt (lokaler Rückfall, Lokalrezidiv) oder
- wenn zusätzlich andere Organe erkranken (Tochtergeschwulst, Fernmetastase).

Unser Patientenratgeber kann auf keinen Fall ein Arztgespräch ersetzen. Im Gegenteil, dieses kleine Büchlein soll Ihnen helfen, Fragen an den Arzt bereits im Vorfeld zu formulieren, die Informationen und die Beratung seitens des Arztes besser zu verstehen – kurz als informierte Patientin (oder Patient) aufzutreten. Scheuen Sie sich daher nicht, Ihre behandelnden Ärztinnen oder Ärzte anzusprechen.



Prof. Dr. med. Anton Scharl



# Brustkrebskrankung

## Definition verschiedener Situationen

### Frühe Brustkrebskrankung

- Die Diagnose Brustkrebs wird erstmals gestellt. Im Allgemeinen ist die Erkrankung auf die Brust und die Achselhöhle selbst beschränkt. Im Körper lassen sich keine Tochtergeschwülste (Metastasen) nachweisen = M0-Situation.

### Lokaler Rückfall, lokales Rezidiv

- Die Erkrankung tritt an der Brust selbst, am Brustkorb oder im Bereich der Achselhöhle erneut auf. Diese Situation bedeutet demnach einen Krankheitsrückfall am Ort der Ersterkrankung.

### Metastasierte Brustkrebskrankung

- Im Körper werden Tochtergeschwülste (Metastasen) nachgewiesen. Am häufigsten betrifft dies die Lunge, die Leber oder die Knochen. Auch die Haut oder das Gehirn sind mögliche Auftrittsorte. Dies wird als M1-Situation bezeichnet.

### Adjuvante Therapie

- Eine adjuvante (unterstützende) Therapie wird in der Situation einer frühen Brustkrebserkrankung nach vollständiger Entfernung des Tumors durchgeführt. Sie soll möglicherweise im Körper bereits vorhandene einzelne Tumorzellen entfernen, um so eine definitive Heilung zu erzielen.

Es besteht eine M0-Situation. Es wurden keine Fernmetastasen (Tochtergeschwülste) nachgewiesen. Die adjuvante Therapie verbessert die Chance auf tatsächliche Heilung.

### Palliative Therapie

- Im Körper wurden Tochtergeschwülste (Metastasen) nachgewiesen. Es besteht eine M1-Situation. Die Therapie wird nun gezielt zur Behandlung dieser Metastasen eingesetzt. Die Maßnahmen dienen zur Verbesserung der Situation. In vielen Fällen ist nun keine Heilung mehr möglich. Die Behandlungen helfen aber, Beschwerden zu lindern oder die Lebensqualität zu erhöhen.

## Prävention (Lebensstil und Brustkrebsrisiko)

Angesichts der Diagnose Brustkrebs fragen sich viele Betroffene, was die Ursache für die Erkrankung ist und ob sie in ihrem Leben etwas falsch gemacht haben. Ähnliche Fragen kommen auch aus dem Umfeld der Patientinnen.

Daher sei zunächst festgestellt:

- In den meisten Fällen lässt sich die Ursache für die Brustkrebserkrankung nicht feststellen.
- Bekannt sind zahlreiche Risikofaktoren, die in unabänderliche und beeinflussbare Faktoren unterteilt werden können.

Die folgenden Risikofaktoren für Brustkrebs sind von großer Bedeutung und können von gesunden Frauen beeinflusst werden:

- Körpergewicht (Body-Mass-Index über 25 kg/m<sup>2</sup> ist zu vermeiden)
- fehlende Bewegung (3–5 Std. Spaziergänge mit kräftigem Schritt pro Woche können schützen)
- Ernährung (fettreduzierte, mediterrane Ernährung ist günstiger als fettreiche, westliche Ernährung)
- regelmäßiger Alkoholkonsum (bereits das tägliche Glas Wein kann das Risiko erhöhen)
- zu kurze Stillzeit (eine Gesamtstillzeit von mehr als 2 Jahren, alle Geburten zusammengerechnet, erniedrigt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken)
- Hormontherapie postmenopausaler Beschwerden (die Vorteile und Risiken sollten in jedem einzelnen Fall genau abgewogen werden)

- geringe körperliche Aktivität und extreme Gewichtszunahme (> 20 kg) während einer Schwangerschaft erhöhen moderat das Brustkrebsrisiko der Tochter aus dieser Schwangerschaft

Einige Risikofaktoren für Brustkrebs sind unabänderlich und müssen als gegeben angenommen werden. Sie können in manchen Fällen zu einer engeren Überwachung führen.

- Alter
- familiäre Vorgeschichte, BRCA1/2-Mutation
- vorausgegangene Gewebeeränderungen der Brust (meist durch Gewebentnahme gesichert), insbesondere Risikoläsionen mit und ohne Atypien, ADH, LIN, DCIS (Milchgangskrebs), eigentlicher Brustkrebs
- dichter Drüsenkörper
- Bestrahlung der Brust und des Brustkorbs (z. B. wegen Lymphom in der Kindheit)
- frühe Menarche, späte Menopause

Manche Risikofaktoren sind durch unsere gesellschaftliche Situation vorgegeben. Voraussetzung für eine Veränderung dieser Faktoren wäre ein gesellschaftliches Umdenken; von der einzelnen Frau wird dies kaum erreicht werden. Dazu gehören:

- eine höhere Geburtenzahl
- jüngeres Alter bei der ersten Geburt (deutlich unter 30 Jahre)

Die Aufnahme von Umweltgiften (z. B. Bisphenole, Polyfluoroalkyle, DES) in der Kindheit und Jugend kann das Brustkrebsrisiko im Erwachsenenalter erhöhen.

Viele Faktoren spielen wahrscheinlich keine Rolle für das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, werden aber in der öffentlichen Meinung gerne und immer wieder diskutiert:

- Nahrungszusammensetzung (inkl. Phytoestrogene, grüner Tee etc.)
- Gebrauch von Deodorants
- Tragen eines BHs
- Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüche
- Brustimplantate

Orale Kontrazeptiva (Antibabypille) erhöhen das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, insgesamt nicht!

Aber:

- Bei Beginn mit der Pille in sehr jungem Alter und sehr langer Einnahme vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft scheint eine leichte, allerdings kaum messbare Risikoerhöhung zu bestehen. Da das Brustkrebsrisiko in jungem Alter sehr niedrig ist, fällt diese Risikoerhöhung nicht ins Gewicht, zumal das Risiko ungewollter Schwangerschaften dagegen abgewogen werden muss.
- Unter lang dauernder Pilleneinnahme ist das Risiko ebenfalls geringfügig erhöht, sinkt aber nach Absetzen wieder ab.
- Bei familiär bedingtem Brustkrebsrisiko (einschließlich BRCA-Mutationsträgerinnen) entsteht kein zusätzlicher Nachteil durch die Nutzung der Pille.

Auf der anderen Seite senkt die Einnahme der „Pille“ das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken deutlich.

## Familiäre Brustkrebskrankung

- Bei ca. 5% aller Frauen mit Brustkrebs lässt sich eine genetische Veränderung (= Mutation) nachweisen, welche Brustkrebs und auch Eierstockkrebs verursachen kann. Diese Gene heißen BRCA1 und BRCA2 (BRCA1/2 = breast cancer gene = Brustkrebs-Gen).
- Das bedeutet, dass die meisten Brustkrebskrankungen „zufällig“, d. h. ohne Belastung durch ein familiäres Krebsgen, auftreten (95 %).
- Die familiäre Risikosituation kann auf eine erbliche Belastung hinweisen.

### Wer sollte vorgestellt (und getestet) werden?

Es sollten Frauen vorgestellt werden, die folgende Kriterien erfüllen:

- mindestens 3 Frauen mit Mammakarzinom, unabhängig vom Alter\*
- mindestens 2 Frauen mit Mammakarzinom, eine davon < 51 Jahre\*
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und eine Frau mit Ovarialkarzinom\*
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und Ovarialkarzinom\*
- mindestens 2 Frauen mit Ovarialkarzinom\*
- mindestens eine Frau mit bilateralem Mammakarzinom < 51 Jahre\*
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom < 36 Jahre\*
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinom und ein weiterer Betroffener mit Brust- oder Ovarialkarzinom\*

Liegt eine solche Situation in der Familie vor, kann eine genetische Testung angeboten werden. Hierzu sollte vorab eine ausführliche und nicht direktive Beratung erfolgen,

---

\* in einer Linie einer Familie

die Sie in die Lage versetzen soll, eine eigenständige Entscheidung für oder gegen die genetische Testung zu treffen.

Es gibt in Deutschland ausgewiesene Zentren, in denen Familien mit Verdacht auf einen familiären Brust- oder Eierstockkrebs (Mammakarzinom, Ovarialkarzinom) beraten und behandelt werden. Die Adressen erhalten Sie z. B. über die Deutsche Krebshilfe ([www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familiaerer-krebs/brustkrebszentren.html](http://www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familiaerer-krebs/brustkrebszentren.html)) oder das BRCA-Netzwerk der Selbsthilfe ([www.brca-netzwerk.de](http://www.brca-netzwerk.de)). Ihr betreuendes Zentrum arbeitet mit einem Zentrum in Ihrer Nähe zusammen.

Bei Nachweis einer Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 ist die Teilnahme an einer intensivierten Diagnostik im Rahmen eines spezielles Vor- oder Nachsorgeprogramms indiziert. Dieses sieht folgende Untersuchungen vor:

Untersuchung	Alter	Häufigkeit
Klinische Brustuntersuchung	≥ 25 Jahre	alle 6 Monate
Sonografie der Brust	≥ 25 Jahre	alle 6 Monate
Mammografie	≥ 40 Jahre	ein- bis zweijährlich
MRT-Mammografie	≥ 25 Jahre	jährlich
Gynäkologische Untersuchung		alle 6 Monate
Gynäkologischer Ultraschall		alle 6 Monate

Für Mutationsträgerinnen kommt auch gegebenenfalls eine prophylaktische Entfernung der Eierstöcke, Eileiter und der Brustdrüsenkörper in Betracht. Vor Durchführung einer solchen Operation sollte, wie vor der genetischen Testung, eine erneute ausführliche Beratung erfolgen, die die konkrete Risikosituation, das Alter und die Lebenssituation berücksichtigen soll.

## Früherkennung und Diagnostik

### Früherkennung

- Die Mammografie zur Früherkennung von Brustkrebs wird Frauen ohne Beschwerden und Symptome in der Altersgruppe von 50–69 Jahren im Mammografie-Screening-Programm alle 2 Jahre empfohlen.
- Die Ultraschalluntersuchung ist als alleinige Methode zur Früherkennung von Brustkrebs nicht geeignet.
- Die Ultraschalluntersuchung wird empfohlen:
  - bei Frauen mit hohem Risiko
  - bei Frauen, bei denen in der Mammografie dichtes Drüsengewebe vorliegt
  - bei Frauen mit auffälligen Befunden in der Mammografie

### Diagnostik

Bei Frauen und Männern mit Symptomen und Beschwerden wird empfohlen:

- ärztliche klinische Untersuchung
- Mammografie
- Ultraschalluntersuchung
- Die MRT-Untersuchung ist eine fakultative Zusatzuntersuchung.
- Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine kleine Gewebeprobe (sogenannte Stanz- beziehungsweise Vakuumbiopsie).

Die Größenausdehnung des Brusttumors und die Festlegung des Behandlungskonzepts werden durch die ärztliche Untersuchung, Bildgebung (Mammografie, Ultraschall, evtl. MRT) und das Ergebnis der Gewebeprobe bestimmt.



# Pathologie

- Ob eine Veränderung der Brust gut- oder bösartig ist, kann nicht durch eine Sonografie oder eine Mammografie, sondern nur durch eine Gewebeuntersuchung in der Pathologie entschieden werden.
- Für die Untersuchung des Gewebes (hiervon leitet sich der Begriff Histologie ab, Lehre von den Geweben) benutzen die Pathologen ein Mikroskop.
- Bevor das Gewebe unter dem Mikroskop untersucht werden kann, muss es eine spezielle Aufbereitung und Anfärbung durchlaufen, die 24 bis 48 Stunden in Anspruch nimmt. Daher liegt nicht sofort nach einer Probeentnahme eine Diagnose vor.

Folgende für die Patientin und ihre Ärzte entscheidenden Informationen stammen aus der pathologischen Untersuchung:

## Gut- oder Bösartigkeit

Mit Dignität wird die Gut- oder Bösartigkeit (Benignität oder Malignität) der Gewebsveränderung bezeichnet. Zumeist wird aus einem fraglichen Herd in der Brust zunächst eine Stanz- oder Vakuumbiopsie gewonnen. Deren mikroskopische Untersuchung durch die Ärzte für Pathologie legt fest, ob es sich um einen bösartigen oder gutartigen Tumor handelt. Falls es ein bösartiger Tumor ist, und das sind in der weiblichen Brust in den allermeisten Fällen Karzinome, stellen die Pathologen auch fest,

- ob der Prozess noch auf die Milchgänge beschränkt und damit nicht metastasierungsfähig ist („in situ“) oder
- ob er bereits invasiv und damit die Gefahr der Streuung gegeben ist.

### Größe und Ausbreitung des Tumors

Wurde ein Karzinom operiert, untersucht die Pathologie alle entnommenen Gewebe. Daran wird die Größe des Karzinoms ausgemessen.

- Die Größe eines Tumors ist nach wie vor ein Faktor, der in die Entscheidung „Chemotherapie ja oder nein“ einfließt. Maßgeblich für die Größenbestimmung ist wieder ausschließlich der pathologische, nicht der radiologische oder sonografische Befund.
- Schließlich wird die Ausbreitung erfasst:
  - hat der Tumor Lymph- und Blutgefäße infiltriert oder
  - liegen Absiedelungen in einen oder mehrere axilläre Lymphknoten vor.
- Das Ausbreitungsstadium wird nach dem TNM-System angegeben (siehe dazu auch im Anhang Seite 84). T1–4 bezeichnet dabei die Tumorgöße, N das Ausmaß des metastatischen axillären Lymphknotenbefalls, M wird fast immer von der Klinik bestimmt und bezeichnet das Vorliegen von Fernmetastasen.

### Abstand zu den Rändern

Eine wichtige Frage, die in der Pathologie durch die Untersuchung des Resektates entschieden wird, ist die, ob der Tumor komplett entfernt werden konnte. Dazu müssen die Ränder des Operationspräparates gesondert untersucht und die Tumorfreiheit und der Abstand des Tumors zum gesunden Gewebe festgelegt werden. Ist dieser zu klein, muss eventuell eine Nachresektion erfolgen.

### Aggressivität des Tumors

Wie groß die Aggressivität bzw. Ausbreitungstendenz eines Karzinoms ist, lässt sich ebenfalls mikroskopisch abschätzen. Dies geben die Pathologen mit dem sogenannten „Grading“ an (siehe dazu auch im Anhang Seite 85), das in 3 Stufen

- niedrig (G1),
- mittel (G2) und
- hoch maligne (G3) erfolgt.

Hieran bemisst sich vor allem die Notwendigkeit einer Chemotherapie.

