



# BRUSTKREBS

## **Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2018**

herausgegeben von  
Wolfgang Janni und Volkmar Müller  
im Namen der Kommission Mamma der  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)  
für Patientinnen, Patienten, Angehörige und Interessierte



Brustkrebs  
Patientenratgeber zu den  
AGO-Empfehlungen 2018

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

Eisai GmbH  
Celgene GmbH  
medac GmbH  
Brustkrebs Deutschland e.V.



# Brustkrebs

Patientenratgeber zu den  
AGO-Empfehlungen 2018

herausgegeben von  
Wolfgang Janni und Volkmar Müller,  
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.

© 2018 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.

Printed in Germany by grafik + druck, München

ISBN 978-3-86371-269-3

# Inhalt

Vorwort. . . . .	1
Brustkrebserkrankung. . . . .	3
Prävention (Lebensstil und Brustkrebsrisiko). . . . .	5
Familiäre Brustkrebserkrankung. . . . .	8
Früherkennung und Diagnostik . . . . .	12
Pathologie. . . . .	14
Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren. . . . .	19
Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3) . . . . .	22
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) . . . . .	25
Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. . . . .	27
Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung (Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion). . . . .	31
Adjuvante antihormonelle Therapie der frühen Brustkrebserkrankung vor oder nach den Wechseljahren (Prä- und Postmenopause) . . . . .	33
Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie . . . . .	42
Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation (primäre/neoadjuvante Therapie). . . . .	46
Strahlentherapie (Radiotherapie). . . . .	49
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement . . . . .	54
Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen. . . . .	67
Brustkrebsnachsorge. . . . .	70
Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv). . . . .	72

Hormontherapie basierte Behandlung der fortgeschrittenen/ metastasierten Brustkrebserkrankung . . . . .	75
Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung . . . . .	79
Osteonkologie und Knochengesundheit. . . . .	87
Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten . . . . .	91
Metastasen des zentralen Nervensystems (Gehirn, Rückenmark). . . . .	94
Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen. . . . .	96
Gynäkologische Probleme. . . . .	100
Wörterbuch. . . . .	103
Was bedeutet die Tumorklassifikation? . . . . .	108
Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2018 . . . . .	112
Kontakt. . . . .	114



## 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 2018) 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. Wolfgang Janni



Prof. Dr. med. Volkmar Müller

# 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.

Nach neueren Erkenntnissen geht man davon aus, dass etwa 25% der Brustkrebsneuerkrankungen durch eine gesunde Lebensführung (fettarme Ernährung, wenig Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinvermeidung) verhindert werden können. Die folgenden Risikofaktoren für Brustkrebs sind von großer Bedeutung und können beeinflusst werden:

- erhöhtes Körpergewicht (Body-Mass-Index über 25 kg/m<sup>2</sup> ist zu vermeiden)
- fehlende Bewegung (3–5 Std. Spaziergänge mit mäßigem Schritt pro Woche können schützen)
- vermeiden eines Typ II Diabetes mellitus durch eine moderate Lebensführung; wenn ein Typ II Diabetes diagnostiziert wurde, kann eine optimierte Einstellung zu einer Risikoreduktion für die Entstehung eines Mammakarzinoms führen
- Ernährung (fettreduzierte Ernährung ist günstiger als fettreiche Ernährung)
- nach Möglichkeit sollte der Konsum von rotem Fleisch reduziert werden, besser eine Handvoll Nüsse (25 g) pro Tag
- regelmäßiger Alkoholkonsum (bereits das tägliche Glas Wein kann das Risiko erhöhen, < 5–15 g Alkohol/Tg)

- Rauchen erhöht das Brustkrebsrisiko; besonders stark bei Frauen, die sehr früh mit dem Rauchen beginnen oder die über 10 Jahre geraucht haben; empfohlen wird, das Rauchen aufzugeben; dadurch kann das erhöhte Risiko wieder reduziert werden
- zu kurze Stillzeit (eine Gesamtstillzeit von 1,5 bis 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); besonders von Östrogen/Gestagen-Kombinationen
- geringe körperliche Aktivität und extreme Gewichtszunahme (> 20 kg) während einer Schwangerschaft erhöhen moderat das Brustkrebsrisiko der Tochter aus dieser Schwangerschaft
- Schlafmangel (Nacht/Schichtarbeit)

Eine Ergänzung der Ernährung mit Vitaminen, Spurenelementen und Mineralien wird nicht empfohlen, da dadurch das Brustkrebsrisiko nicht gemindert wird. Es können aber gegebenenfalls unerwünschte Effekte auftreten. Es wird ganz allgemein eine ballaststoffreiche Ernährung mit Obst und Gemüse bzw. eine mediterrane Diät als Teil einer ausgewogenen Lebensführung empfohlen. Andere spezifische Diäten (z. B. vegetarisch, vegan, ketogen) sind nicht vorteilhaft.

Eine niederländische Studie hat eine Reduktion des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen durch den täglichen Verzehr von 10 g Nüssen/Tag beschrieben.

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

- höheres Alter
- familiäre Krebserkrankungen
- nachgewiesene genetische Veränderungen, die das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen (BRCA1, BRCA2 u. a.)

- vorausgegangene Gewebeveränderungen 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 (erste Periode), späte Menopause (letzte Periode)
- mütterliche Schwangerschaftsprobleme wie Gestationsdiabetes

Die Aufnahme von Umweltgiften (z. B. Polyfluoroalkyle, DES) in der fetalen und frühkindlichen Entwicklung kann das Brustkrebsrisiko im Erwachsenenalter erhöhen.

Viele Faktoren werden in den Medien immer wieder diskutiert, spielen nach der aktuellen Datenlage aber keine Rolle für das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken:

- Gebrauch von aluminiumhaltigen Deodorants
- Glyphosat-Herbizid-Anwendung
- Brustimplantate

Orale Kontrazeptiva (Antibabypille) erhöhen das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, insgesamt nicht! Andererseits scheint das Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms leicht erhöht.

Auf der anderen Seite senkt die Einnahme der „Pille“ das Risiko deutlich, an Eierstockkrebs zu erkranken. Die Einnahme der Pille stellt allerdings für BRCA1/2-Mutations-trägerinnen keine Alternative zur prophylaktischen Entfernung von Eierstöcken und Eileitern bei bislang fehlenden Früherkennungsmethoden für den Eierstockkrebs dar.

## Familiäre Brustkrebserkrankung

- Bei rund 30 % aller Frauen mit Brustkrebs liegt eine familiäre Belastung bzw. ein junges Erkrankungsalter oder es liegen mehrfache Tumorerkrankungen vor, hinweisend auf eine genetische Belastung.
- Bei rund 5 bis 10 % aller Frauen mit Brustkrebs lässt sich eine genetische Veränderung (= Mutation) in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 (BRCA1/2 = breast cancer gene = Brustkrebs-Gen) nachweisen, welche neben Brustkrebs auch Eierstockkrebs verursachen kann.
- Das bedeutet, dass die genetische Ursache für den Großteil der familiär gehäuften Brustkrebserkrankungen bisher nicht geklärt ist.
- Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es noch viele weitere Risikogene und Genvarianten gibt, wobei Mutationen in diesen Genen vermutlich nur ein moderat erhöhtes Erkrankungsrisiko verursachen und im Sinne eines oligo- bis polygenen Erbgangs interagieren. Erste Gene sind bereits identifiziert und werden derzeit validiert.

Folgende familiäre Risikosituation können 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\*

---

\* In einer Linie einer Familie.



- 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 Mamma- oder Ovarialkarzinom\*
- eigene Mammakarzinomerkrankung vor dem 60. Lebensjahr, die triple-negativ ist (Fehlen der beiden Hormonrezeptoren und des HER2-Rezeptors)
- eigene Ovarialkarzinomerkrankung
- Bei therapeutischer Relevanz (z.B. Einsatz von PARPi)

Liegt eine solche Situation in der Familie vor, kann eine genetische Testung angeboten werden. Hierzu sollte vorab eine ausführliche und nicht direktive Beratung erfolgen, 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 über die Homepage des Konsortiums ([www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de)) oder auch 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.

---

\* In einer Linie einer Familie.

Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben ein lebenslanges Risiko von rund 70 %, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko für Eierstockkrebs liegt lebenslang bei rund 40 % für BRCA1-Mutationsträgerinnen und bei rund 20 % für BRCA2-Mutationsträgerinnen.

Bei Nachweis einer Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 ist die Teilnahme an einer intensivierten Diagnostik im Rahmen eines speziellen Früherkennungs- 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

Ist die BRCA1/2-Mutationsanalyse negativ, besteht aber dennoch eine erhöhte familiäre Belastung, so kommt ein weniger intensives Programm zum Einsatz mit Beginn der Untersuchungen ab dem 31. Lebensjahr. Ab dem 50. Lebensjahr erfolgt für diese Frauen die Überführung in die allgemeinen Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen.

Für Mutationsträgerinnen kommt gegebenenfalls auch eine prophylaktische Entfernung der Brustdrüsenkörper in Betracht. Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten der Eierstockkrebsfrüherkennung wird Mutationsträgerinnen die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter nach Abschluss der Familienplanung empfohlen. Hierdurch wird nicht nur das Eierstockkrebsrisiko drastisch gesenkt, sondern auch das verbleibende Brustkrebsrisiko.

Da die Risiken je nach betroffenem Gen und familiärer Situation sehr schwanken können, ist es wichtig, dass vor Durchführung einer prophylaktischen Operation eine

erneute ausführliche Beratung erfolgt, die die konkrete Risikosituation, das Alter und die Lebenssituation berücksichtigen soll.

Zwischenzeitlich liegen auch Daten vor, die darauf hinweisen, dass BRCA-assoziierte Tumoren ein anderes Therapieansprechen aufweisen als sporadische Mammakarzinome. Dies betrifft vor allem die platinhaltigen Chemotherapien. Hier konnte jüngst in der metastasierten Situation gezeigt werden, dass das Tumoransprechen auf Platin besser war als auf ein Taxan, sodass die AGO Mamma nun eine Empfehlung für platinhaltige Chemotherapien in der Metastasierung ausgesprochen hat. PARP-Inhibitoren stellen hier ebenfalls eine gute Behandlungsoption dar. Auch in der Neoadjuvanz konnte bei Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen, die Platinsalze erhielten, eine höhere Rate an Komplettremissionen erreicht werden. Eine prophylaktische Entfernung der kontralateralen, nicht erkrankten Brust bei einseitiger Erkrankung ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren wird nicht empfohlen. Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden.

Die FDA hat in der metastasierten Brustkrebsituation bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen Anfang 2018 erstmals einen PARP-Inhibitor für die Behandlung zugelassen. In Deutschland ist mit der Zulassung Ende 2018 zu rechnen.

## 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

Männern werden keine Früherkennungsuntersuchungen empfohlen.

### Diagnostik

Bei Frauen und Männern mit Symptomen und Beschwerden wird empfohlen:

- ärztliche klinische Untersuchung
- Mammografie
- Ultraschalluntersuchung einschließlich der Achselhöhle
- Die MRT-Untersuchung, Ultraschall-Elastografie sowie die 3-D-automatisierte Ultraschalluntersuchung sind fakultative Zusatzuntersuchungen.
- 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.

Nur bei hohem Risiko auf Absiedlungen von Krebszellen im Körper (Fernmetastasen) und/oder Beschwerden und bei geplanter Chemo- und Antikörperbehandlung soll eine bildgebende Diagnostik mit CT Lunge, CT Oberbauch und Knochenszintigrafie erfolgen.