- Aber ob eine Hormontherapie ausreicht oder es einer zusätzlichen Chemotherapie bedarf, bleibt insbesondere bei G2-Tumoren offen.
- Die wichtigste Frage, die sich an die Diagnose Mammakarzinom anschließt, ist heute: Um was für ein Mammakarzinom handelt es sich? Es gibt eher harmlose und sehr gefährliche Vertreter unter den Mammakarzinomen, was manchmal mit dem „Haustier-“ und dem „Raubtierkrebs“ anschaulich umschrieben wird. Die harmlosen, also die „Haustierkarzinome“, sind in der Mehrzahl und sind mit einer Hormontherapie ausreichend behandelt, benötigen also keine zusätzliche Chemotherapie.
- Die Festlegung, wie gefährlich ein Karzinom wirklich ist, stellt eines der größten ungelösten Probleme in der Behandlung von Brustkrebs dar. Es gibt einerseits Frauen, deren Tumoren zum Hochrisiko-Typ gehören und intensiver behandelt werden müssen, und andererseits Patientinnen mit Niedrigrisiko-Typ, bei denen nach der Operation außer Hormontherapie keine weitere Therapie nötig ist.
- Die erwähnten Messinstrumente der Pathologie (Tumorgröße, Ausbreitung, Grading) können diese Unterscheidung nicht immer genau treffen.
- Sehr wichtig für die Risikoabschätzung ist die Wachstumsgeschwindigkeit eines Karzinoms, die sich mit dem Anteil teilungsaktiver Zellen abschätzen lässt.
- Dazu benutzt die Pathologie den Marker Ki-67. Sind 10 % oder weniger eines Tumors Ki-67 positiv, liegt ein niedriges Risiko vor; reagieren mehr als 25 % der Zellen positiv, besteht ein hohes, zwischen diesen Werten ein mittleres Risiko.
- Der Trend geht zur individuellen Risikoabschätzung anhand genauerer Kenntnis der Tumorbiologie. Inwieweit die Molekularbiologie heute schon zur Identifizierung individueller Risiken beitragen kann, ist umstritten und nicht entschieden. Hier müssen noch mehr Studien durchgeführt werden.

Das Gen-Profilung scheint eine vielversprechende Methode zur Unterscheidung von Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen zu sein. Dazu gibt es außerhalb von Studien bereits kommerzielle Anbieter, die Gen-Expression-Arrays durchführen.

- Der „Recurrence Score“ von Genomic Health ist so ein Gentest, der 2009 von der American Society of Clinical Oncology zur Routineanwendung empfohlen wurde. Der Test stellt anhand verschiedener Marker fest, welches Rezidivrisiko bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen besteht und ob dieses eine Chemotherapie erfordert. Was allerdings noch aussteht, ist die Klärung, ob diese neuen Verfahren die traditionelle Pathologie, wenn sie standardisiert ausgeführt wird, übertreffen können oder nicht. Die Kosten des Tests werden von den Kassen bisher nur in Einzelfällen ersetzt. Wie auch beim Grading durch die Pathologie gibt es eine Mittelgruppe ohne eindeutige Risikoangabe, die 30–60 % aller Fälle umfasst.

### Zielstrukturen für gerichtete Therapien

Eine weitere wichtige Frage ist die nach der Behandelbarkeit mit zielgerichteter Therapie. Über Jahrzehnte hat sich die klinische Krebsforschung darauf konzentriert, empirische Kombinationen unspezifischer zytotoxischer Wirkstoffe zu testen. In den letzten Jahren sind wir Zeugen einer revolutionären Umwälzung in der onkologischen Therapie geworden, die durch die spezifisch gegen Targetmoleküle gerichtete medikamentöse Intervention herbeigeführt wurde. Der therapeutische Schlag soll gegen die Achillesferse eines Tumors gerichtet werden, wie Oberflächenmarker, mutierte Onkogene oder Tyrosinkinasen, was freilich im individuellen Fall bekannt sein muss.

- Beim Mammakarzinom sind folgende Zielmoleküle von entscheidender Wichtigkeit:
  - der Östrogen-/Progesteronrezeptor und
  - der Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2).
- Gegen beide Strukturen stehen wirksame Medikamente zur Verfügung, mit denen sich das Tumorwachstum gezielt hemmen lässt. Circa 75 % der Mammakarzinome sind positiv für den Östrogenrezeptor und 15 % für HER2. Sind beide Rezeptoren nicht vorhanden und fehlt auch noch der Progesteronrezeptor, liegt ein sogenannter triple-negativer Tumor vor, der besonders aggressiv ist.

Spezifisch gegen Zielmoleküle gerichtete Therapie hat die präzise und korrekte Identifikation potenzieller Targetmoleküle im Tumor zur Voraussetzung.

Bei der gewebebasierten Analyse setzt die Pathologie eine Reihe von Verfahren ein, die die Unterscheidung von Tumor- und Umgebungszellen ermöglichen, wie

- Immunhistochemie,
- Polymerasekettenreaktion (PCR) oder
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Alle Methoden können am formalin-fixierten und paraffin-eingebetteten Gewebe erfolgen, als das fast alle Tumorproben vorliegen.

Pathologien, die für zertifizierte Brustzentren (der Deutschen Krebsgesellschaft) tätig sind, unterziehen sich regelmäßig einer externen Qualitätskontrolle hinsichtlich der Zuverlässigkeit ihrer Bestimmungsverfahren.

Es ist zu erwarten, dass die Liste potenzieller Targetmoleküle zukünftig weiter wachsen wird und dass die Pathologie daher der wachsenden Herausforderung ausgesetzt sein wird, unmittelbar und direkt die Therapie beeinflussende Informationen aus dem Gewebe durch den Nachweis von Zielmolekülen zu gewinnen und bereitzustellen.

## Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

**Definition:** Prognosefaktoren erlauben, die Heilungsaussichten abzuschätzen

### Klassische Prognosefaktoren

- Tumorgröße
- Lymphknotenbefund in der Achselhöhle
- Tumorabsiedlungen im Körper
- feingeweblicher Typ des Tumors
- Differenzierungsgrad des Tumors (Grading)
- Alter der Patientin
- Hormonrezeptorstatus
- HER2-Status
- feingeweblicher Tumorzellnachweis in Blut-/Lymphgefäßen der Brust
- Zellteilungsverhalten (Proliferationsaktivität)

Die klassischen Prognosefaktoren werden bei der Erstdiagnose vom behandelnden Arzt und vom Pathologen festgestellt. Insbesondere für die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und des HER2-Status sollte eine intensive Qualitätssicherung im Pathologieinstitut vorgehalten werden. Das Zellteilungsverhalten wird zumeist anhand des Ki-67 bestimmt, welches in Studien gerade bei hormonsensiblen Tumoren solche mit guter und schlechterer Prognose trennt. Die allgemeine Verwendung als einziges Kriterium zur Therapieentscheidung empfiehlt die AGO Mamma aufgrund der bislang nicht flächendeckenden Standardisierung des Tests nicht.

### Zusätzliche Entscheidungshilfen zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes

- Computer-/Internet-basierte Entscheidungshilfen ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com))

Adjuvant Online in der Version 8.0 verwendet nur Allgemeinzustand, Tumorgroße, Anzahl befallener Lymphknoten, Alter, Grading und Hormonrezeptorstatus zur Bestimmung der Prognose und unzureichend präzise zur Abschätzung der Effekte von Chemotherapie und Antihormontherapie. Die Experten warten auf die Folgeversion 9.0, die den HER2-Status miteinbezieht. Das Computerprogramm kann derzeit die sorgfältige Untersuchung des Tumorgewebes zur Therapieentscheidung nicht ersetzen.

### Lifestyle

Regelmäßiger Alkoholkonsum ( $\geq 6$  g/Tag) und mehr noch Übergewicht (Body-Mass-Index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) können die Prognose verschlechtern.

### Molekulare Marker

- uPA/PAI-1-Gehalt (zur Frage Chemotherapie bei NO-Situation; Bestimmung am Frischgewebe notwendig)

### Genexpressionsprofile

Diese wurden in den letzten Jahren entwickelt, insbesondere um die Überbehandlung mit Chemotherapie bei Patientinnen mit nicht befallenen Lymphknoten und/oder hormonsensiblen Tumoren zu reduzieren. Die AGO Mamma empfiehlt den Einsatz in Einzelfällen zur Abschätzung der Prognose oder in Studien. Bei Frauen mit sehr guter Prognose kann wegen des geringen Nutzens auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Anbei die Liste der kommerziell erhältlichen Tests inklusive der klinischen Situationen, in denen sie eine Aussage erlauben:

- Oncotype DX™: am paraffin-eingebetteten Tumormaterial bei hormonsensiblen Tumoren bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen
- Endopredict™: am paraffin-eingebetteten Tumormaterial bei hormonsensiblen Tumoren bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen nach den Wechseljahren

- MammaPrint™: erfordert Frischmaterial, einsetzbar bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen
- Prosigna™: am paraffin-eingebetteten Tumormaterial bei hormonsensiblen Tumoren bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen nach den Wechseljahren

### Prädiktive Faktoren

**Definition:** prädiktive Faktoren erlauben die Abschätzung der Wirksamkeit einer bestimmten Behandlungsart

#### Für antihormonelle Behandlung

- Menopausenstatus
- Hormonrezeptoren im Tumorgewebe: Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR)
- Konzentration der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe

#### Für Antikörpertherapie/anti-HER2-Therapie

- HER2-Status (3+ bzw. FISH- oder CISH-Test positiv)

#### Für Chemotherapie

- Erhöhte uPA/PAI-1-Level identifizieren NO-Patientinnen, die von Chemotherapie profitieren. Dies ist überprüft in einer vorgeplanten (prospektiven) Studie.
- Niedrige, mittlere und hohe Recurrence-Scores (Oncotype DX®) bei hormonsensiblen Tumoren mit null bis drei befallenen Lymphknoten identifizieren Patientinnen mit keinem, niedrigem und hohem Vorteil von Chemotherapie. Die Wertigkeit der Chemotherapie in der mittleren Risikogruppe wird derzeit in vorgeplanten (prospektiven) Studien überprüft.

Alle weiteren Testungen haben keine gesicherte prädiktive Bedeutung.



### Kontrolle des Therapieerfolges bei der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung

- bildgebende Verfahren (Röntgenaufnahme, Computer- oder Kernspintomografie)
- Tumormarker (nur wenn im Verlauf der Erkrankung erhöht [CA 15-3, CEA oder CA 27.29])
- Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen im Blut ist nach heutigem Kenntnisstand geeignet zur Prognoseabschätzung, nicht aber zur Therapieentscheidung.
- PET-Untersuchungen sind beim fortgeschrittenen Brustkrebs nach heutigem Kenntnisstand als Routine-Untersuchungsmethode nicht sinnvoll.

## Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3)

### Grundlagen

Kleine bildgebungsgesteuerte Gewebeproben (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie) werden im pathologischen Bericht in fünf sogenannte B-Klassen eingeteilt.

- B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe
- B2 = gutartig
- B3 = gutartig, aber mit unsicherem biologischem Potenzial
- B4 = verdächtig auf Bösartigkeit
- B5 = bösartig

Unter den B3-Befunden (Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial) finden sich verschiedene Gewebeeränderungen. Besonders zu beachten sind:

- flache epitheliale Atypie (FEA)
- atypische duktale Hyperplasie (ADH)
- lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)
- Papillome

### FEA (flache epitheliale Atypie)

- Tritt häufig mit Mikrokalk auf.
- Eine operative Entfernung ist notwendig, wenn der Befund in der Vakuumbiopsie nicht nur umschrieben, sondern ausgedehnter ist, und der Kalk nicht komplett entfernt wurde.
- Nach einer Stanzbiopsie kann auch eine röntgengesteuerte Vakuumbiopsie durchgeführt werden, um den Mikrokalk komplett zu entfernen. (Die Gewebeproben der Vakuumbiopsie sind etwas größer als bei der Stanzbiopsie.)

- Wird die FEA nach einer Brustoperation im Geweberand festgestellt, ist keine weitere Operation notwendig, wenn der Mikrokalk komplett entfernt wurde.
- Frauen nach Diagnose einer FEA haben für die Zukunft kein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

### LIN (lobuläre intraepitheliale Neoplasie)

- Wird eine LIN in der Stanzbiopsie nachgewiesen, ist keine operative Entfernung notwendig, wenn daneben ein gutartiger histologischer Befund besteht, der den auffälligen Röntgenbefund erklärt. Ist das nicht der Fall, sollte sicherheitshalber eine offene Biopsie angestrebt werden.
- Wird die LIN nach einer Brustoperation (offene Gewebeentnahme) im Geweberand nachgewiesen, ist ein weiterer Eingriff nur notwendig, wenn in der Bildgebung noch eine Auffälligkeit verblieben ist.
- Wird die LIN im Rahmen einer Brustoperation bei zusätzlichem Befund von Krebs oder DCIS nachgewiesen, auch wenn diese am Geweberand liegt, ist keine weitere Brustoperation notwendig.

### ADH (atypisch duktale Hyperplasie)

- Wird eine ADH in der Stanzbiopsie nachgewiesen, ist eine operative Entfernung notwendig. Wird sie in einer Vakuumbiopsie gefunden, kann unter bestimmten Umständen (geringe Größe, pathologische Bildgebung komplett entfernt) auf eine operative Entfernung verzichtet werden.
- Wird eine ADH nach Brustoperation im Geweberand nachgewiesen, ist bei zusätzlichem Befund von Krebs oder DCIS kein weiterer operativer Eingriff nötig.

## Papillome

- Papillome sind zumeist gutartige Veränderungen und kommen in den größeren Milchgängen kurz vor der Brustwarze vor. Da sie in etwa 10 % der Fälle mit höhergradigen Veränderungen zusammen vorkommen, wird eine komplette Entfernung empfohlen.

## Besonderheiten bei ADH und LIN

- Frauen mit ADH und LIN haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.
  - ADH: 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren
  - LIN: 7-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren

## Empfehlungen zur Früherkennung für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren

- FEA: Teilnahme am Mammografie-Screening alle zwei Jahre
- LIN: Kurative Mammografie einmal im Jahr
- ADH: Kurative Mammografie einmal im Jahr

Frauen mit LIN und ADH kann nach ausführlicher Information und Aufklärung eine präventive Medikamentenbehandlung mit Antihormonen oder eine Studienteilnahme angeboten werden. Der Vorteil einer präventiven Medikamentenbehandlung ist jedoch stark abhängig vom Risikostatus, Lebensalter und vorbestehenden Risikofaktoren für Nebenwirkungen (u.a. durch bestehende andere Erkrankungen).

## Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

### Allgemeine Grundsätze

- Das DCIS ist
  - keine Krebserkrankung, sondern eine nicht lebensbedrohliche Vorstufe, aus der sich ein Brustkrebs entwickeln kann,
  - eine lokale Erkrankung ohne Streupotenzial, die nach Entdeckung mit örtlichen Maßnahmen (Operation, Bestrahlung) behandelt werden sollte.
- Die Festlegung der Therapie erfolgt fachübergreifend (interdisziplinär) (Radiologie, Operateur, Pathologie, Strahlentherapie).

### Operative Therapie

- Die brusterhaltende Therapie (BET; in der Regel: Tumorentfernungs-Operation und nachfolgende Bestrahlungsbehandlung) bietet für die meisten Patientinnen eine ausreichende lokale Kontrolle und Sicherheit.
- Bei großer Ausdehnung sollte gegebenenfalls, je nach Ausmaß und Brustgröße, eine Entfernung der Brust erfolgen. Ist die Entfernung der Brust notwendig, dann kann in gleicher Operation eine Rekonstruktion (Sofortrekonstruktion) angeboten werden.
- Die Entfernung der Achsellymphknoten ist in der Regel nicht notwendig.
- Bei großem DCIS ( $\geq 5$  cm) oder einem DCIS mit Risikofaktoren ist die Untersuchung der Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) sinnvoll, besonders, wenn eine Brustentfernung durchgeführt werden muss. Falls im Operationspräparat nachfolgend doch ein aggressiver (invasiver) Brustkrebs entdeckt wird, vermeidet man hier die Notwendigkeit einer größeren weiteren Operation der Achselhöhle. Außerdem ist nach der Entfernung der Brust eine Wächterlymphknoten-Operation durch das fehlende Brustgewebe nicht mehr durchführbar.

- Wichtigster Faktor für die Rückfallhäufigkeit ist der DCIS-freie Absetzungsrand. Das DCIS muss vollständig entfernt sein.
- Bei zu geringem Sicherheitsabstand ( $\leq 2$  mm) sollte eine Nachresektion erfolgen.