## 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 103). T1–4 bezeichnet dabei die Tumorgroße, 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 104), das in 3 Stufen

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

Hieran bemisst sich vor allem die Notwendigkeit einer Chemotherapie.

- Ob eine Hormontherapie ausreicht oder ob 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. Mittlerweile existieren weitere Tests, wie z. B. MammaPrint™ oder Endopredict™, die ebenfalls bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zum Einsatz kommen, um die Entscheidung zu erleichtern, ob eine Chemotherapie indiziert ist oder nicht.

### 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. Ist keiner der beiden Rezeptoren vorhanden und fehlt auch 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, fast alle Tumorproben liegen so vor.

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

- Tumorgroße
- 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)
- Resektionsstatus (Ziel ist die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes)

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.

## 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 N0-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, wenn die Indikationsstellung zur Chemotherapie dadurch beeinflusst wird, 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™, Endopredict™, Prosigna™: am paraffin-eingebetteten Tumormaterial bei hormonsensiblen Tumoren bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen
- Mammaprint™: erfordert Frischmaterial, einsetzbar bei null bis drei befallenen Lymphdrüsen

### 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 wurde in einer vorgeplanten (prospektiven) Studie geprüft.
- Niedrige, mittlere und hohe Risikowerte bei den Genexpressionstests 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.

Eine kommerzielle Testung von Gensignaturen steht heute zur Verfügung, die eine Risikostratifizierung (niedriges/mittleres/hohes Risiko) erlaubt. Das Resultat dieser Untersuchung dient als Basis für die Entscheidung, inwiefern eine zusätzliche Chemotherapie zu der endokrinen Behandlung von größerem Vorteil ist. Problematisch ist nach wie vor die mittlere Risikogruppe, da die Ergebnisse der prospektiven Studien noch ausstehen.

### 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 und zur frühen Evaluation des Therapieansprechens nach drei Wochen, nicht aber zur alleinigen 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 die 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.

### ADH (atypische 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.

### 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.

## 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. Nach neueren Daten kann bei Papillomen ohne Atypien in manchen Fällen auch auf die Operation verzichtet werden.

## 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
- ADH: kurative Mammografie einmal im Jahr
- LIN: 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
  - 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).
- Die Heilungschance ist exzellent.

### Operative Therapie

- Die brusterhaltende Operation (BET) bietet für die meisten Patientinnen eine ausreichende lokale Kontrolle und Sicherheit.
- Nur bei großer Ausdehnung in Relation zur Brustgröße sollte eine Entfernung der Brust erfolgen. Ist die Entfernung der Brust notwendig, dann kann in gleicher Operation eine brustwiederherstellende Operation (Sofortrekonstruktion) angeboten werden.
- Die Entfernung der gesamten Achsellymphknoten ist nicht notwendig.
- Die Untersuchung der Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) ist nur sinnvoll, wenn eine Brustentfernung durchgeführt werden muss. Falls im Operationspräparat nachfolgend doch ein invasiver Brustkrebs entdeckt wird, vermeidet man eine größere weitere Operation der Achselhöhle. Erfolgt eine brusterhaltende Operation, ist die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens nur in seltenen Fällen sinnvoll. Sollte doch noch ein invasiver Krebs entdeckt werden, kann eine Untersuchung des Wächterlymphknotens meist dennoch durchgeführt werden.

- Wichtigster Faktor für die Rückfallhäufigkeit (Rezidivrisiko) ist, ob das DCIS komplett entfernt ist, d. h. am Rand des entfernten Präparates darf keine DCIS gefunden werden (DCIS-freier Absetzungsrand).

### Strahlentherapie

- Nach brusterhaltender Operation kann eine nachfolgende Bestrahlungsbehandlung der Brust durchgeführt werden.
- Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach BET senkt das Risiko für das Wiederauftreten eines DCIS oder eines Brustkrebses auf der betroffenen Seite.
- Da das Risiko, an einem DCIS zu sterben, selbst dann sehr gering ist, wenn das Rezidiv bereits ein invasives Karzinom ist, kann diese zusätzliche Strahlentherapie bisher keine Verbesserung des Überlebens/Gesamtüberlebens erreichen.
- Der Nutzen einer Strahlentherapie hängt somit 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 (endokrine Therapie) mit der Patientin zu diskutieren.
- Tamoxifen senkt die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines DCIS oder eines Brustkrebses. Bei Frauen nach den Wechseljahren (Postmenopause) kann neben dem Tamoxifen auch eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor überlegt werden. Tamoxifen bzw. ein Aromataseinhibitor schützt die gesunde Brust vor Brustkrebs und seinen Vorstufen. Ein Überlebensvorteil konnte bisher durch eine endokrine Therapie nicht belegt werden. Somit müssen die Nachteile (Nebenwirkungen) gegenüber den Vorteilen abgewogen werden. Die Entscheidung hierüber sollte die Patientin nach Information und Beratung durch ihre Ärztin/ihren Arzt treffen.

# Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten

## Untersuchungen vor der Operation

Vor jeder Operation sollen durchgeführt werden:

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

In Einzelfällen kann durchgeführt werden:

- Kernspintomografie der Brust (MRT)

Fernmetastasensuche, d. h. Untersuchung von

- Lunge und Leber mittels Computertomografie und Knochen mittels Skelettszintigrafie

ist nur bei Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen erforderlich.

## Brusterhaltung/Entfernung der Brustdrüsen

Die brusterhaltende Operation mit Bestrahlung der Brust (BET) stellt heute die Standardoperation dar und ist für das Überleben so sicher wie die Entfernung der gesamten Brust. Nicht tastbare Befunde werden vor der Operation mit einem Draht markiert oder können während der Operation mit Ultraschall aufgesucht und unter Ultraschall-Kontrolle entfernt werden.