### Strahlentherapie

- Nach brusterhaltender Operation sollte in der Regel eine nachfolgende Bestrahlungsbehandlung der Brust erfolgen.
- Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach BET senkt das Risiko für das Wiederauftreten eines DCIS oder eines Brustkrebses auf der betroffenen Seite.
- Bisher konnte keine Verbesserung des Überlebens/Gesamtüberlebens durch eine zusätzliche Strahlentherapie des DCIS nachgewiesen werden.
- Der Nutzen einer Strahlentherapie hängt von individuellen Risikofaktoren wie Alter der Patientin, Ausdehnung, Grading, operativem Vorgehen, postoperativ dokumentierten Sicherheitsabständen sowie möglichen weiteren Erkrankungen ab.
- Nebenwirkungen und Vor- bzw. Nachteile einer Strahlentherapie müssen mit der Patientin ausführlich besprochen werden.

### Postoperative medikamentöse Behandlung

- Bei hormonsensiblen (rezeptorpositivem) DCIS ist eine medikamentöse Behandlung mit der Patientin zu diskutieren.
- Tamoxifen senkt die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines DCIS oder eines Brustkrebses. Tamoxifen schützt die gesunde Brust vor Brustkrebs und seinen Vorstufen. Da die Therapie mit Tamoxifen auch mit Nebenwirkungen verbunden ist, sollten immer Vorteile gegenüber möglichen Nachteilen abgewogen werden. Ein Überlebensvorteil konnte durch eine Tamoxifentherapie bisher allerdings nicht erzielt werden. Die Entscheidung hierüber sollte die Patientin nach Information und Beratung durch ihre Ärztin/ihren Arzt treffen.

# Operatives Vorgehen und onkologische Aspekte

## Untersuchungen vor der Operation

Vor jeder Operation sollen durchgeführt werden:

- eine Tastuntersuchung beider Brüste und Lymphabflusswege
- Mammografie, Brustultraschall
- Entnahme einer Gewebeprobe mittels Nadel in örtlicher Betäubung

In Einzelfällen kann durchgeführt werden:

- Kernspintomografie der Brust (MRT)

Fernmetastasensuche, d. h. Untersuchung von

- Lunge,
- Leber,
- Knochen

ist nur bei Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen erforderlich (z. B. Tumoren > 5 cm, Lymphknotenbefall).

## Brusterhaltung/Entfernung der Brustdrüsen

Die brusterhaltende Operation (BET)

- stellt heute die Standardoperation dar,
- ist für das Überleben so sicher wie die Entfernung der Brustdrüsen;
- nicht tastbare Befunde werden vor der Operation mit einem Draht markiert.

Eine Entfernung der Brustdrüsen (Mastektomie) ist heute noch erforderlich:

- bei mehreren Tumorherden in der Brust (Multizentrität)
- trotz mehrmaliger Nachresektionen wurde der Tumor nicht im Gesunden entfernt
- bei entzündlichem Brustkrebs/ausgedehntem Hautbefall (Inflammation)

Wenn die Entfernung der Brustdrüse erforderlich ist,

- kann in der gleichen Operation ein Wiederaufbau unter Erhaltung der Haut der Brust und eventuell auch der Brustwarze erfolgen;
- kann der Drüsenkörper durch körpereigenes Gewebe und/oder Prothesen ersetzt werden;
- ist das Risiko eines Krankheitsrückfalls nach einer Wiederaufbau-Operation unter Erhaltung der Haut der Brust und eventuell auch der Brustwarze vergleichbar mit dem Risiko nach einer „klassischen“ Entfernung der Brustdrüse.

### Lymphknotenentfernung in der Achselhöhle (Axilla)

Die Wächter- oder auch Sentinel-Lymphknoten-Methode ist heute die Methode der Wahl zur Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus und kann bei fast jeder betroffenen Frau zur Anwendung kommen. Dies bedeutet die Entfernung des/der ersten vom Tumor erreichten Lymphknoten/s in der Achselhöhle. Sie ist so sicher wie die Entfernung aller Lymphknoten, macht aber weniger Beschwerden. Sie ist prinzipiell möglich bei:

- Patienten mit Brustkrebs unabhängig vom Alter ohne klinischen Befall der Achselhöhle (Tastbefund, Ultraschall)
- auch bei mehreren Tumorherden in der Brust (Multizentrität/Multifokalität)
- auch in der Schwangerschaft und in der Stillzeit
- auch nach vorausgegangener Brust-OP der gleichen Seite
- Beim DCIS (duktales Carcinoma in situ = Krebsvorstufe) kann in Einzelfällen die Entfernung des Sentinel Node sinnvoll sein.



Weiteres Vorgehen danach:

- Bei Nichtbefall werden keine weiteren Lymphknoten entfernt.
- Ergibt die Untersuchung während oder nach der Operation einen Tumorbefall von mehr als 2 befallenen Wächterlymphknoten, so sollten in einem zweiten operativen Eingriff mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden.
- Ergibt die Untersuchung während oder nach der Operation einen Tumorbefall von weniger als 3 befallenen Wächterlymphknoten, so ist eine weitere Entfernung von Achsellymphknoten nicht zwingend notwendig. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass eine brusterhaltende Operation mit nachfolgender Bestrahlung durchgeführt wird und anschließend eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erfolgt.

Die vollständige Entfernung der Lymphknoten ( $\geq 10$ ) ist erforderlich:

- bei klinischem Lymphknoten-Befall (Lymphknoten, welche bei der Tastuntersuchung oder beim Ultraschall als auffällig eingestuft werden)
- bei entzündlichem Brustkrebsleiden (Inflammation)

Eine Entfernung der Lymphknoten ist in Einzelfällen nicht erforderlich:

- z. B. DCIS < 5 cm
- z. B. prognostisch günstige Tumoren
- z. B. ältere Patienten

Die Wächterlymphknoten-Methode ist ggf. bei großen Vor-Operationen an der Brust erschwert möglich.

Um die Wächterlymphknoten zu finden, ist es notwendig, diese mit einer geringen Menge einer radioaktiven Substanz (Technetium, Tc) durch die Nuklearmediziner zu markieren.

## Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung (Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion)

### Grundlagen

- Die Rekonstruktion verschlechtert nicht die Heilungsrate.
- Die Rekonstruktion behindert nicht die Nachsorge.
- Mit Silikon-Gel gefüllte Implantate verursachen keinen Krebs und verursachen keine inneren Erkrankungen oder Allergien. Bei Vorliegen von Allergien sollte der Einsatz von Implantaten unter diesen Aspekten zuvor geprüft werden.
- Eine Bestrahlung vor oder nach der Rekonstruktion kann das kosmetische Ergebnis verschlechtern, gefährdet aber nicht die Sicherheit in Bezug auf das Wiederauftreten des Brustkrebses.
- Es gibt keine ideale Rekonstruktion, jedes Operationsverfahren hat Vor- und Nachteile, und muss somit individuell nach ausführlicher Aufklärung gemeinsam entschieden werden.

### Operative Verfahren zur Wiederherstellung der weiblichen Brust (Rekonstruktion ein- oder beidseitig)

- Sofortrekonstruktion: Während einer Operation zuerst Brustentfernung, anschließend sofort Brustwiederaufbau (in der gleichen Operation).
- Spätere Rekonstruktion: In der ersten Operation Brustentfernung, anschließend medikamentöse und/oder Strahlenbehandlung, danach in einer zweiten Operation Brustwiederaufbau.

Die Operationsmethode hängt ab von:

- Art des Tumors
  - gesundheitlichen und körperlichen Voraussetzungen der Patientin
  - bisher erhaltener oder geplanter Behandlung
  - Wunsch und Vorstellungen der Patientin
  - gegebenenfalls Voroperationen der Brust
1. Rekonstruktion mit körperfremdem Material
    - Implantat
    - Expander
      - vorläufiger Expander: nach ausreichender Dehnung von Muskel und Haut Austausch gegen ein Implantat
      - Dauer-Expander
  2. Rekonstruktion mit körpereigenem Gewebe
    - Gestielter Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Rücken oder dem Bauch werden mit einem sie versorgenden Blutgefäß und begleitender Muskulatur verpflanzt.
    - Freier Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Bauch oder Gesäß werden mit dem sie versorgenden Blutgefäß an ein Blutgefäß des Brustkorbs angenäht.
  3. Kombination von 1. und 2.
  4. Rekonstruktion des Warzenhofes und der Brustwarze
    - Durch Tätowierung der eigenen Haut und/oder Verpflanzung eines Teils von der anderen Brust.

## Antihormonelle Therapie der frühen Brustkrebs- erkrankung vor oder nach den Wechseljahren (Prä- und Postmenopause)

### Hormonrezeptorstatus

Beim Hormonrezeptorstatus handelt es sich um eine biologische Eigenschaft der Krebszellen. Dieser wird durch eine Analyse des Tumorgewebes festgestellt. Es geht dabei um die Frage der Hormonabhängigkeit der Brustkrebszellen. Die Zelle hat sozusagen ein „Schloss“, in das der „Hormonschlüssel“ passt. Die körpereigenen weiblichen Geschlechtshormone (Östrogen, Progesteron) sind solche „Schlüssel“. Sie passen in das Schloss und können so das Wachstum der Zelle stimulieren.

- Eine antihormonelle (= endokrine) Therapie ist möglich, wenn der Tumor hormonrezeptorpositiv ist. Ein „Antihormon“ kann dann das Schloss besetzen. Es verdrängt sozusagen das eigentliche Hormon vom Rezeptor. Dadurch wird die Zelle blockiert. Dies ist der Fall, wenn in mehr als 1 % der Tumorzellen eine Expression des Rezeptors nachweisbar ist.

### Menopausenstatus

Der Menopausenstatus beschreibt den Lebensabschnitt der Frau vor oder nach den Wechseljahren. Liegt die letzte Regelblutung mehr als 1 Jahr zurück, so befindet sich die Frau in den Wechseljahren. Es werden dann keine weiblichen Hormone mehr produziert: postmenopausale Situation = nach den Wechseljahren.

Wenn die Eierstöcke noch weibliche Geschlechtshormone produzieren, spricht man von der prämenopausalen Situation = vor den Wechseljahren.

- Die Art der antihormonellen Therapie ist abhängig davon, ob die Patientin prä- oder postmenopausal ist.
- Ob eine Frau prä- oder postmenopausal ist, wird durch Regelblutungen angezeigt oder durch eine Analyse des Hormonstatus im Blut geklärt.

### Vor den Wechseljahren (prämenopausal)

#### (Chemo-)Hormontherapie

- Die adjuvante (unterstützende) Standardtherapie bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Tumor ist die antihormonelle Therapie.
- Die Entscheidung, ob zusätzlich eine Chemotherapie erfolgt, ist abhängig vom individuellen Risiko für einen Krankheitsrückfall (z.B. bei dem Nachweis von Tumorzellen in den Achsellymphknoten, bei sehr schneller Teilungsrates der Krebszellen (Ki 67), Grading 3, HER2-neu-positivem Status oder durch eine zusätzliche Multigen-Analyse aus dem Tumor).
- Die antihormonelle Therapie beginnt nach dem Ende der Chemotherapie und kann gleichzeitig zur Bestrahlung oder danach verabreicht werden.

#### Antihormonelle Therapie

- Die antihormonelle Therapie besteht in einer Hemmung der Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone. Dies erfolgt durch eine tägliche Tabletteneinnahme des Antihormons Tamoxifen für 5–10 Jahre, **gegebenenfalls kombiniert** mit der Ausschaltung der Eierstockfunktion.
- Alternativ zu Tamoxifen kann eine Ausschaltung der Eierstockfunktion durch Medikamente (sogenannte GnRH-Analoga für 2–5 Jahre), durch Bestrahlung oder durch die operative Entfernung der Eierstöcke erfolgen.

- Die Einnahme von Aromatasehemmertabletten, kombiniert mit der Ausschaltung der Eierstockfunktion, wird derzeit nicht empfohlen. Auf keinen Fall sollten Aromatasehemmer ohne Ausschaltung der Eierstockfunktion gegeben werden.

### Störung der Eierstockfunktion durch Chemotherapie

- Durch eine Chemotherapie kann die Funktionsfähigkeit der Eierstöcke gestört werden, sodass die Wechseljahre früher eintreten.
- Das kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
- Dieser Effekt ist abhängig von der Art, der Dosis und der Dauer der Chemotherapie.

### Schutz der Eierstöcke bei Chemotherapie

- Junge Frauen mit Kinderwunsch sollten eine Beratung über Möglichkeiten bekommen, wie die Fertilität (Fähigkeit, schwanger zu werden) erhalten werden kann ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)).

#### Merke

Die Standardtherapie nach den Wechseljahren ist Tamoxifen für 5–10 Jahre.

### Nach den Wechseljahren (postmenopausal)

- Die antihormonelle Behandlung ist eine der Säulen der Brustkrebstherapie.
- Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 15 Jahre einen Krankheitsrückfall zu erleiden oder an der Erkrankung zu versterben, wird durch die antihormonelle Therapie deutlich gesenkt.

### Vor der antihormonellen Therapie ist immer abzuklären:

- Quantitative Untersuchung des Tumorgewebes auf Hormonempfindlichkeit (Ist ein Hormonrezeptor vorhanden?)
- Sichere Beurteilung, ob sich die Patientin vor, in oder nach den Wechseljahren befindet:
  - Der Menstruationszyklus wird genau analysiert (Wechseljahre = länger als 1 Jahr ohne Menstruation).
  - Bestimmung der weiblichen Geschlechtshormone vor der antihormonellen Therapie (FSH, 17-beta-Östradiol), falls sich durch die Analyse der Menstruationszyklen nicht genau klären lässt, ob die Wechseljahre bereits eingetreten sind.

### Empfohlen werden, in Abhängigkeit vom persönlichen Rückfallrisiko, folgende Medikamente und Therapieschemata bei Erstdiagnose:

- Sequenztherapie: Therapiebeginn mit Tamoxifen (20 mg) über 2 Jahre, anschließend Wechsel zu einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) für 3 Jahre.
- „Umgekehrte Sequenz“: Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) über 2 Jahre, anschließend Wechsel auf Tamoxifen (20 mg) für weitere 3 Jahre.
- Aromatasehemmer von Beginn an (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) für 5 Jahre.
- Tamoxifen von Beginn an (20 mg) für 5 Jahre, eventuell für 10 Jahre.
- Neuere Daten haben ergeben, dass es für manche Patientinnen sinnvoll ist, Tamoxifen für 10 Jahre einzunehmen. Dies sollte im individuellen Gespräch mit der Patientin geklärt werden.

### Erweiterte Therapie in der Prä- und Postmenopause

Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für einen Rückfall der Krankheit, die bereits 5 Jahre Tamoxifen eingenommen haben, haben die Möglichkeit, die sogenannte erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer zu erhalten.

- Aromatasehemmer senken bei allen Patientinnen die Gefahr des Krankheitsrückfalls.
- Aromatasehemmer verbessern bei Patientinnen mit initial tumorbefallenen Lymphknoten das Gesamtüberleben.

## Merke

Entsprechend dem individuellen Risiko und den Nebenwirkungen wird heute eine sequenzielle Therapie für die Dauer von 5 Jahren empfohlen, die mit Tamoxifen für 2–3 Jahre begonnen werden kann und dann für die restliche Zeit mit einem Aromatasehemmer fortgesetzt wird. In der inversen Sequenz kann mit einem Aromatasehemmer für 2–3 Jahre begonnen werden.

Die erweiterte adjuvante Therapie nach Abschluss der ersten 5 Jahre kann in der Prämenopause mit Tamoxifen fortgesetzt werden; in der Postmenopause besteht nach einer fünfjährigen Tamoxifentherapie die Option die erweiterte endokrine Therapie mit einer fünfjährigen Tamoxifentherapie (ATLAS-Studie) oder einer fünfjährigen Therapie mit einem Aromatasehemmer (ABCSG6a-MA.17 Studie) durchzuführen.

In jedem Fall sollte dieses Vorgehen mit den behandelnden Ärzten abgestimmt werden und dann erst auf Tamoxifen umgestellt werden.

### Was ist zu beachten?

- Folgende Nebenwirkungen sind möglich:

#### Tamoxifen

- Wechseljahresbeschwerden (z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)
- Thrombosen und Embolien
- gering erhöhtes Risiko für Gebärmutter-schleimhautkrebs
- eventuell Verschlechterung der Sehkraft



#### Aromatasehemmstoffe

- Wechseljahresbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- verstärkter Knochenschwund (Osteoporose) mit erhöhtem Knochenbruchrisiko

#### Merke

Das Nebenwirkungsprofil sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Vor und während der Therapie mit Aromatasehemmern wird die Messung der Knochendichte durch eine radiologische Untersuchung (z. B. DXA-Scan) empfohlen.

## Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie

Eine adjuvante, „unterstützende“ Chemotherapie ist eine vorbeugende Behandlung nach der Operation, bei der sämtliche bekannte Tumorherde entfernt wurden. Sie wird heute bei allen Patientinnen mit Brustkrebs empfohlen, die ein relevantes Risiko dafür haben, dass die Erkrankung schon vor der Operation in andere Organe gestreut hat. Eine adjuvante Chemotherapie kann die Heilungsrate relevant verbessern.

### Adjuvante (unterstützende) Chemotherapie

- Eine adjuvante Chemotherapie wird heute im Regelfall bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Tumor, bei übermäßigem Nachweis des HER2-Rezeptors im Tumor und bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Tumor und dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (z. B. erhöhter Nachweis von Ki-67, undifferenzierter Tumor, erhöhtes Risiko aufgrund des genetischen Profils eines Tumors) empfohlen.
- Wenn eine Chemotherapie empfohlen wird, sollte grundsätzlich deren Einsatz vor der Operation erwogen werden (siehe Kapitel „Neoadjuvante Therapie“).
- Weist der Tumor einen übermäßigen Nachweis des HER2-Rezeptors auf, ist die Chemotherapie mit einer Antikörperbehandlung (Trastuzumab) zu kombinieren (s. u).
- Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren wird nach Ende der Chemotherapie eine adjuvante Hormontherapie (siehe Kapitel „Antihormonelle Therapie“) empfohlen.
- Standardmäßig wird eine normal dosierte Chemotherapie (z. B. EC-T-Schema) eingesetzt. Hierbei wird entweder zuerst Epirubicin (E) oder Adriamycin (sog. Anthrazykline) mit Cyclophosphamid (C) kombiniert (4 Behandlungstage im Abstand von jeweils 3 Wochen). Danach wird ein Taxan (T) (Paclitaxel, Docetaxel) verabreicht. Paclitaxel wird 1-mal pro Woche über 12 Wochen gegeben, Docetaxel 4-mal alle 3

Wochen. Es können auch 3 Medikamente (Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid, sog. TAC-Schema) gleichzeitig an 6 Behandlungstagen im Abstand von 3 Wochen gegeben werden. Bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung kann auch TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) gleichzeitig an 6 Behandlungstagen im Abstand von 3 Wochen gegeben werden.

- Bei Patientinnen mit ausgedehnter Tumorerkrankung in der Brust oder bei Befall von mehreren Lymphknoten (z. B. mehr als 3) kann eine sogenannte dosisdichte/dosisintensivierte Chemotherapie (z.B. ETC-Schema) empfohlen werden. Die Behandlung findet hierbei alle 2 Wochen statt und die einzelnen Medikamente werden höher dosiert. Diese Therapieform ist eventuell effektiver, aber auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden.
- Der Zusatz von anderen als den oben genannten Substanzen, z. B. Capecitabin (Xeloda®), platinhaltige Chemotherapeutika oder Gemcitabin (Gemzar®), wird nicht empfohlen.

### Adjuvante Chemotherapie (ohne Anthrazykline)

- Der Stellenwert von Therapien ausschließlich mit Taxanen (d. h. ohne Anthrazykline, z. B. TC-Schema) ist noch nicht abschließend geklärt, kann aber in Einzelfällen sinnvoll sein. Hierzu wird eine Behandlung in Studien besonders empfohlen.
- Die Therapie nach dem CMF-Schema ist besser als keine Chemotherapie.

### Adjuvante Antikörpertherapie: Testung von HER2

- Nur Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren können von einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin®) profitieren. Der Vorteil für diese Zusatzbehandlung ist bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall oder, falls kein Lymphknoten befallen ist, ab einer Tumorgöße von ca. 0,5–1 cm nachgewiesen.
- Die Therapie wird als Infusion 1-mal alle 3 Wochen über ein Jahr verabreicht. Beim EC-T- und auch beim ETC-Schema wird schon während der Taxan-Behandlung mit

dem Trastuzumab angefangen. Eine simultane Behandlung mit einem Anthrazyklin wird in der adjuvanten Situation nur in Ausnahmefällen empfohlen. Die Behandlung erfolgt parallel zu einer eventuell notwendigen Bestrahlung.

- Trastuzumab sollte nach Möglichkeit zusammen mit einer Chemotherapie begonnen werden. Daten zu einem Nutzen einer alleinigen adjuvanten Trastuzumab-Behandlung ohne Chemotherapie sind bisher nicht ausreichend, um den Effekt zu sichern.
- Die Herzfunktion sollte regelmäßig mittels Ultraschall (Echokardiografie) vor und während der Therapie mit Trastuzumab untersucht werden, da eine vorübergehende Herzmuskelschwäche eintreten kann.

### Adjuvante Therapie mit neuen zielgerichteten Substanzen

- Lapatinib (Tyverb®): Der Einsatz von Lapatinib, einem sogenannten „small molecule“, ist in der adjuvanten Therapie von Brustkrebs derzeit nicht indiziert. Es müssen erst Studienergebnisse abgewartet werden.
- Pertuzumab (Perjeta®): Dies ist ein neuer Antikörper, der ebenfalls gegen den HER2-Rezeptor gerichtet ist. Eine Therapie mit Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) ist derzeit nur in Studien möglich.
- Bevacizumab (Avastin®): Der Einsatz dieses Antikörpers, der gegen die Blutgefäßversorgung der Tumoren gerichtet ist, hat bislang keine Verbesserung der Prognose erbracht.

## Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation (primäre/neoadjuvante Therapie)

### Was ist eine „neoadjuvante“ (primäre) Therapie?

- Durchführung einer medikamentösen (systemischen) Behandlung **vor** anstatt **nach** der Tumoroperation. Dadurch werden einerseits, wie bei der nachgeschalteten (sog. adjuvanten) Therapie, möglicherweise gestreute Tumorzellen im gesamten Körper erreicht; andererseits auch eine Rückbildung der Brustkrebskrankung vor Ort.
- Deutliche Verkleinerungen des Tumors werden in 80–90%, eine vollständige Rückbildung mit Vernichtung aller Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation („pathologische Komplettremission“) in 20–40% der Fälle erzielt. Das Ansprechen des Tumors ist abhängig von seinen Eigenschaften (z. B. keine Empfindlichkeit auf Hormone oder starke Empfänglichkeit auf sogenannte Antikörper).

### Warum wird eine medikamentöse Therapie neoadjuvant (vor der Operation) durchgeführt?

- Um den Tumor in der Brust zu verkleinern und so eine Erhaltung der Brust häufiger und besser zu ermöglichen.
- Um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie direkt zu messen und um hieraus gegebenenfalls Konsequenzen für die weitere Therapieplanung zu ziehen.
- Um verstreute Tumorzellen im Körper zu vernichten und so eine langfristige Heilung zu erzielen.

### Wem wird die neoadjuvante Durchführung der Chemotherapie empfohlen?

- Patientinnen, bei denen die gleiche medikamentöse Therapie auch nach der Operation durchgeführt werden würde.

Insbesondere Patientinnen

- mit großem Tumor, der nicht operiert werden kann oder
- eine Brustentfernung notwendig machen würde,
- mit entzündlichem (inflammatorischem) Brustkrebs oder
- beim Vorliegen spezieller biologischer Eigenschaften wie HER2+, oder kein Nachweis von HER2 bei gleichzeitigem Fehlen von Hormonrezeptoren.

### Wie wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt?

1. Sicherung der Brustkrebsdiagnose durch eine feingewebliche Untersuchung, gegebenenfalls Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel) aus der Achselhöhle.
2. Vor Beginn und während der Therapie Dokumentation der Lage und Größe des Brusttumors (Foto mit Anzeichen auf der Haut, Ultraschall).
3. Durchführung der Chemotherapie über 18–24 Wochen mit einem Anthrazyklin und einem Taxan (bei HER2-positiver Erkrankung gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab). Pertuzumab zusätzlich kann in Einzelfällen von Vorteil sein.
4. Bei Tumoren ohne Nachweis von HER2+ und einer Hormonempfindlichkeit kann Carboplatin als Bestandteil der Chemotherapie in Einzelfällen hilfreich sein. Bevacizumab wird nicht empfohlen.
5. Planung des operativen Vorgehens entsprechend der am Ende der Therapie nachweisbaren Tumorausdehnung.
6. Operation nach Normalisierung des Blutbildes und Rückbildung relevanter Nebenwirkungen.

### Wann muss die Brust auch nach neoadjuvanter Therapie entfernt werden?

- Wenn trotz mehrfachen Versuchen einer brusterhaltenden Operation Tumorherde in der Brust verblieben sind.
- Bei inflammatorischem (entzündlichem) Brustkrebs.
- Wenn im Bereich der Haut oder der Brustwandmuskulatur noch Tumorreste nachweisbar sind.
- Wenn noch mehrere Tumorherde in mehreren Anteilen der Brust nachweisbar sind.
- Wenn bei der Mammografie noch Mikroverkalkungen in mehreren Anteilen der Brust nachweisbar sind.
- Wenn eine Strahlentherapie der verbliebenen Brust nicht möglich ist.

### Neoadjuvante Behandlung mit einer antihormonellen Therapie

- Eine neoadjuvante Behandlung mit einer antihormonellen Therapie kann bei einer Patientin mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs erwogen werden,
  - weil sie nicht operiert werden kann oder
  - weil sie keine Chemotherapie erhalten kann bzw. will.
- Vor einer eventuellen Operation sollte die Behandlung für mindestens drei Monate durchgeführt werden.

## Strahlentherapie (Radiotherapie)

Die Strahlentherapie ist neben der Operation und der medikamentösen Therapie (Chemotherapie, Antihormonbehandlung, Antikörpertherapie) eine äußerst wirksame und häufig eingesetzte Behandlungsform gegen die Krebserkrankung. Die Bestrahlungsbehandlung wird im medizinischen Sprachgebrauch als Radiotherapie bezeichnet.

Für die Mehrheit der Patientinnen mit Brustkrebs ist eine Bestrahlungsbehandlung nach einer Brustoperation oder bei einem Tumorbefall von Knochen oder anderen Organen erforderlich. Selten wird sie als alleinige lokale Behandlung eingesetzt, z.B. wenn eine Operation nicht sinnvoll ist.

Die Bestrahlungsbehandlung ist – wie jede Operation auch – eine örtliche (lokale) Therapie, sie ist also nur dort im Körper wirksam, wo bestrahlt wird.

Heutzutage gelingt es, die Strahlen gezielt und unter größtmöglicher Schonung von gesundem Gewebe gegen Tumorzellen einzusetzen. Dabei zerstören die Strahlen das Erbgut der Zellen und blockieren so deren Fähigkeit, sich zu teilen. Hierbei wird ausgenutzt, dass Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen weit weniger in der Lage sind, sich von der Strahlenwirkung zu erholen. Die Folge: Sie sterben ab.

### Wann wird eine Bestrahlungsbehandlung durchgeführt?

- Wenn eine Heilung der Brustkrebserkrankung erreicht werden soll: Eine Strahlentherapie unterstützt das Ergebnis einer vorangegangenen Tumoroperation. Sie trägt somit zur Heilung der Krebserkrankung durch die Vernichtung möglicherweise noch im Operationsgebiet verbliebener Tumorzellen bei (= **kurative Therapie**).



- Wenn Symptome durch ein Fortschreiten der Erkrankung, z. B. Knochen-schmerzen oder Beschwerden, bestehen:  
Bei Patientinnen mit Brustkrebs, bei denen Tumorzellen in andere Organe verschleppt worden sind (Bildung von Tochtergeschwülsten = Metastasen), kann eine örtliche Bestrahlungsbehandlung krankheitsbedingte Schmerzen oder Krankheits-symptome wirksam bekämpfen, z. B. bei schmerzhaften Knochenmetastasen, bei drohenden Knochenbrüchen, Nerveneinklemmungen oder -funktionsausfällen. Die Bestrahlungsbehandlung wird dann zur Linderung und Beseitigung dieser Symptome eingesetzt (= **palliative Therapie**).

### Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie der Brustwand nach Brustentfernung (Postmastektomie-Radiotherapie „PMRT“)

#### In jedem Fall

- bei örtlich weit ausgedehnten Tumoren der Stadien T3 und T4 (pT3, pT4),
- bei vorhandenem Tumorrest nach Operation und fehlender Möglichkeit weiterer operativer Behandlung (kein R0-Status),
- bei Befall benachbarter Lymphknoten,
- bei erheblicher Tumorausdehnung vor einer „neoadjuvanten“ medikamentösen Therapie mit Lymphknotenbefall, unabhängig vom Ergebnis der Chemo- und operativen Therapie.

Bei Vorliegen mehrerer ungünstiger Faktoren ist auch bei tumorfreien Lymphknoten eine Radiotherapie der Brustwand von Vorteil.

## Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation (BET-Konzept)

### In jedem Fall

- Gleichmäßige (= homogene) Bestrahlungsbehandlung der verbliebenen Brust nach operativer Tumorentfernung bei aggressivem (= invasivem) Tumor unter Einschluss der darunterliegenden Brustwand.

Nicht zwingend nötig, aber immer individuell zu diskutieren

- Zusätzliche, auf den Tumorbereich begrenzte Aufsättigungs-Bestrahlung (= Boost-Bestrahlung) zur örtlichen Erhöhung der Dosis und somit erhöhter örtlicher Tumorkontrolle. Dieser Effekt ist für alle Altersgruppen nachgewiesen. Er nützt jüngeren Patientinnen mehr als älteren.

### Experimentell

- Teilbrust-Bestrahlung (= partial breast irradiation); hierzu liegen in begrenztem Umfang erste Langzeitdaten vor. Das gilt auch für eine während der Tumorentfernungs-Operation durchzuführende (intraoperative) Radiotherapie (IORT), sofern keine nachfolgende Bestrahlungsbehandlung der gesamten Brust vorgesehen ist (Konzept einer alleinigen IORT).

## Strahlentherapie der Achselhöhle

### In jedem Fall

- bei klinisch eindeutigem Tumorbefall der Lymphknoten in der Achselhöhle und fehlenden Möglichkeiten einer (weiteren) operativen Entfernung,
- bei verbliebenen Tumorresten in der Achselhöhle nach der Operation.

### In keinem Fall

- bei tumorfreiem Wächterlymphknoten (= Sentinel-Lymphknoten).

### Strahlentherapie der benachbarten Lymphabflusswege am Schlüsselbein (supra-/infraklavikulär) und neben dem Brustbein (Mammaria-interna-Gebiet)

### In jedem Fall

- bei klinisch nachgewiesenem Befall dieser Lymphknotenstationen,
- bei klinisch eindeutigem Tumorbefall der Lymphknoten in der Tiefe der Achselhöhle (sogenannter Apex axillae, Level III) und/oder neben dem Brustbein (Mammaria-interna-Lymphknoten).

Nicht zwingend nötig, aber immer individuell zu diskutieren

- bei klinisch nachgewiesenem Befall von Lymphknoten in der Achselhöhle und wenn diese deshalb bestrahlt wird,
- bei Befall von Achsel-Lymphknoten und Verzicht auf eine (weitere) operative Entfernung von Lymphknoten in der Achselhöhle.