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

- bei mehreren Tumorherden in der Brust (= Multizentrität. In ausgewählten Fällen ist allerdings auch bei multizentrischen Tumoren die Erhaltung der Brustdrüse möglich.)

- trotz mehrmaliger Nachresektionen wurde der Tumor nicht im Gesunden entfernt
- bei entzündlichem Brustkrebs/ausgedehntem Hautbefall (inflammatorisches Karzinom)

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 soll durchgeführt werden bei

- allen Patientinnen, bei denen weder bei der Tastuntersuchung noch bei der Ultraschalluntersuchung verdächtige Lymphknoten nachweisbar sind.

Bei der brusterhaltenden Operation des DCIS (duktales Carcinoma in situ = Krebsvorstufe) ist die Entfernung des Sentinel Node nicht sinnvoll, ist allerdings eine Brustentfernung geplant, ist die Entfernung des Sentinel Node zu empfehlen.

Weiteres Vorgehen nach Entfernung der Wächterlymphknoten:

- Bei Nichtbefall werden keine weiteren Lymphknoten entfernt.

- Ergibt die Untersuchung während oder nach der brusterhaltenden Operation einen Tumorbefall von nicht mehr als zwei 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.
- Ergibt die Untersuchung während oder nach der Operation einen Tumorbefall von mehr als zwei befallenen Wächterlymphknoten, so sollten in einem zweiten operativen Eingriff weitere Lymphknoten entfernt werden.
- Bei einem Befall eines oder mehrerer Wächterlymphknoten und geplanter Mastektomie sollte die komplette Axilladisektion erfolgen. Im Einzelfall kann auch die Bestrahlung der Axilla erwogen werden.

Die Entfernung von axillären Lymphknoten (Axilladisektion) ist erforderlich:

- bei auffälligen Lymphknoten in der Axilla, deren Tumorbefall (wenn technisch und anatomisch möglich) durch eine Punktion in örtlicher Betäubung gesichert wurde
- bei entzündlichem Brustkrebsleiden (Inflammation)

Eine Entfernung der (Wächter-)Lymphknoten ist in Einzelfällen nicht erforderlich:

- z. B. bei prognostisch günstigen Tumoren und älteren Patientinnen

Die Wächterlymphknoten-Methode ist gegebenenfalls bei großen Voroperationen 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.

Wenn bei Patientinnen, deren Tast- und Ultraschalluntersuchung keinen Verdacht auf Lymphknotenbefall ergeben hat, eine neoadjuvante Chemotherapie (Chemotherapie vor der Operation) durchgeführt wird, sollte der Wächterlymphknoten nach der Chemotherapie entnommen werden.

Bei Patientinnen, die vor der neoadjuvanten Chemotherapie befallene Lymphknoten (Tumorbefall durch Punktion gesichert) aufgewiesen haben, wird die alleinige Wächterlymphknotenbiopsie nicht als ausreichend sicher eingestuft. Bei diesen Patientinnen wird die Entfernung weiterer Lymphknoten angeraten.

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

### Grundlagen

- Der Wiederaufbau der Brust gefährdet nicht die Chance auf Heilung.
- Die Rekonstruktion behindert nicht die Nachsorge.
- Mit Silikongel gefüllte Implantate verursachen keinen Krebs und verursachen keine inneren Erkrankungen oder Allergien. Die Sicherheit ist vergleichbar mit Kochsalzimplantaten. 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 es muss somit individuell nach ausführlicher Aufklärung gemeinsam entschieden werden. Eine Rekonstruktion sollte vor dem operativen Eingriff geplant werden; dieses sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

### 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; gegebenenfalls in Kombination mit einem Netz (synthetische, körpereigene oder azelluläre Matrix vom Tier oder Mensch)
    - Expander: Dazu wird eine aufdehnbare Prothese unter der Haut eingebracht. Nach ausreichender Dehnung von Muskel und Haut Austausch gegen ein Implantat.
  2. Rekonstruktion mit körpereigenem Gewebe
    - Gestielter Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Rücken oder Bauch werden mit den sie versorgenden Blutgefäßen und begleitender Muskulatur verpflanzt.
    - Freier Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Bauch oder Gesäß werden mit den sie versorgenden Blutgefäßen an die Blutgefäße im Bereich des Brustkorbs angenäht.
  3. Kombination von 1. und 2.
  4. Rekonstruktion des Warzenhofes und der Brustwarze
    - Durch Hautplastik mit Schaffung eines neuen Nippels, Tätowierung der eigenen Haut und/oder Verpflanzung eines Teils von der anderen Brust.

### Prophylaktische risikoreduzierende beidseitige Mastektomie

- vermindert die Brustkrebsinzidenz, insbesondere bei nachgewiesener BRCA1/2-Mutation
- erfordert eine sorgfältige Beratung
- eine zusätzliche Entfernung beider Eierstöcke/Eileiter (nach abgeschlossener Familienplanung) verringert das Brustkrebsrisiko



## Adjuvante 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. Sie wird durch eine Analyse des Tumorgewebes durch die Pathologen mittels der sogenannten Immunhistochemie festgestellt. Diese Analyse muss bei jeder Patientin mit einem Brustkrebs erfolgen, da sich dadurch entscheidet, ob eine antihormonelle (= endokrine) Therapie durchgeführt werden kann. 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 das Wachstum der Krebszelle antreiben.

### Antihormonelle (= endokrine) Therapie

- Eine endokrine Therapie ist möglich, wenn der Tumor hormonrezeptorpositiv ist. Dies ist der Fall, wenn der Rezeptor in mehr als 1 % der Tumorzellen nachweisbar ist.
- Ein „Antihormon“ kann dann das Schloss besetzen. Es verdrängt sozusagen das eigentliche Hormon vom Rezeptor. Dadurch wird das Wachstum der Zellen blockiert.
- Eine andere Form der endokrinen Therapie ist die Senkung der Konzentration von weiblichen Geschlechtshormonen im Körper. Dies geschieht, indem deren Produktion blockiert wird. Dadurch wird die Hormonwirkung geringer und das Wachstum der Tumorzellen wird gehemmt.
- Die Hauptnebenwirkung einer endokrinen Therapie sind Wechseljahresbeschwerden. Diese treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf und lassen im Verlauf häufig deutlich nach.