### Allgemeine Aspekte zur Strahlentherapie der Lymphstationen am Brustbein (Mammaria-interna-Lymphabfluss) und am Schlüsselbein

Trotz neuer Erkenntnisse über den Gesamtnutzen einer Radiotherapie der benachbarten Lymphabflusswege bei Tumorzell-Nachweis in einzelnen Lymphknoten ist es derzeit noch unklar, welcher Nutzen sich bei Bestrahlung welcher Lymphregion konkret ergibt. Hierzu müssen weitere Auswertungen abgewartet werden.

Die Empfehlung zur Mitbestrahlung der örtlichen Lymphabflussregion ist jeweils individuell zu treffen. Sie ist abhängig zu machen vom individuellen Rückfallrisiko. Bei niedrigem Risiko besteht keine Indikation zur Radiotherapie, bei hohem oder mittlerem Risiko sind Tumorsitz und -größe sowie die Gesamtanzahl von vorliegenden Risikofaktoren maßgeblich.

Wie lange dauert eine Bestrahlungsbehandlung insgesamt, wenn eine Heilung angestrebt wird?

- Die Standardbehandlung der Brust oder der Brustwand erfolgt üblicherweise an fünf Tagen in der Woche (montags bis freitags) mit der Gabe von kleinen täglichen Einzeldosen über einen Zeitraum von mindestens fünf Wochen. Wird nach einer operativen Therapie unter Erhalt der Brust eine Dosiserhöhung in der Tumorregion angestrebt (Boost-Bestrahlung), verlängert sich die Behandlungsdauer um etwa ein bis zwei Wochen.
- Als neue, alternative Möglichkeit zur Standardbehandlung wird die sogenannte Hypofraktionierung angesehen. Bei diesem Vorgehen wird eine höhere Dosis bei den täglichen Bestrahlungen eingestrahlt und die Gesamtdosis verringert. Hierdurch verkürzt sich die Gesamtdauer der Bestrahlungsbehandlung.

### Trastuzumab in Kombination mit gleichzeitiger (simultaner) Radiotherapie

Nicht zwingend nötig, aber immer individuell zu diskutieren

- Eine Bestrahlung und die gleichzeitige Therapie mit Trastuzumab (Antikörpertherapie) scheint unbedenklich.
- Bei Bestrahlung der Lymphabflussregion neben dem Brustbein sollte wegen der unvermeidbaren Mitbestrahlung von Herzanteilen auf eine parallele Antikörpertherapie verzichtet werden (bzw. muss dieser Aspekt besonders beachtet werden, d. h. gezielte Kontrollen und Überwachung empfohlen).

## Langzeittoxizität (langfristige Therapie-Nebenwirkungen)

Bei jeder Therapie kann es zu Nebenwirkungen kommen.

Wir unterscheiden zwischen akuten und später auftretenden Nebenwirkungen.

Jedes Medikament hat ein eigenes Nebenwirkungs-Spektrum. Ihre Ärztin/Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen. Beobachten Sie bitte selbst Veränderungen und schildern Sie diese Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt.

**Akute Nebenwirkungen der Chemotherapie; die Medikamente werden hierbei in einer für Brustkrebs typischen Dosierung eingesetzt**

	Blutbild- änderung	Übelkeit/ Erbrechen	Haar- verlust	Mund- schleim- haut	Herz- schaden	Nieren- schaden	Leber- schaden
Cyclophosphamid	++	++	+	+	+	++	
Methotrexat	++	+	+	++	+	++	
5-Fluorouracil	++	++		++	+		
Carboplatin	++	++	+			++	
Cisplatin		+++				+++	
Capecitabin	+	+		+			
Gemcitabin	++	+		+			+
Epi-/Doxorubicin	++	++	+++	++	+		
Pegliposomales Doxorubicin	+	++	+	+++	(+)		
Liposomales Doxorubicin	+	++	+	++	(+)		
Mitoxantron	++	++	+	++	+		
Paclitaxel	++	+	+++	+			
nab-Paclitaxel	+	+	+++				
Docetaxel	++	+	+++	++			+
Vinorelbin	++		(+)	+			
Eribulin	++	+	+				

	Allergien	Blasen- schaden	Nerven- schaden	Haut- schaden	Durchfall	Hand-/Fuß- Syndrom	Sonstiges
Cyclophosphamid	+	+	+	+			
Methotrexat	+		+	++			
5-Fluorouracil				+	+	++	
Carboplatin							
Cisplatin			++				Hörschäden
Capecitabin					++	++	
Gemcitabin							grippeähnliche Symptome, Ödeme
Epi-/Doxorubicin	+						Gewebsnekrose bei Paravasat
Liposomales Doxorubicin	+			+			
Pegliposomales Doxorubicin	+			+++			
Mitoxantron				++			
Paclitaxel	+++		++		+		Muskelschmerzen
nab-Paclitaxel	+		+		+		Muskelschmerzen
Docetaxel	++		+	+	+		Muskelschmerzen, Ödeme, Nagelveränderungen
Vinorelbin			++				Thromboseneigung, Ver- stopfung
Eribulin			++				

### Nebenwirkungsprofil endokrine Therapie (antihormonelle Therapie)

Tamoxifen (und ähnliche Medikamente)

- Wechseljahresbeschwerden (Hitzewallungen, Schweißneigung), Blutungen aus der Gebärmutter, Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut, Venenthrombosen, Embolien, Verschlechterung der Sehkraft

Aromatasehemmer

- Osteoporose, Knochenbrüche, Muskel-/Knochenschmerzen, Wechseljahresbeschwerden

GnRH-Agonisten (Ausschaltung der Eierstockfunktion durch ein Medikament, welches in das Unterhautgewebe oder einen Muskel gespritzt wird)

- Osteoporose, Knochenbrüche, Hitzewallungen

### Nebenwirkungsprofil Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab, Bisphosphonate und Denosumab, Everolimus

Trastuzumab (Herceptin®)

- Allergie bei erster Anwendung; Herzproblematiken

Lapatinib (Tyverb®)

- Durchfall, Hautausschlag, Müdigkeit

T-DM1 (Kadcyla)

- niedrige Blutplättchen, Anstieg der Leberwerte, atypische Lungenentzündung

Bevacizumab (Avastin®)

- Blutdruckerhöhung, Blutungen, vermehrte Eiweißausscheidung im Urin, Kieferknochen-Schwund

Bisphosphonate und Denosumab (Substanzen zum Stärken der Knochen)

- Nierenfunktions-Einschränkung bei Bisphosphonaten, Kieferknochen-Schwund, Magen-Darm-Nebenwirkungen bei Bisphosphonat-Tabletten

Everolimus

- atypische Lungenentzündung, Stomatitis, Anstieg des Blutzuckers, Infektionen, Hautausschlag

### Herz-Nebenwirkungen

- Bei der Gabe von Anthrazyklinen (Epirubicin/Doxorubicin) werden Grenzdosen eingehalten, unter denen Probleme weniger wahrscheinlich sind.

- Gesamtdosis Epirubicin: max. 1000 mg/m<sup>2</sup>  
Doxorubicin: max. 500 mg/m<sup>2</sup>
- Verkapseltes Doxorubicin (lipsoales) hat weniger Herz-Nebenwirkungen.
- Bei bestimmten Situationen sind Herz-Probleme eher zu erwarten:  
höheres Alter, höheres Körpergewicht, Bluthochdruck, hohe Blutfette, Herz-Vorerkrankungen, hoher Blutzucker (Diabetes).
- Die Herzfunktion wird in diesen Fällen kontinuierlich bei Ihnen überwacht werden (EKG, Herz-Ultraschall, Labor, ...).

### Zweitkrebs-Entstehung

- Das Auftreten von neuen Krebsformen nach der Therapie eines Brustkrebses ist ein äußerst seltenes Ereignis.
- Bei bestimmten Therapieformen könnte das Risiko für Leukämien („Blutkrebs“) leicht erhöht sein (0,2–0,4%). Dieses Risiko besteht aber erst frühestens nach 10–15 Jahren.
- Ebenso können Strahlentherapien dieses Risiko im Laufe eines Lebens diskret erhöhen.
- Unter einer Tamoxifen-Therapie ist das Risiko für einen Gebärmuttereschleimhautkrebs etwas erhöht.

### Kieferknochen-Schwund

- Vor Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab ist ein optimaler Zahnstatus ratsam.
- Treten während der Therapie Zahn- oder Kieferbeschwerden auf, so informieren Sie Ihren Zahnarzt und die Sie mit Bisphosphonaten und Denosumab behandelnden Ärzte.
- Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab wird eine Antibiotikaprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen am Kiefer empfohlen.



## Fatigue (quälende Müdigkeit und Erschöpfung), Schlafstörungen, Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen

- Diese Symptome können bei Chemotherapie gegen Brustkrebs auftreten oder bei bestehenden Symptomen verstärkt werden.
- Als Ursache sollten zunächst organische Ursachen (Anämie, Tumorprogress, Nebenwirkungen von Medikamenten, Medikamenteninteraktionen) ausgeschlossen werden.
- Studien belegen, dass sich diese Beschwerden, die die Lebensqualität unter der Behandlung beeinträchtigen, nach Beendigung der Behandlung im weiteren Verlauf bessern.
- Psychologische Unterstützung und insbesondere Verhaltenstherapie sind Maßnahmen, die unterstützend gegen diese Beschwerden eingesetzt werden können.
- Medikamentöse Therapien können vor allem gegen Depressionen oder Schlafstörungen mit Erfolg durchgeführt werden.
- Gegen Fatigue und Depressionen sind körperliche Bewegung und Training (Sport) zu empfehlen.

## Entscheidung für eine Therapie

- Nach Ermittlung des individuellen Risikos (Tumorparameter, Wiederkehrwahrscheinlichkeit) wird in einer interdisziplinären Konferenz die Erkrankung besprochen. Unter Berücksichtigung aller Daten inkl. neuester Studien wird eine Empfehlung ausgesprochen. Diese wird Ihnen durch Ihren behandelnden Arzt mitgeteilt und Sie werden über die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Hier sollten Sie offene Unklarheiten hinterfragen und Sie haben die Möglichkeit, eine Zweitmeinung einzuholen.
- Für jede Therapieentscheidung werden die Vorteile mit den Nachteilen verglichen. Eine unterstützende (adjuvante) Therapie wird Ihnen nur dann ausdrücklich empfohlen, wenn Sie einen klaren Vorteil im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen hat.

## Supportive Therapie

Damit sind Medikamente gemeint, die zusätzlich zur Vermeidung der Nebenwirkungen der Krebstherapie gegeben werden. Die Empfehlungen für diese Medikamente gelten als wissenschaftlich gesichert.

Eine Chemotherapie verringert sowohl die Zahl der weißen wie der roten Blutkörperchen.

Eine „Blutarmut“ (Anämie) und die dadurch verursachte Leistungsminderung kann behandelt werden mit

- Blut und Blutkomponenten (Bluttransfusionen),
- intravenösen Infusionen von Eisen,
- Faktoren, die die Blutbildung im Knochenmark anregen (Erythropoese stimulierende Faktoren = ESF).

Der Einsatz von ESF erhöht das Risiko von Thromboembolien. Ein negativer Einfluss auf den Krankheitsverlauf kann im metastasierten Stadium nicht sicher ausgeschlossen werden, während aktuelle Studienergebnisse belegen, dass diese Substanzen parallel zur adjuvanten Chemotherapie sicher sind.

Ein zu starkes Absinken von weißen Blutkörperchen kann zu vermehrten und problematischen Entzündungen führen (z. B. Lungenentzündung, Weichteilentzündung, ...).

Neben dem Einsatz von Antibiotika kommen hier Faktoren zum Einsatz, welche die Ausschüttung von weißen Blutkörperchen aus dem Knochenmark beschleunigen (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren = G-CSF). Bei Chemotherapieregimen, die

mit einem erhöhten Risiko eines starken Abfalles der weißen Blutkörperchen verbunden sind, werden diese Wachstumsfaktoren von Anfang an dazu gegeben.

Es existieren eine Reihe von Medikamenten, die in bestimmten Situationen die Nebenwirkungen einer Strahlen- und Chemotherapie (z. B. Schädigung des Herzmuskels) verringern bzw. vermindern können.

Bei unbeabsichtigtem Einleiten von Chemotherapeutika in das Gewebe („Paravasatbildung“) kann die frühzeitige Applikation von Supportiva den Gewebsuntergang vermeiden helfen.

Gegen Übelkeit und Erbrechen, die durch die Chemotherapie verursacht werden können, gibt es ebenfalls eine Reihe von Medikamenten, die vor, während und nach der Chemotherapie diese unerwünschten Begleiterscheinungen vermindern oder sogar gänzlich verhindern können.

Durchfall und Verstopfung können die Lebensqualität mindern und bedürfen der sachgerechten Behandlung.

Zur Symptomkontrolle sollte eine unterstützende Therapie nach palliativmedizinischen Kriterien zusätzlich zur standardgemäßen Antitumor-Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom frühzeitig erwogen werden.

## Brustkrebs in besonderen Situationen

### Besondere und seltene Erkrankungsformen

#### Phylloide Tumoren und (Angio-)Sarkome

- Phylloide Tumoren
  - können gut- oder bösartig sein.
  - Im Vordergrund steht die lokale Ausbreitung, daher ist die Operation mit gesundem Rand wichtig.
- (Angio-)Sarkome
  - sind sehr aggressive Tumorformen.
  - Eine Operation muss mit breitem gesundem Saum erfolgen.
  - Chemotherapien zu empfehlen, auch wenn die Datenlage nicht immer eindeutig ist.

#### Brustkrebs der jungen Frau (jünger als 35 Jahre)

- Brustkrebs bei jungen Frauen ist aggressiver.
- Eine Chemotherapie ist bei den meisten jungen Frauen angezeigt und hier auch besonders wirkungsvoll.
- Eine antihormonelle Therapie und Antikörpertherapie kommen zusätzlich zum Einsatz.
- Operation wie bei anderen Frauen.
- Eine Bestrahlung der Brustwand sollte großzügig eingesetzt werden, vor allem in fortgeschrittenen Stadien.

#### Brustkrebs während der Schwangerschaft

- Ein Schwangerschaftsabbruch verbessert die Prognose nicht.
- Die Prognose ist bei Therapiebeginn ohne Zeitverlust nicht schlechter.
- Auch während der Schwangerschaft muss/kann behandelt werden.

- Die Operation erfolgt auch während der Schwangerschaft.
- Keine Bestrahlung während der Schwangerschaft, sondern danach.
- Chemotherapie kann während der Schwangerschaft durchgeführt werden (nicht mit allen Medikamenten).
- Antihormonelle Therapie und Antikörpertherapie (Trastuzumab) erst nach der Entbindung.
- Zwischen Chemotherapie und Entbindung sollten mindestens 2–3 Wochen liegen.
- Wenn nach der Entbindung eine weitere sogenannte systemische Therapie nötig ist, muss abgestellt werden.
- Eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebserkrankung verschlechtert die Prognose nicht.

### Die ältere Patientin (älter als 70 Jahre)

- Spezielle „Voruntersuchung“ für ältere Menschen.
- Der behandelnde Arzt muss alle Begleitmedikamente und weitere Erkrankungen kennen.
- Die Therapie kann bei rüstigen älteren Patientinnen wie bei den jüngeren Patientinnen durchgeführt werden.
- Bei gebrechlichen älteren Patientinnen sollten die Vor- und Nachteile einer Therapie genau besprochen werden (Nutzen-Risiko-Analyse).

### Der Mann mit Brustkrebs

- 1% aller Brustkrebserkrankungen betreffen Männer.
- Männer sind zum Zeitpunkt der Erkrankung im Durchschnitt älter.
- Therapie erfolgt in Anlehnung an die Therapie der Frauen.
- Operation: Brustentfernung wird bevorzugt.
- Chemotherapie wie bei Frauen.
- Antihormonelle Therapie: Tamoxifen bevorzugt.
- Trastuzumab (Antikörpertherapie bei positivem HER2-Status) wahrscheinlich sinnvoll, aber nicht eindeutig belegt.