- Die antihormonelle Behandlung ist eine wichtige Säule der Therapie einer Patientin und eines Patienten mit Brustkrebs und eine sehr wirksame Behandlung, wenn der Tumor einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweist. Sie vermindert nicht nur das Risiko eines Rückfalls, sondern reduziert auch das Risiko, dass sich in der anderen Brust Krebs entwickelt um etwa die Hälfte. Außerdem erhöht sie die Heilungsrate um mehr als 30 %. Interessanterweise hält die Wirkung nach Beendigung der Therapie noch ca. 10 Jahre lang an („Carry-Over-Effekt“).
- Dieser günstige Effekt kann aber nur eintreten, wenn die Behandlung auch ausreichend lange und konsequent durchgeführt wird (Standard mindestens 5 Jahre). Eine Verkürzung der Behandlung vermindert die Heilungschancen.
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Behandlung daher nicht einfach beendet werden. Vielmehr sollte mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt überlegt werden, wie die auftretenden Beschwerden gemindert werden können. Manchmal kann auch der Wechsel auf ein anderes Präparat hilfreich sein.

### Menopausenstatus

Als Menopause bezeichnet man die letzte natürliche Periode einer Frau. Der Menopausenstatus gibt an, ob eine Frau vor, nach oder in den Wechseljahren ist, bzw. wann sie ihre letzte Periodenblutungen hatte und gegebenenfalls wie lange schon nicht mehr.

Wenn die Eierstöcke noch weibliche Geschlechtshormone produzieren, spricht man von einer prämenopausalen Situation = vor den Wechseljahren. Liegt die letzte Regelblutung mehr als ein Jahr zurück, so befindet sich die Frau in der Postmenopause. Die Produktion von weiblichen Geschlechtshormonen ist in dieser Phase drastisch vermindert – postmenopausale Situation = nach den Wechseljahren. Befindet sich die Patientin in dem Übergang von „vor den Wechseljahren“ zu „nach den Wechseljahren“ spricht man von der perimenopausalen Situation.

- Die Art der antihormonellen Therapie ist abhängig davon, ob die Patientin als prä- oder postmenopausal einzustufen ist. Ist die Patientin perimenopausal, wird sie zunächst wie eine prämenopausale Patientin behandelt.
- Vor Beginn der endokrinen Behandlung muss daher immer geklärt werden, ob sich die Patientin vor, in oder nach den Wechseljahren befindet. Dies wird durch das Vorhandensein von Regelblutungen angezeigt oder durch Hormonanalysen im Blut geklärt (FSH, 17-beta-Östradiol).

### (Chemo-)Hormontherapie

- Die adjuvante (unterstützende) Standardtherapie bei 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 Teilungsrate der Krebszellen (hohem Ki-67), einem schlechten Entartungsgrad (Grading 3), HER2/neu-positivem Status oder durch eine zusätzliche Multigen-Analyse (sogenannte Genexpressionsprofile) aus dem Tumor (siehe Kapitel Prognosefaktoren).
- Die antihormonelle Therapie beginnt nach dem Abschluss der Chemotherapie und kann gleichzeitig zur Strahlentherapie oder auch nach Abschluss der Bestrahlung verabreicht werden.

### Antihormonelle Therapie

- Die antihormonelle Therapie besteht in einer Hemmung der Wirkung oder der Produktion der weiblichen Geschlechtshormone.
- Die Hemmung der Wirkung erfolgt durch eine tägliche Tabletteneinnahme des Antihormons Tamoxifen. Tamoxifen wirkt bei prä- und postmenopausalen Frauen.
- Eine andere Form der endokrinen Therapie ist die Verminderung der Konzentration von Geschlechtshormonen im Blut. Bei der prämenopausalen Frau kann durch Me-

dikamente (sogenannte GnRH-Analoga) eine vorübergehende Hemmung der Funktion der Eierstöcke oder dauerhaft durch Bestrahlung oder operative Entfernung der Eierstöcke erreicht werden. Dadurch wird die Frau künstlich in die Postmenopause versetzt. Für eine Bestrahlung der Eierstöcke oder die operative Entfernung besteht bei der adjuvanten Therapie in der Regel kein Grund.

- Bei der postmenopausalen Frau bilden die Eierstöcke keine Hormone mehr. Östrogene entstehen hier durch Umwandlung aus körpereigenen hormonellen Vorläufer-substanzen in verschiedenen Geweben, v. a. im Fettgewebe. Für diese Umwandlung ist das Enzym Aromatase verantwortlich. Aromatasehemmer (synonym Aromatase-inhibitoren, AI) blockieren dieses Enzym und verhindern damit die Bildung von Östrogenen; die Hormonspiegel der postmenopausalen Frau werden noch mehr gesenkt. Aromatasehemmer wirken daher nur bei Frauen in der Postmenopause oder wenn die Postmenopause durch Ausschaltung der Eierstockfunktion künstlich erzeugt wurde. Eine alleinige Gabe eines Aromatasehemmers bei Frauen vor den Wechseljahren darf nicht erfolgen, da hier sogar eine Stimulation der Eierstöcke stattfinden kann. Aromatasehemmer blockieren auch die gefährliche Östrogenproduktion in Tumorzellen.
- Die Dauer der endokrinen Therapie sollte mindestens 5 Jahre betragen, und kann in einigen Fällen um weitere 5 Jahre auf eine 10-jährige Therapie erweitert werden. Hierbei ist in erster Line das zu erwartende Rückfallrisiko der Tumorerkrankung zu beachten und die bisherige Verträglichkeit der antihormonellen Therapie zu besprechen. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen können sich in einer Osteoporose niederschlagen oder zu einer generellen Veränderung der Lebensqualität führen. Diese Punkte sollten in einem ärztlichen Gespräch geprüft werden, um dann im Einzelfall eine erweiterte antihormonelle Therapie festzulegen.