## Brustkrebsnachsorge

### Inhalte der Nachsorge

Die Nachsorge dient

- der Erkennung des Wiederauftretens der Erkrankung im Bereich der betroffenen Brust und der Gegenseite, die heilbar sind,
- der Erkennung von Zweitkarzinomen (Gebärmutter, Eierstöcke),
- der Kontrolle der medikamentösen Nachbehandlung sowie Behandlung derer Nebenwirkungen,
- der Beratung (familiäre Belastung und Genetik, Alternativmedizin, Vorbeugung, Verhütung, Hormone etc.).

Es gibt derzeit keinen wissenschaftlichen Beweis, dass die Durchführung von apparativer Diagnostik außer den unten empfohlenen Untersuchungen das Überleben von Patientinnen nach Brustkrebs verlängert.

### Routine-Nachsorgeuntersuchungen

Empfohlene Untersuchungen:

- Krankengeschichte und Erfragen von Beschwerden
- körperliche Untersuchung
- (Selbst-)Untersuchung der Brust
- Ultraschall der Brust
- Mammografie
- gegebenenfalls Kernspintomografie der Brust (Magnetresonanz)
- gynäkologische Untersuchung
- Beratung über Lebensstil

Nicht empfohlene Routine-Untersuchungen (außer im Rahmen klinischer Studien):

- Routine-Blutuntersuchungen (inklusive Tumormarker)
- Ultraschall der Leber
- Skelettszintigrafie
- Röntgenuntersuchung der Leber
- Computertomografien
- Bestimmung isolierter Tumorzellen in Blut und Knochenmark
- Positronenemissionstomografie (PET)
- Ganzkörper-Kernspintomografie

### Ablauf der Nachsorge

Empfehlungen für Betroffene ohne Beschwerden nach invasivem Mammakarzinom (inv.), Carcinoma lobulare in situ (CLIS) oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS) (modifiziert nach den amerikanischen (ASCO) Leitlinien 2006, NCCN-Guidelines 2.2011)

Klinische Untersuchung		Nachsorge/Follow-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 6 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					
Mammografie und Sonografie	inv.: BET**	ursprünglich erkrankte Seite: alle 6–12 Monate Gegenseite: alle 12 Monate		beidseits alle 12 Monate			
	inv.: Mastektomie	Gegenseite alle 12 Monate					
	CLIS/DCIS	alle 12 Monate					

\* weitere Nachsorgeuntersuchungen solange adjuvante (unterstützende) Therapie

\*\* erste Mammografie bei BET (brusterhaltender Therapie) 6–12 Monate nach kompletierter Bestrahlung

## Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv)

### Definition, Häufigkeit, Risiko-/Prognosefaktoren

Ort des Rückfalls		Häufigkeit
In der gleichen Brust	nach brusterhaltender Therapie und Bestrahlung	10 %
An der Brustwand	nach kompletter Brustentfernung	4 %
In der Achselhöhle	nach Achselhöhlen-OP mit >10 Lymphknoten	1 %
	nach Entfernung des Wächterlymphknotens	0,25 %

### Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Es besteht ein höheres Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt erneut zu erkranken, beim Vorliegen folgender Faktoren:

- junges Alter
- Tumor nicht im Gesunden entfernt (R1-Resektion)
- Gefäßeinbruch von Tumorzellen (V1)
- fehlende Hormonabhängigkeit (rezeptornegativ)
- schlechte Differenzierung der Tumorzellen (G3)
- große Tumoren
- befallene Lymphknoten (N1, N2, N3)
- hohe Anzahl befallener Lymphknoten
- fehlende Bestrahlung
- nicht erfolgte Systemtherapie
- HER2-positiver Tumor
- inflammatorischer (entzündlicher Tumor)



### Prognosefaktoren zum Zeitpunkt des erneuten Wiederauftretens (Rezidiv)

Hinweise auf den Verlauf der erneuten Erkrankung geben die Faktoren:

- Tumorgroße
- Auftreten an verschiedenen Orten
- Ort des Nachweises
- Zeitdauer zwischen Erstbehandlung und Wiederauftreten
- Tumorbiologie

### Untersuchungen vor einer Therapie und lokalen Behandlung

In Abhängigkeit von der klinischen Situation empfiehlt sich nach einem Rezidiv eine erneute Durchuntersuchung (Zwischenstaging) zum Ausschluss von Metastasen.

Lokale (örtliche) Behandlung beim Auftreten in der gleichen Brust  
(nach brusterhaltender Operation)

- Höchste Sicherheit erreichbar durch komplette Brustentfernung (Ziel R0-Resektion).
- Erhöhtes Risiko, erneut zu erkranken, durch zweites brusterhaltendes Vorgehen (ist aber im Einzelfall zu diskutieren).
- Bei nicht befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle nach kompletter Lymphknotenentfernung – keine erneute Operation.
- Bei nicht befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle nach Wächterlymphknotenentfernung – erneute Operation diskutieren (bevorzugt erneutes Wächterlymphknotenverfahren).

Lokale (örtliche) Behandlung beim Auftreten an der Brustwand (nach Brustentfernung) oder von Lymphknoten in der Achselhöhle

- Höchste Sicherheit erreichbar durch komplettes Enternen des Rezidivs (Ziel R0-Resektion).
- Bestrahlung der Brustwand oder des Lymphabflusses, falls dies noch möglich ist.

## Systemische Behandlung

### In jedem Fall

- Antihormonelle Therapie bei hormonabhängigen Tumoren (ER+ und/oder PR+), nachdem diese Faktoren durch den Pathologen erneut bestimmt wurden (ER, PR).

Nicht zwingend nötig, aber immer individuell zu diskutieren (ist in vielen Situationen von entscheidendem Vorteil):

- Chemotherapie (in den meisten Fällen von Vorteil), vor allem bei hormonunabhängigen Tumoren)
- Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin®) bei HER2-Nachweis im Tumor

#### Merke

ER	=	Östrogenrezeptor
PR	=	Progesteronrezeptor
HER2	=	Bindungsstelle an den Tumorzellen für Wachstumsfaktoren

## Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung

### Antihormonelle Behandlung der metastasierten Brustkrebserkrankung

- Beim hormonrezeptorpositiven Brustkrebs ist im metastasierten Stadium eine anti-östrogene Therapie die Behandlung der ersten Wahl.
- Ausnahme: lebensbedrohliche Situation oder ausgeprägte Symptomatik.
- Es ist bekannt, dass der Hormonrezeptorstatus der Metastase nicht zwingend mit dem des Ausgangstumors identisch sein muss.
- Falls möglich, sollte deshalb von der Metastase eine Gewebeprobe gewonnen werden, um den Rezeptorbefund neu zu bestimmen.

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung vor den Wechseljahren

- Bei einer Patientin vor den Wechseljahren ist die Ausschaltung der Eierstöcke (operativ oder medikamentös) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.
- Die alleinige Ausschaltung der Eierstöcke, die alleinige Gabe von Tamoxifen oder die Ausschaltung der Eierstöcke in Kombination mit einem Aromatasehemmer (bei Vorbehandlung mit Tamoxifen) stellen weitere Möglichkeiten der Behandlung dar.
- Die alleinige Gabe eines Aromatasehemmers wird nicht empfohlen.

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung nach den Wechseljahren

- Bei einer Patientin nach den Wechseljahren können mit den Aromatasehemmern der heutigen Generation und antiöstrogenen Medikamenten wie Tamoxifen oder Fulvestrant die besten Ergebnisse erreicht werden. Hierbei besteht kein Unterschied zwischen den auf dem Markt befindlichen Präparaten.

- Daneben stehen weitere Therapien zur Verfügung:
  - Die Kombination von einem Aromatasehemmer und Fulvestrant.
  - Die Kombination von einem Aromatasehemmer mit einem mTOR-Hemmer. Diese zielgerichtete Therapie (mTOR) blockiert Signalwege in Tumorzellen und kann Resistenzentwicklungen im Rahmen einer antihormonellen Therapie verhindern. Sie hat Nebenwirkungen, die sorgfältig gegen den Nutzen abgewogen werden müssen.
  - Mit dem Gelbkörperhormon verwandte Substanzen Medroxyprogesteronacetat (MPA), Megestrolacetat (MA).
- Die Auswahl der Substanzen wird in Abhängigkeit von der durchgeführten Vorbehandlung getroffen.
- Für Frauen, welche in der adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden, stellt die Therapie mit Tamoxifen oder Fulvestrant den ersten Therapieschritt dar.
- Die Kombination einer antihormonellen Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus kann eine zusätzliche Therapieoption sein, wenn eine vorhergehende antihormonelle Therapie nicht mehr wirksam ist.

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung bei HER2-Überexpression

- Tumoren, in denen Hormonrezeptoren und der Wachstumsfaktorrezeptor HER2 nachgewiesen wurden, sprechen weniger gut auf eine alleinige antiöstrogene Therapie an.
- Patientinnen, deren Tumor eine solche Konstellation aufweist, sollte eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden (d. h. Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper, z. B. Trastuzumab).
- Die Kombination eines Aromatasehemmers mit Trastuzumab führt zu besseren Ergebnissen als die alleinige Behandlung mit einem Aromatasehemmer.
- Die Kombination des Aromatasehemmers Letrozol mit der Substanz Lapatinib in der Erstlinientherapie erreicht Ergebnisse, die denen einer Chemo-Immuntherapie nahekommen.

## Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasierter Brustkrebserkrankung

Durch den Einsatz von Chemotherapien (Zytostatika) ohne oder mit zielgerichteten Substanzen kann eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, möglicherweise auch ein Überlebensvorteil. Es lohnt sich demnach, alle Therapieoptionen durchzudenken und mit Ihnen zusammen den optimalen Weg zu besprechen. Auch die metastasierte Erkrankung ist behandelbar.

Da die Therapieentscheidung nicht immer einfach ist und häufig mehrere Möglichkeiten ausgewählt werden können, sollten Sie unbedingt darauf achten, dass „Ihre Erkrankung“ in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und diskutiert wird.

Ziel jeder Therapie in der metastasierten Situation ist es, einen hohen Nutzen bei einem geringen Nebenwirkungs-Spektrum zu erzielen. Das bedeutet, dass in dieser Situation besonders auf die Lebensqualität geachtet wird.

### Die Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung erfolgt individualisiert in Abhängigkeit von:

- Patientenwunsch
- Allgemeinzustand, Alter
- Fortschreiten der Erkrankung, Zeit seit Erstdiagnose
- Beschwerdebild
- Art und Zahl der Tochtergeschwülste
- Hormonrezeptorstatus (Hormonabhängigkeit), Menopause
- HER2-Status
- vorausgegangenen Therapien und ihre Verträglichkeit

Wie an anderer Stelle beschrieben, sind antihormonell wirkende Medikamente die Therapie der ersten Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Trägt Ihr Tumor aber keine Hormonrezeptoren, sind die hormonellen Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft oder aufgrund einer fortgeschrittenen Metastasierung in Leber und Lunge nicht sinnvoll, dann ist die Gabe von Zytostatika indiziert. Im Allgemeinen wird man versuchen, mit nur einer Substanz zu behandeln, um die Nebenwirkungen zu verringern, in den selteneren Hochrisikosituationen können zwei oder drei Substanzen kombiniert werden.

An erster Stelle stehen hier die anthrazyklin- (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposomales oder pegyliertes liposomales Doxorubicin) und taxanhaltigen (z. B. Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel) Therapien. Mögliche Therapien nach einer Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan sind u. a. Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder auch liposomales oder pegyliertes liposomales Doxorubicin. Durch die kombinierte Gabe von Zytostatika tritt eine schnellere Wirkung ein, allerdings häufig verbunden mit mehr Nebenwirkungen.

**Zytostatika werden in Abhängigkeit von den biologischen Eigenschaften des Tumors auch in Kombination mit Antikörpern, sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren oder anderen Substanzen, gegeben:**

- Trastuzumab (Herceptin®) in Kombination mit Chemotherapie ist Standard bei HER2-positivem Brustkrebs. Die Wirksamkeit kann durch den Einsatz eines zweiten Antikörpers (Pertuzumab) weiter verstärkt werden.
- T-DM 1 ist ein jüngst zugelassener Vertreter einer neuen Substanzklasse, der sich gegenüber einer Kombination aus Lapatinib und Capecitabin als überlegen erwiesen hat.
- Lapatinib (Tyverb®) bei Fortschreiten unter Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs, entweder alleine oder in Kombination mit Trastuzumab und jeweils einem Zytostatikum

- Chemotherapie und Bevacizumab (Avastin®) bei HER2-negativen Tumoren
- Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen

Neue Substanzen werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Sollten Sie daran Interesse haben, fragen Sie an Ihrer Klinik nach, ob sich diese an offenen Studien beteiligt.

### Trastuzumab in der Behandlung der HER2-positiven metastasierten Brustkrebserkrankung

Trastuzumab sollte bei der Behandlung der HER2-positiven, metastasierten Brustkrebserkrankung eingesetzt werden

- im Rahmen der ersten medikamentösen Behandlung in Kombination (bezüglich der Kombinationspartner siehe nachfolgenden Text),
- bei Gegenanzeigen einer Kombinationsbehandlung auch als Einzelsubstanz,
- nach Chemotherapie-Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung auch als Einzelsubstanz.

Die Behandlung mit Trastuzumab sollte

- so früh wie möglich beginnen,
- mindestens bis zum eindeutigen Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen fortgesetzt werden, und
- kann über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus mit einem neuen Kombinationspartner weitergeführt werden.

Die Dosis von Trastuzumab beträgt

- entweder 2 mg/kg Körpergewicht (KG) über die Vene wöchentlich (nach einer einmaligen ersten Dosis von 4 mg/kg KG) oder
- 6 mg/kg Körpergewicht über die Vene alle 3 Wochen (nach einer einmaligen ersten Dosis von 8 mg/kg KG).

Trastuzumab sollte kombiniert werden mit:

- Paclitaxel oder Docetaxel

Trastuzumab kann kombiniert werden mit:

- Vinorelbin
- Capecitabin
- Gemcitabin  $\pm$  Cisplatin oder  $\pm$  Paclitaxel
- Epirubicin/Cyclophosphamid
- liposomalem Doxorubicin
- Docetaxel  $\pm$  Carboplatin
- Aromatasehemmer
- Tamoxifen
- Lapatinib

### Weitere Möglichkeiten der Behandlung der HER2-positiven metastasierten Brustkrebs Erkrankung

- Neue Studiendaten belegen, dass die Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab, einem neuen Antikörper, der an einer anderen Region des HER2-Rezeptors bindet, zu einer weiteren Verbesserung des Krankheitsverlaufes führen kann. Diese Substanz ist inzwischen auch in Deutschland zugelassen.
- Nach vorhergehender Behandlung mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und Trastuzumab werden folgende Kombinationsbehandlungen empfohlen: Lapatinib + Capecitabin, Fortsetzung der Trastuzumab-Behandlung mit einem anderen Chemotherapie-Kombinationspartner, Trastuzumab + Lapatinib
- Bei Patientinnen mit wachsenden Hirnmetastasen, die nicht mehr bestrahlt werden können, kann eine Behandlung diskutiert werden: Lapatinib  $\pm$  Capecitabin
- Seit Kurzem wird auch der neue „Huckepack-Antikörper“ T-DM1 mit gutem Erfolg eingesetzt. Dabei wurde Trastuzumab mit einem starken Zytostatikum verbunden.



Dieses wird dann erst in der Tumorzelle freigesetzt. So können Nebenwirkungen eingespart werden und noch erfolgreicher behandelt werden.

### Bevacizumab\* in der Behandlung der HER2-negativen metastasierten Brustkrebserkrankung

Bevacizumab\* kann bei der Behandlung der HER2-negativen, metastasierten Brustkrebserkrankung wirksam eingesetzt werden, ohne dass eine Überlebensverlängerung gezeigt werden konnte:

- frühzeitig, möglichst im Rahmen der ersten medikamentösen Behandlung
- in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Capecitabin)

Die Wirksamkeit bei späterem Einsatz ist geringer.