### Vor den Wechseljahren (prämenopausal)

- Standardmedikament der endokrinen Therapie in der Prämenopause ist das Anti-östrogen Tamoxifen (20 mg pro Tag).
- Kann Tamoxifen aufgrund von Gegenanzeigen nicht gegeben werden, ist auch die Ausschaltung der Eierstockfunktion (z. B. mit GnRH-Analoga) wirksam.
- Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Hemmung der Eierstockfunktion durch GnRH-Analoga zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer v. a. bei sehr jungen Frauen (unter 35 Jahren) dann noch wirksamer sein kann, wenn eine Chemotherapie notwendig war und danach die Regelblutung innerhalb von 8 Monaten wieder aufgetreten ist. Allerdings hat diese Kombination auch deutlich mehr Nebenwirkungen. Der Vorteil muss daher gegen die Nachteile individuell abgewogen werden. Eine gute Aufklärung über behandlungsbedingte Nebenwirkungen ist zu empfehlen.

### Störung der Eierstockfunktion durch Chemotherapie

- Durch eine Chemotherapie kann die Funktionsfähigkeit der Eierstöcke temporär oder dauerhaft gestört werden, sodass die Wechseljahre früher eintreten können.
- Dies kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
- Der Effekt ist abhängig von der Art, der Dosis und der Dauer der Chemotherapie.

### Schutz der Eierstöcke bei Chemotherapie

- Junge Frauen mit Kinderwunsch sollen über die Möglichkeiten beraten werden, die Fertilität (Fähigkeit, schwanger zu werden) zu erhalten ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)).
- Der Einsatz von GnRH-Analoga zur Aufrechterhaltung der Eierstockfunktion während einer adjuvanten Chemotherapie kann sinnvoll sein. Diese Maßnahme sollte allerdings mindestens zwei Wochen vor der Chemotherapie begonnen werden. Patientinnen werden ermuntert, ihre Ärztin bzw. ihren Arzt darauf anzusprechen.

Die Standardtherapie vor den Wechseljahren ist Tamoxifen für 5 Jahre. Bei erhaltener Ovarialfunktion und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie kann die Kombination einer endokrinen Therapie mit einer Unterdrückung der Eierstockfunktion sinnvoll sein.

Die Kombination einer endokrinen Therapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmstoffe) mit einer Unterdrückung der Eierstockfunktion ist v. a. bei Patientinnen < 35 Jahren überlegen.

### Nach den Wechseljahren (postmenopausal): initiale Therapie, d. h. für die ersten 5 Jahre

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

- Aromatasehemmer von Beginn an für 5 Jahre (besonders bei hohem Rückfallrisiko und bei sogenannten „lobulären“ Karzinomen).
- Sequenztherapie: Therapiebeginn mit Tamoxifen (20 mg) über 2–3 Jahre, anschließend Wechsel zu einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) bis zu einer gesamten Behandlungsdauer von 5 Jahren.
- „Umgekehrte Sequenz“: Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer über 2–3 Jahre, anschließend Wechsel auf Tamoxifen (20 mg) bis zu einer gesamten Behandlungsdauer von 5 Jahren.
- Tamoxifen von Beginn an für 5 Jahre. In neuen größeren Untersuchungen zeigt sich diese Therapie jedoch der fünfjährigen Aromatasehemmertherapie oder der Sequenztherapie unterlegen. Sie kann dennoch einen Stellenwert haben, z. B. bei älteren Patientinnen mit einem wegen eines frühen Tumorstadiums und/oder günstiger Tumoreigenschaften niedrigen Rückfallrisikos.

### Nach den Wechseljahren (postmenopausal): erweiterte Therapie, d. h. für die Jahre 5 bis 10 und gegebenenfalls bis Jahr 15

Für manche Patientinnen kann es sinnvoll sein, eine endokrine Therapie über mehr als 5 Jahre durchzuführen („erweiterte adjuvante endokrine Therapie“). Dies ist sowohl abhängig vom individuellen Risiko anhand des Tumorstadiums und der Tumoreigenschaften als auch von der bisherigen Verträglichkeit der Therapie.

- Bei der erweiterten endokrinen Therapie können Tamoxifen oder Aromatasehemmer eingesetzt werden.
- Die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen wird bis zu 5 Jahre durchgeführt.
- Die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Aromatasehemmer kann ebenfalls bis zu 5 Jahre erfolgen. Wurde bereits in den ersten 5 Jahren nach der Operation ein Aromatasehemmer für mindestens 2 Jahre genommen, dann genügen für die erweiterte adjuvante Therapie 2 zusätzliche Jahre mit Aromatasehemmer. Eine noch längere Aromatasehemmergabe scheint keinen zusätzlichen positiven Effekt zu haben.
- Prämenopausale Frauen, die während der adjuvanten Therapie mit Tamoxifen innerhalb der ersten 5 Jahren nach der Operation sicher postmenopausal geworden sind, können eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Aromatasehemmer für weitere 5 Jahre erhalten.
- Nach einer Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer in den ersten 5 Jahren (empfohlen) ist die Datenlage für eine Verlängerung der Therapie mit einem Aromatasehemmer über 5 Jahre hinaus unklar. Die Indikationsstellung sollte vom individuellen Risiko und der bisherigen Verträglichkeit abhängig gemacht werden.

All dieses sollte im individuellen Gespräch mit der Ärztin bzw. dem Arzt geklärt werden.

Für Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko und bei älteren Patientinnen (> 75 Jahren) ist eine alleinige endokrine Therapie mit Tamoxifen ausreichend. Bei Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko ist eine Sequenztherapie mit einem Aromatasehemmer für circa 3 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für 2 Jahre, zu empfehlen.

Auch die Sequenz Aromatasehemmer für 2 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für 3 Jahre, ist möglich. Beide Sequenzen können angewandt werden.

Bei Patientinnen mit einem hohem Rückfallrisiko (z. B. nach neoadjuvanter Chemotherapie, ausgedehntem Nodalstatus (> 3)) wird eine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer empfohlen.

### Was ist zu beachten?

- Folgende Nebenwirkungen sind möglich:

#### Tamoxifen

- Wechseljahresbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Gliederschmerzen, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme)
- Thrombosen und Embolien (besonders nach vorherigen Thrombosen)
- gering erhöhtes Risiko für Gebärmutter schleimhautkrebs
- eventuell Verschlechterung der Sehkraft

#### Aromatasehemmstoffe

- Wechseljahresbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Scheidentrockenheit, Gliederschmerzen, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme), Gelenk- und Muskelschmerzen, verstärkter Knochenschwund (Osteopenie oder Osteoporose) mit erhöhtem Knochenbruchrisiko
- Dünnerwerden der Haare, vermehrter Haarausfall



Merke

Das Nebenwirkungsprofil sollte mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt besprochen werden. Vor und während der Therapie mit Aromatasehemmern wird die 2-jährliche 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 bekannten Tumorherde entfernt wurden. Sie wird heute bei allen Patientinnen mit Brustkrebs empfohlen, die ein relevantes Risiko dafür haben, dass die Erkrankung in den nächsten 10 und mehr Jahren wiederkehrt bzw. sich Metastasen bilden. 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. der Befall von Lymphknoten in der Achselhöhle, Einbruch des Tumors in Lymph- und/oder Gefäßspalten, erhöhter Nachweis von Ki-67, undifferenzierter (also aggressiver) Tumor, erhöhtes Risiko aufgrund des genetischen Profils eines Tumors) empfohlen.
- Wenn eine Chemotherapie empfohlen wird, sollte grundsätzlich deren Einsatz vor der Operation (sogenannte neoadjuvante Chemotherapie) erwogen werden (siehe Kapitel „Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation“).
- Weist der Tumor einen übermäßigen Nachweis des HER2-Rezeptors auf, ist die Chemotherapie mit einer Antikörperbehandlung (Trastuzumab) zu kombinieren (bei einer neoadjuvanten Chemotherapie wird die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einem weiteren Antikörper, dem Pertuzumab, durchgeführt) (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. Anthra-

zykline) 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. Darüber hinaus gibt es auch andere Chemotherapieprotokolle. So können auch 3 Medikamente (Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid, sogenanntes TAC-Schema) oder nur 2 Medikamente (Docetaxel und Cyclophosphamid, sogenanntes TC-Schema) gleichzeitig im Abstand von jeweils 3 Wochen gegeben werden. Bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung kann auch TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) gleichzeitig im Abstand von 3 Wochen gegeben werden.

- Bei Patientinnen mit einer aggressiven Tumorerkrankung in der Brust oder bei Befall von mehreren Lymphknoten (z. B. mehr als drei) kann eine sogenannte dosisdichte (z. B. EC alle 2 Wochen gefolgt von Paclitaxel 1-mal pro Woche) oder dosisdichte/-intensivierte Chemotherapie (z. B. ETC-Schema) empfohlen werden. Die Behandlung findet im Rahmen des ETC-Schemas 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®) oder Gemcitabin (Gemzar®), wird nicht empfohlen.
- Bei Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie wird Capecitabin empfohlen (siehe dazu im neoadjuvanten Kapitel). Platinhaltige Chemotherapien können in der adjuvanten Situation, Ausnahme ist das oben genannte TCH-Schema, d. h. nach der Operation, in speziellen Situationen empfohlen werden, z. B. wenn es sich um ein sogenanntes triple-negatives Karzinom handelt und wenn durch eine neoadjuvante Behandlung keine Komplettremission erzielt wurde. Da es dazu jedoch keine gesicherten Daten gibt, ist es besser, Platin vor der Operation, also neoadjuvant, zu verabreichen.

### Adjuvante Chemotherapie (ohne Anthrazykline)

- Der Stellenwert von Therapien ausschließlich mit Taxanen (d. h. ohne Anthrazykline, z. B. das oben bereits genannte TC-Schema) ist mittlerweile geklärt und kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Aktuelle Daten bewerten das TC-Schema als genauso wirksam wie eine Chemotherapie mit 4 x EC alle 3 Wochen, gefolgt von Docetaxel, alle 3 Wochen. Hierzu wird eine Behandlung in Studien besonders empfohlen.
- Die Therapie nach dem CMF-Schema oder Taxan als alleinige Therapie ist besser als keine Chemotherapie und kann erwogen werden, wenn ein Anthrazyklin nicht möglich, d. h. kontraindiziert, ist.