### Everolimus\*\* in der Therapie des hormonrezeptorpositiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms

Eine Kombination von Everolimus und dem Aromatasehemmer Exemestan führt nach neueren Daten zu einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, jedoch nur bei postmenopausalen Patientinnen, deren Tumoren hormonrezeptorpositiv sind. Der Einsatz erfolgte beim Fortschreiten der Erkrankung nach einer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol in der metastasierten Situation.

---

\* Bevacizumab (Avastin®) gehört zu den Angiogenesehemmern. Das Präparat verhindert, dass der Tumor neue Blutgefäße ausbildet. Somit wird der Tumor sozusagen ausgehungert.

\*\*Everolimus (RAD001) ist ein sog. mTOR-Inhibitor, der die Übertragung von Rezeptorsignalen in die Zelle blockiert und somit die Zellteilung hemmt.

## Osteonkologie und Knochengesundheit

Bisphosphonate werden uneingeschränkt angewendet:

- bei erhöhten Kalziumwerten (z.B. bei Knochenmetastasen)
- zur Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen
- zur Behandlung von Knochenmetastasen
- zur Behandlung der durch Therapie entstandenen Osteoporose

Bisphosphonate können angewendet werden:

- zur Vorbeugung einer therapiebedingten Osteoporose
- bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs zur Vorbeugung eines Rezidives

### Dosierung der Bisphosphonate bei Knochenmetastasen

- Clodronat 1600 mg oral täglich
- Clodronat 1500 mg i.v. alle 3–4 Wochen
- Pamidronat 90 mg i.v. alle 3–4 Wochen
- Bondronat 6 mg i.v. alle 3–4 Wochen
- Bondronat 50 mg oral täglich
- Zoledronat 4 mg i.v. alle 4 Wochen

### Denosumab

Denosumab ist ein neuer Antikörper, der gegen den Rank-Ligand gerichtet ist. Der Rank-Ligand stimuliert die knochenabbauenden Zellen und trägt somit zur Entstehung und Ausbreitung von Knochenmetastasen bei. Denosumab wird unter die Haut gespritzt.

Denosumab wird angewendet:

- zur Behandlung von Knochenmetastasen
- zur Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen
- zur Verminderung von Knochenproblemen

Denosumab kann auch angewendet werden:

- zur Behandlung einer manifesten Osteoporose während einer Brustkrebstherapie

### Dosierung von Denosumab bei Knochenmetastasen

- Denosumab 120 mg subkutan alle 4 Wochen

### Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

Bei Knochenmetastasen in der Wirbelsäule kann operiert werden:

- bei Brüchen oder Bruchgefahr
- bei akuter Gefährdung des Rückenmarks

### Therapie der Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sollten bestrahlt werden:

- bei Einschränkungen der Beweglichkeit
- bei Schmerzen
- bei Gefahr eines Bruches
- nach einer Operation (postoperativ)

Die Bestrahlung einer Knochenmetastase kann gegebenenfalls mehrmals angewandt werden.

## Prävention (Vorbeugung) und Therapie der durch die Tumorthherapie ausgelösten Osteoporose

- Eine regelmäßige Knochendichtemessung ist beim Einsatz von Aromatasehemmern zu empfehlen.
- Sport, körperliche Aktivität, Kalzium, Vitamin D und Vermeidung von Untergewicht (BMI < 18) sind zur Vermeidung einer Osteoporose empfehlenswert.
- Die regelmäßige Gabe von Bisphosphonaten, die zur Behandlung einer Osteoporose zugelassen sind, kann einem Knochendichteverlust unter adjuvanter (unterstützender) Therapie vorbeugen.

## Metastasierte Brustkrebskrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten

### Ist eine Brustoperation bei Patientinnen mit Fernabsiedelungen sinnvoll (M1-Situation)?

- Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass eine Entfernung des Tumors in dieser Situation möglicherweise einen individuellen Vorteil bieten könnte.
- Eine Entfernung der Brust in dieser Situation wird besonders dann empfohlen, wenn dadurch weitere örtliche Tumorkomplikationen (Geschwürbildung, Blutung, Geruchsbelästigung) vermieden werden können.
- Alternative Therapieformen (z. B. Strahlentherapie) sind dagegen abzuwägen.

### Örtliche Behandlung von Tochtergeschwülsten in der Leber oder Lunge (Leber-/Lungenmetastasen)

- Jede Operation in dieser Situation ist eine individuelle Entscheidung.
- Die operative Entfernung von gesicherten Lebermetastasen oder die Entfernung eines gesamten, die Metastase tragenden Leberanteils (Leberlappen) ist dann eventuell angezeigt, wenn die Lebergeschwulst komplett entfernt werden kann, keine weiteren Fernabsiedelungen vorliegen und insgesamt das Verhalten des Tumors auf ein langsames Wachstum schließen lässt.

### Als Alternativen für eine Operation kommen unter Umständen infrage:

- Entfernung einzelner Metastasen durch Hitze oder Kälte:
  - Vereisung
  - Laserbehandlung (LITT)
  - Hochfrequenzbehandlung (RFA)
- eine gezielte Bestrahlung der Absiedelung z. B. durch selektive interne Radiotherapie (SIRT)
- die Kombination aus Chemotherapie und Verschluss von Tumorgefäßen, die den Tumor ernähren (Chemoembolisation)

#### Merke

Eine örtliche Chemotherapie der Leber wird nicht mehr empfohlen!

### Maligner (bösartiger) Pleuraerguss (M. P.-E.) (Flüssigkeitsansammlung im Lungenfell)

- Im Verlauf einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung kann dies bei bis zu 50 % aller Patientinnen vorkommen. Die Flüssigkeit wird durch Tumorzellen gebildet, die sich zwischen den Rippenfellblättern ausbreiten.
- Bei Vorliegen eines Pleuraergusses bestehen effektive Behandlungsmöglichkeiten, um eine möglichst lange örtliche Tumorkontrolle zu gewährleisten.

#### Therapie

- Verklebung von Lungen- und Rippenfell („Pleuraspalt“) durch Einbringen verschiedener geeigneter Substanzen, wie z. B. Talkum (besonders empfohlen im Rahmen einer operativen Brustkorb-Spiegelung).
- Das wiederholte Ablassen des Ergusses durch mehrfache Punktionen kann im Einzelfall die operativen Verklebung des Rippenfells hinauszögern oder unnötig machen.

- Eine Therapie wird empfohlen, wenn Symptome (z. B. Luftnot) vorhanden sind. Zudem sollte eine Medikamentenbehandlung (z. B. Chemo- und/oder Antihormon- und/oder Antikörpertherapie) erfolgen.

### Maligner (bösartiger) Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauch)

- „Bauchwasser“ entsteht analog zum Pleuraerguss durch Wachstum von Krebszellen im Bauchraum. Eine Behandlung ist notwendig bei Beschwerden (Völlegefühl, Druck, Schmerzen).
- Die Therapie besteht im Ablassen des Bauchwassers, gegebenenfalls unterstützt durch eine Medikamentenbehandlung wie z. B. Chemotherapie und/oder antihormonelle Therapie und/oder Antikörpertherapie.

### Maligner (bösartiger) Perikarderguss (Wasser im Herzbeutel)

- Ist im Wesentlichen eine gefährliche Variante der bösartigen Ergussformen, da der Erguss die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigt. Ein Ablassen eines ausgeprägten Ergusses ist zwingend erforderlich, besonders effektiv erscheint hier die operative Brustkorb-Spiegelung oder die Punktion des Herzbeutels unter Ultraschallkontrolle.
- Eine Alternative stellt eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Mitoxantron dar.

### Weitere relevante Orte für Tochtergeschwulste

- Bei einem Befall des blutbildenden Knochenmarks ist unter Umständen trotz bereits bestehender Zellarmut eine Chemotherapie hilfreich, wöchentliche Gaben bevorzugt.
- Bei Fernabsiedelungen, die Beschwerden aufgrund von örtlich begrenztem Wachstum bereiten, ist die Möglichkeit einer streng eingegrenzten örtlichen Bestrahlung zu prüfen.

## Metastasen des zentralen Nervensystems (Gehirn, Rückenmark)

### Hirnmetastasen

- Ein Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) im Rahmen von Krebserkrankungen kann sich in Gestalt von Absiedlungen im Hirngewebe (Hirnmetastasen) oder der sogenannten weichen Hirnhäute (Leptomeningeosis carcinomatosa) äußern.

### Hirnmetastasen: Bestrahlung

- Standardtherapie ist die Ganzhirnbestrahlung, bei einzelnen oder wenigen Herden auch eine gezielte Bestrahlung, die mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden kann.
- In Fällen, bei denen nur wenige Herde nachweisbar sind und/oder größere Metastasen vorliegen, die das Hirngewebe verdrängen, kann vor dieser Maßnahme zunächst eine Operation durchgeführt werden.
- Als Alternative zur chirurgischen Entfernung steht seit einigen Jahren eine neue Bestrahlungsmethode (stereotaktische Bestrahlung) zur Verfügung, bei der die einzelnen Herde ganz gezielt bestrahlt werden.
- Vorteil dieser Hochpräzisionstechnik ist die niedrigere Nebenwirkungsrate sowie die geringere Behandlungsfrequenz in Gestalt einer einzigen Sitzung.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens (Rezidiv) kann nach einer solchen gezielten Bestrahlung wie bei der Operation durch eine nachgeschaltete Ganzhirnbestrahlung reduziert werden.



### Rezidiv (Wiederauftreten) von Hirnmetastasen

- Im Falle eines Wiederauftretens von Hirnmetastasen kommt nur in ausgewählten Situationen eine erneute Operation oder Bestrahlung in Betracht.
- Ist dies nicht möglich, kann eine Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie gegen HER2 erwogen werden.

### Leptomeningeosis carcinomatosa

Die Behandlung dieses Metastasierungstyps erfolgt zumeist medikamentös.

- Aufgrund des zumeist verstreuten Ausbreitungsmusters entlang der Hirnhäute im Wirbelsäulenbereich hat es sich bewährt, Chemotherapeutika innerhalb des Rückenmarkkanals (intrathekal) zu verabreichen.
- Liegt ein umschriebener Befall vor, kann eine Bestrahlung meist als zusätzliche Maßnahme sinnvoll sein.

# Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen

## Ernährung und Brustkrebs

Diese Empfehlungen gelten als wissenschaftlich gesichert.

Die Brustkrebsprognose und die allgemeine Gesundheit werden verbessert durch:

- ausgewogene Ernährung gemäß allgemeiner Ernährungsrichtlinien, d. h. fettbewusst (weniger tierische/gesättigte Fette), ballaststoffreich (viel Obst, Gemüse, Vollkorn), mäßig Milchprodukte; Erhaltung bzw. Erreichen des Normalgewichts
- Vermeiden von Genussgiften (Alkohol, Nikotin)
- regelmäßige sportliche Ausdauerbetätigung

Die Brustkrebsprognose kann verschlechtert werden durch:

- radikale Hungerdiäten
- Fehl- und Mangelernährung (sehr einseitige Ernährung)
- unerwartete und unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Ihrer onkologischen Therapie und anderweitig eingenommenen Medikamenten, auch solchen aus dem naturheilkundlichen oder komplementärmedizinischen Bereich; besprechen Sie daher solche Begleitmedikamente mit Ihrem Brustkrebstherapeuten

## Komplementäre (ergänzende) Maßnahmen

Diese Zusatztherapie hat für Patientinnen in jedem Fall Vorteile gezeigt und wird deshalb ohne Einschränkungen empfohlen:

- körperliches Training/Sport  
3- bis 5-mal pro Woche 30–60 Minuten moderates körperliches Training (z. B. Walking, Radfahren) verbessert die krankheitsfreie Überlebenszeit, die Lebensqualität,

die Herz-Kreislauf-Funktionen, die körperliche Leitungsfähigkeit und verringert allgemeine Erschöpfungssymptome (Fatigue). Grundsätzlich ist körperliches Training mit Ausnahme weniger Kontraindikationen in jeder Behandlungsphase möglich. Die Intensität sollte abhängig von Krankheitsphase, Tagesform und individuellen Möglichkeiten gewählt werden – grundsätzlich ist es anzuraten, langsam zu beginnen, um Überforderungen zu vermeiden. Empfohlen wird eine Kombination aus gezielter Kräftigung, Dehnungen und Ausdauertraining.

#### ■ Mind-Body-Medizin

Die Mind-Body-Medizin unterstützt den gesundheitsfördernden Umgang mit Ernährung, Bewegung und Stressbelastungen mit dem Ziel, die körperlichen und seelischen Selbstheilungskräfte zu aktivieren. Achtsamkeitsbasierte Programme wie z. B. MBSR („Mindfulness-Based Stress Reduction“ – ein Gruppenprogramm mit den Schwerpunkten Stressbewältigung, Meditation, Yoga, kognitive Umstrukturierung, soziale Unterstützung), Entspannung und Yoga können helfen, Ängste und Stress abzubauen und die Lebensqualität zu verbessern. Es gibt allerdings keine Belege dafür, dass der Verzicht auf derartige Maßnahmen die Prognose verschlechtert.

Diese Zusatztherapien haben für Patientinnen keine eindeutig nachgewiesenen Vorteile, können aber in Einzelfällen verwendet werden, eine allgemeine Empfehlung gibt es nicht. Ein Beleg für eine verbesserte Prognose konnte nie erbracht werden, möglicherweise kann die Lebensqualität günstig beeinflusst werden:

#### ■ Gabe von Extrakten aus der Traubensilberkerze und der Mistel

#### ■ Akupunktur

Akupunktur kann bei folgenden Beschwerden unterstützend eingesetzt werden:

- Übelkeit und Erbrechen während der Chemotherapie oder nach der Operation
- Gelenkschmerzen, Hitzewallungen unter antihormoneller Therapie
- Schmerzen
- Fatigue (Müdigkeit)

Diese Zusatztherapien können für Patientinnen u. U. **nachteilige Wirkungen** haben und werden deshalb nicht empfohlen:

- Zuführen von Mineralien und Spurenelementen (Selen, Zink, Magnesium, Jod)
- Gabe von hochdosierten Vitaminen A, C und E
- Gabe von eiweißabbauenden/-verdauenden Enzymen (wie Papain aus der Schale/Kernen der Papaya, Trypsin, Chymotrypsin aus der Bauchspeicheldrüse, Lektine aus Erbsen und Linsen)
- Gabe von pflanzlichem Östrogen aus Sojaprodukten, insbesondere bei hormonrezeptorpositivem Tumor
- Gabe von Thymus-, Milzpeptiden
- Sauerstoff- und Ozon-Therapie
- Johanniskraut unter antihormoneller oder Chemo-/Antikörpertherapie

### Behandlung von Wechseljahresbeschwerden

Bei Wechseljahresbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Trockenheit im Bereich der Scheide, ...) sollte eine sogenannte Hormonersatztherapie bei hormonrezeptorpositiven Erkrankungen nicht eingesetzt werden, da hierdurch Tumorzellen zum Wachstum angeregt werden könnten. Dies ist in der hormonrezeptornegativen Situation wahrscheinlich nicht der Fall. Tibolon sollte nicht eingesetzt werden.

Bei Trockenheit in der Scheide und Beschwerden beim Geschlechtsverkehr können Feuchtigkeitsgele oder Gleitmittel verwendet werden, in Einzelfällen auch Östriol-Präparate (E3) lokal in der Scheide. Diese sollten unter einer Aromatasehemmertherapie nicht eingesetzt werden.

Bei ausgeprägten Hitzewallungen können Venlafaxin oder unter Tamoxifen Gabapentin oder Clonidin eingenommen werden.

## Immunsystem

Die Wechselwirkungen zwischen Brustkrebs und dem Immunsystem stehen in den letzten Jahren im zentralen Interesse der Forschung und der Fragen der Patientinnen. Wir wissen, dass Immunreaktionen eine große Rolle bei der Tumorentstehung und im Verlauf der Erkrankung spielen. Allerdings können Immunzellen Brustkrebs nicht nur bekämpfen, sondern leider auch stimulieren und unterstützen.

Immuntherapien werden unterschieden in

- aktive und passive Vakzinierungen und
- Immunmodulationen.

Aktive und passive Vakzinierungen

- Bei aktiven Vakzinierungen werden dem Körper nicht funktionsfähige Antigene von Brustkrebszellen angeboten, damit er eine Immunreaktion aufbaut (klassische Impfung direkt oder über Antigen präsentierende Zellen wie dendritische Zellen). Bei HER2-positivem Brustkrebs wurden hier bereits erste Erfolge erzielt (Phase 2).
- Passive Vakzinierungen bestehen aus der direkten Gabe von aktivierten immunkompetenten Zellen (z. B. T-Killerzellen). Hier stecken wir noch in den wissenschaftlichen Kinderschuhen, machen aber Fortschritte.

Immunmodulationen

- Immunmodulationen sollen dem Immunsystem veränderte Grundbedingungen bieten, um eine bessere Antitumorwirkung zu erzielen. Zwar wurden hier bereits sehr interessante Hypothesen präsentiert, jedoch bisher nicht bewiesen.

Insgesamt kann keine Empfehlung zur Durchführung von kommerziell angebotenen Immuntherapien gegeben werden, da bisher keine Therapie in Studien zu einem Vorteil für die Patienten geführt hat. Grundsätzlich muss auch darauf hingewiesen werden, dass auch negative Auswirkungen solcher Therapien denkbar sind.

## Wörterbuch

Ablatio/Mastektomie	Entfernung der gesamten Brustdrüse
Adjuvante Therapie	An die Operation anschließende Behandlung als Teil der kurativen Behandlung. Kann auch vor einer Operation als sogenannte „neo-adjuvante Therapie“ (meist Chemotherapie) erfolgen. Ziel ist die Vernichtung verstreuter Tumorzellen und damit die Verbesserung der Heilungschancen.
Alopezie	Haarausfall (Nebenwirkung vieler Chemotherapien)
Anämie	Blutarmut
Anamnese	Krankengeschichte
Angiogenese	Neubildung von Blutgefäßen
Antihormonelle Therapie	Gezielte Therapie bei vorhandener Hormonabhängigkeit der Tumorzellen; der Tumor besitzt einen Östrogenrezeptor (ER) und/oder einen Progesteronrezeptor (PR). Eingesetzte Medikamente sind Tamoxifen, Aromatasehemmer oder GnRH.
Antikörpertherapie	Zielgerichtete Therapie gegen eine bestimmte Eigenschaft der Tumorzelle, z. B. Trastuzumab (Herceptin®) bei HER2-Nachweis in der Tumorzelle.
Anthrazykline	Anthrazykline wirken als Zytostatika, indem sie die Topoisomerase IIa hemmen. Topoisomerase IIa ist ein Schlüsselenzym der Zellteilung. Zu den Anthrazyklinen gehören z. B. Epirubicin und Doxorubicin (Adriamycin).
Aromatasehemmer	Medikament, das das Enzym Aromatase hemmt. Durch Aromatase wird nach den Wechseljahren im Körper das weibliche Geschlechtshormon Östron gebildet. Wird dieser Weg unterbrochen, können Krebszellen, die einen Hormonrezeptor haben, blockiert werden (= antihormonelle Therapie)

Axilla	Achselhöhle
Benigne	gutartig
Bilateral	beidseitig, beide Brüste sind betroffen
Biopsie	Probeentnahme
Bisphosphonate	knochenaufbauende Medikamente
Brusterhaltende Therapie	Entfernung des Knotens sicher im Gesunden unter Erhalt der Restbrust.
Brustwandrezidiv	Wiederauftreten von Brustkrebs an der Brustwand nach einer kompletten Brustentfernung.
Carcinom	Krebs
Chemotherapie	Unspezifische Therapie, die schnell teilende Zellen (vor allem Krebszellen) abtötet.
DCIS	Duktales Carcinoma in situ. Frühe Krebsform aus dem Milchgang (Ductus), die noch nicht als tatsächlicher Krebs gilt, da die Zellen noch nicht die Zellgrenzen zerstört haben. Häufig vergesellschaftet mit Mikrokalk.
Emesis	Erbrechen
Endokrine Therapie	Antihormonelle Therapie; wird bei Nachweis eines Hormonrezeptors eingesetzt.
ER (Östrogenrezeptor)	Eigenschaft der Tumorzelle; gibt bei Nachweis Hormonabhängigkeit an.
Fatigue-Syndrom	Müdigkeits-Syndrom; betrifft nicht nur Menschen mit Krebs. Beschreibt allgemeine Müdigkeit sowohl im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch der geistigen Möglichkeiten. Gehäuft bei Chemotherapie oder Bestrahlung.
Fernmetastase	Tochtergeschwulst; Ausbreitung des Tumors auf andere Organe (z. B. auf Lunge, Leber oder Knochen)

Gen	Chromosom, Erbgut
GnRH-Analogon	Medikament, das die Eierstockfunktion vor den Wechseljahren ausschaltet. Dies führt dazu, dass keine weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) mehr gebildet werden.
Hormonrezeptor	Eigenschaft der Krebszelle, die eine Hormonabhängigkeit anzeigt
HER2 bzw. HER2/neu	HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, auch HER2/neu, erb-B2, c-erbB2) gehört zur Gruppe von Wachstumsfaktorrezeptoren, die das Zellwachstum anregen. Bei ca. 15 % aller Brustkrebsfälle ist er vermehrt vorhanden („Überexpression“ bzw. „Genamplifikation“) und somit ist die Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®, siehe Antikörpertherapie) oder mit sogenannten Tyrosinkinasehemmern (Lapatinib; Tyverb®) möglich.
Interdisziplinär	Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Berufsgruppen (optimale Zusammensetzung für ein Brustkrebs-Tumorboard: Radiologe, Pathologe, Gynäkologe, plastischer Chirurg, gynäkologischer Onkologe, internistischer Onkologe, Strahlentherapeut, Selbsthilfe, Breast Care Nurse, Psychoonkologe, Sozialarbeiter, Seelsorge, Physiotherapeut ...)
Karzinom	Krebs
Klimakterium	Wechseljahre (1 Jahr lang keine Regelblutung mehr)
Krebs	Karzinom, Carcinom
Kurative Behandlung	Behandlung, die zur Heilung führt
Lokalrezidiv	Wiederauftreten eines Krebses am Ort der ersten Erkrankung
Lokoregionäres Rezidiv	Wiederauftreten eines Krebses am Ort der ersten Erkrankung
Mammakarzinom	Brustkrebs
Maligne	bösartig
Mastektomie	Entfernung der gesamten Brust (auch Ablatio)



Multifokal	mehrere Herde innerhalb eines Viertels (Quadrant) einer Brust
Multizentrisch	Mehrere Herde in verschiedenen Vierteln der Brust (2 oder mehr Quadranten beteiligt). In der Regel ist nun ein brusterhaltendes Vorgehen nicht mehr möglich.
N0 = nodalnegativ	freie Lymphknoten (kein Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten)
N1, N2, N3 = nodalpositiv	Nachweis von Krebszellen in den Lymphknoten
Neoadjuvant	Der Operation vorangeschaltete Therapie mit dem Ziel der Verkleinerung des Tumors; Hauptziel wie in der adjuvanten Therapie: Verbesserung der Heilungschancen.
Osteopenie	niedrige Knochendichte, definitionsgemäß noch keine Osteoporose
Osteoporose	Knochenbrüchigkeit
Palliative Behandlung	Behandlung hilft, die Situation zu verbessern; eine Heilung ist nicht mehr möglich.
Paravasat	Flüssigkeit einer Infusion, die nicht in die Vene, sondern in deren Umgebung gelaufen ist.
Postmenopause	Zeit nach den Wechseljahren
Prämenopause	Zeit vor den Wechseljahren
PR (Progesteronrezeptor)	Eigenschaft der Tumorzelle; gibt Hormonabhängigkeit an.
Prädiktiver Faktor	Faktor, der das Ansprechen einer Therapie anzeigt.
Prognosefaktor	Faktor, der Hinweise auf den Verlauf der Erkrankung gibt.
R0-Resektion	Die Geschwulst wurde sicher im Gesunden entfernt (mikroskopisch gesichert ohne Tumorrest).

R1-Resektion	Der Tumor wurde nicht im Gesunden entfernt.
Radiotherapie	Bestrahlungsbehandlung
Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH)	hypophysär bedingte Störung der Nierenfunktion
Screening	systematische Reihenuntersuchung (Das Mammografie-Screening ist in Deutschland flächendeckend eingesetzt: Frauen zwischen 50–69 Jahren werden zur Screening-Untersuchung alle 2 Jahre eingeladen.)
Sentinel Node	Wächterlymphknoten; erster Lymphknoten bzw. erste Lymphknoten-gruppe im Abflussgebiet des Tumors; lässt sich mit einer bestimmten szintigrafischen Technik meistens darstellen.
Staging	Zusatzuntersuchungen nach Feststellung eines bösartigen Tumors zur Abklärung, ob Metastasen vorliegen: Röntgen-Thorax: Lungenaufnahme Oberbauch-Ultraschall: Leber Skelett-Szintigrafie: Knochen
Taxane	Taxane hemmen die Zellteilung, indem sie den Spindelapparat hemmen und so diesen für seine Funktion bei der Zellteilung unbrauchbar machen. Für die Therapie des Mammakarzinoms zugelassene Substanzen sind Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) und nab-Paclitaxel (Abraxane®).
Therapie	Behandlung
Tumor	Geschwulst; Begriff ist wertfrei: wird sowohl bei gutartigen als auch bösartigen Geschwülsten verwendet.
Zytostatika	Für die Chemotherapie eingesetzte Medikamente, die die Zellteilung hemmen.

## Was bedeutet die Tumorklassifikation?

### TNM-Klassifikation

<b>T</b>	Tumorstadium bzw. Ausdehnung des Tumors	
cT	klinisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie	
pT	vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
ypT	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
	TX	Tumorgröße kann nicht beurteilt werden
	T0	kein Tumor
	Tis	Tumorvorstufe („in situ“)
	T1	Größe < 2 cm
	T2	Größe 2 – 5 cm
	T3	Größe > 5 cm
	T4	Haut oder Muskel oder beides befallen
	T4d	sog. „inflammatorisches Mammakarzinom“ (ausgedehnter Befall der Haut-lymphgefäße der Brust)
<b>N</b>	Beurteilung der Lymphknoten der Brust (Nodalstatus) regionär, d. h. Achsel bis Schlüsselbeinregion	
cN	klinisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie	
pN	vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
ypN	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
	NX	Nodalstatus kann nicht beurteilt werden
	N0	kein Lymphknotenbefall
	N1, N2, N3	zunehmend Lymphknoten mit Tumorbefall

<b>M</b>	Beurteilung der Fernmetastasen (meist Leber, Lunge, Knochen, Hirn)	
	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen vorhanden
<b>G</b>	Grading (Wachstumstendenz der Krebszellen)	
	G1	langsam wachsend, den normalen Brustzellen ähnlich
	G2	schneller wachsend, den normalen Brustzellen noch etwas ähnlich
	G3	sehr schnell wachsend, den normalen Brustzellen wenig ähnlich
<b>L</b>	Beurteilung der Lymphbahnen um den Tumor herum	
	L0	Lymphbahnen ohne Krebszellen
	L1	Lymphbahnen mit Krebszellen
<b>V</b>	Beurteilung der Gefäße um den Tumor herum	
	V0	Gefäße ohne Krebszellen
	V1	Gefäße mit Krebszellen
<b>R</b>	Beurteilung der Resektionsränder (Schnittländer) um den Tumor herum	
	R0	Schnittländer ohne Tumorzellen
	R1	Schnittländer von Tumorzellen infiltriert

### Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus beschreibt den Anteil an Zellen, die Bindungsstellen (Rezeptoren) für die weiblichen Hormone (Östrogene, Progesterone) aufweisen. Diese sogenannten Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR, PgR) werden mit einer immunologischen Färbemethode dargestellt. Je nachdem, wie viele der Zellen (eigentlich Zellkerne) angefärbt werden, d. h. Bindungsstellen besitzen, und wie stark sich die Zellkerne anfärben, ergibt sich ein bestimmter immunreaktiver Wert (Score, IRS). Ab einem Wert von 4 wird eine antihormonelle Therapie generell empfohlen, in dem Bereich 1–3 ist die Wirkung einer solchen Therapie unsicher.

Anzahl angefärbter (positiver) Zellen	Immunreaktiver Score (IRS)	Hormonrezeptorstatus
0 %	0	negativ
1–9 %	1–3	fraglich positiv
≥ 10 %	4–12	positiv
unbekannt	unbekannt	positiv

### HER2-Status

HER2 ist die Bezeichnung für einen Rezeptor (Bindungsstelle) für Wachstumsfaktoren auf den Tumorzellen. Bei HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation wird im Allgemeinen der Einsatz eines HER2-gerichteten Medikamentes empfohlen (Trastuzumab, Lapatinib). Die HER2-Bestimmung erfolgt mittels einer immunologischen Färbemethode (Immunhistochemie) oder dem Gen-Nachweis (FISH, CISH) am Tumorgewebe.

### Bewertung Immunhistochemie:

HER2 0	Bindungsstellen nicht vorhanden	HER2-negativ
HER2 1+	Bindungsstellen schwach vorhanden	HER2-negativ
HER2 2+	Bindungsstellen mittelmäßig vorhanden	FISH oder CISH erforderlich
HER2 3+	Bindungsstellen deutlich ausgeprägt	HER2-positiv (Überexpression)

### Bewertung FISH/CISH:

FISH negativ HER2-negativ (normale Zahl an Gen-Kopien)

FISH positiv HER2-positiv (Amplifikation, vermehrte Zahl an Gen-Kopien)

### Prognosefaktoren uPA/PAI-1

Die uPA/PAI-1-Werte werden am Tumorfrischgewebe bestimmt und können für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ein niedriges Rezidiv-Risiko vorhersagen (wenn beide Werte unterhalb des Schwellenwertes liegen).

uPA < 3 ng/mg

PAI-1 < 14 ng/mg

## Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2014

Prof Dr. Ute-Susann Albert, Marburg

Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut

Dr. Joachim Bischoff

Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin

Dr. Klaus Brunnert, Osnabrück

Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim

Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf

PD Dr. Nikos Fersis, Bayreuth

Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld

PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Prof. Dr. Volker Hanf, Fürth

Prof. Dr. Nadia Harbeck, München

Prof. Dr. Jens Huober, Ulm

Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach

Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen

PD Dr. Sherko Kümmel, Essen

PD Dr. Cornelia Liedtke, Lübeck

Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg/Frankfurt

Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover

Prof. Dr. Michael Lux, Erlangen

Prof. Dr. Nicolai Maass, Aachen

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz,  
Neu-Isenburg/Frankfurt

Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt (Main)

Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg

Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Kiel

Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach

Dr. Mahdi Rezai, Düsseldorf

Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

PD Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Prof. Dr. Ingrid Schreer, Hamburg

Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg

Prof. Dr. H. Peter Sinn, Heidelberg

Prof. Dr. Erich F. Solomayer, Homburg

Prof. Dr. Rainer Souchon

Prof. Dr. Elmar Stickeler, Freiburg

PD Dr. Marc Thill, Frankfurt (Main)

Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle (Saale)

Prof. Dr. Michael Untch, Berlin

## Kontakt

Für Anregungen ist unsere Gruppe dankbar.  
Wenden Sie sich bitte an

■ Prof. Dr. med. Anton Scharl  
[Sprecher der AGO-Kommission  
Mamma]

Klinikum St. Marien, Frauenklinik  
Mariahilfbergweg 5-7  
D-92224 Amberg  
Tel.: +49 9621 38 1371, Fax: +49 9621 38 1358  
E-Mail: [scharl.anton@klinikum-amberg.de](mailto:scharl.anton@klinikum-amberg.de)