### 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 oder Spritze (subkutan) 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 gleichzeitige Behandlung mit einem Anthrazyklin wird in der adjuvanten Situation nur in Ausnahmefällen empfohlen. Die Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab 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 nicht indiziert.
- Pertuzumab (Perjeta®): Dies ist ein neuer Antikörper, der ebenfalls gegen den HER2-Rezeptor gerichtet ist. Eine Therapie mit Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) wird anhand neuer Studiendaten aus der Aphinity-Studie insbesondere bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten empfohlen.
- Neratinib (Nerlynx®): Dieses „small molecule“ ist bisher nur in den USA und nicht in Europa zugelassen. Eine Indikation dafür bestünde in der Behandlung des HER2-positiven und hormonrezeptorpositiven Brustkrebses im Anschluss an eine 1-jährige Trastuzumab-Therapie. Eine relevante Nebenwirkung sind häufige Durchfälle, sodass Medikamente gegen Durchfall eingenommen werden sollten. Bitte sprechen Sie mit Ihrem behandelnden Arzt über diese ergänzende Therapie, sobald das Medikament auch in Deutschland zugelassen ist.
- Bevacizumab (Avastin®): Der Einsatz dieses Antikörpers, der gegen die Blutgefäßversorgung der Tumoren gerichtet ist, hat bislang keine Verbesserung der Prognose erbracht.
- Im Laufe des Jahres 2018 werden mehrere, sogenannte Biosimilars zu Trastuzumab auf den deutschen Markt kommen. Biosimilars sind biotechnologisch hergestellte Antikörper, welche vor ihrer Zulassung einem strengen Entwicklungs- und Zulassungsverfahren unterzogen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welches Medikament bei Ihnen eingesetzt wird. Original und Biosimilar sind ähnlich wirksam und haben auch ähnliche Nebenwirkungen. Bitte sprechen Sie vor allem dann mit Ihrem behandelnden Arzt, wenn ein Wechsel von einem biosimilaren Medikament auf ein anderes erfolgen soll.

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

### Was ist eine „neoadjuvante“ (primär-systemische) Therapie?

- Durchführung einer medikamentösen (systemischen) Behandlung vor anstatt nach der Tumoroperation. Dadurch sollten einerseits, wie bei der nachgeschalteten (sog. adjuvanten) Therapie, gestreute Tumorzellen im gesamten Körper erreicht werden; andererseits auch eine Rückbildung der Brustkrebserkrankung vor Ort.
- Eine deutliche Rückbildung des Tumors wird in 80–90%, eine vollständige Vernichtung aller Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation („pathologische Komplettremission“) in bis zu 80% der Fälle erzielt. Die Ansprechwahrscheinlichkeit des Tumors ist abhängig von seinen Eigenschaften (z. B. fehlende Hormonabhängigkeit oder starke Empfänglichkeit auf sogenannte Antikörper führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit).

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

- Um verstreute Tumorzellen im Körper zu vernichten und so eine langfristige Heilung zu erzielen.
- Um den Tumor in der Brust zu verkleinern und, falls vorhanden, Tumorzellen in den Achselhöhlenlymphknoten zu zerstören. Durch die neoadjuvante Therapie kann die Brust häufiger erhalten werden und die Achselhöhlenlymphknoten müssen seltener entfernt werden.
- Um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie direkt zu messen und um hieraus gegebenenfalls Konsequenzen für die weitere Therapieplanung zu ziehen.

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

- Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Notwendigkeit der Chemotherapie sicher ist (d. h. dass 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-Positivität, oder kein Nachweis von HER2 bei gleichzeitigem Fehlen von Hormonrezeptoren (sogeannter triple-negativer Brustkrebs).

### Wie wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt?

1. Sicherung der Brustkrebsdiagnose durch eine feingewebliche Untersuchung, gegebenenfalls auch Entnahme einer Gewebeprobe aus einem auffälligen Achselhöhlenlymphknoten.
2. Vor Beginn und während der Therapie Dokumentation der Lage und Größe des Brusttumors (Ultraschall, Markierung der Tumorregion mittels Einlage eines Clips, gegebenenfalls Foto mit Anzeichen auf der Haut).
3. Durchführung der Chemotherapie über 18–24 Wochen in der Regel mit einem Anthrazyklin und einem Taxan.
  - Bei HER2-positiver Erkrankung sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab sowie gegebenenfalls Pertuzumab erfolgen.
  - Bei Tumoren ohne HER2-Positivität und fehlender Hormonempfindlichkeit (triple-negative Tumoren) kann Carboplatin als Bestandteil der Chemotherapie (unabhängig von der Diagnose einer BRCA1/2-Mutation) hilfreich sein.

4. Planung des operativen Vorgehens entsprechend der am Ende der Therapie nachweisbaren Tumorausdehnung.
5. Operation nach Normalisierung des Blutbildes und Rückbildung relevanter Nebenwirkungen möglichst innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Chemotherapie.

### Wann sollte 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 in der Mammografie noch verdächtige Mikroverkalkungen in mehreren Anteilen der Brust nachweisbar sind.
- Wenn eine Strahlentherapie der verbliebenen Brust nicht möglich ist.
- Wenn eine BRCA-Mutation vorliegt und Sie mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen, dass trotz guten Ansprechens auf die neoadjuvante Behandlung das Zweiterkrankungsrisiko sehr hoch 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
  - 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.

Individualisierte Strahlentherapie

- 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). Bei einigen Patientinnen ab dem 50. Lebensjahr und mit einem geringen Rezidivrisiko kann diese IORT durchgeführt werden.
- Adjuvante Strahlentherapie bei der älteren Patientin  
Bei Patientinnen über 70 Jahren ist der Nutzen der Brustbestrahlung nach brusterhaltender Operation nicht in jedem Fall gegeben; wenn bei kleinen Tumoren konsequent eine antihormonelle adjuvante Therapie eingenommen wird (Tamoxifen, Aromatasehemmer), kann in manchen Fällen auf die Bestrahlung der Brust verzichtet werden.

## 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 ist nach einer brusterhaltenden Operation die Hypofraktionierung. Bei diesem Vorgehen wird an einigen Tagen in der Woche und über ca. 3 Wochen die gesamte operierte Brust bestrahlt. Wenn eine Boost-Bestrahlung erforderlich sein sollte, wird diese nach der Ganzbrustbestrahlung verabreicht oder unter Studienbedingungen zusammen mit der Ganzbrustbestrahlung.
- Bislang dauerte die Bestrahlung der Brust fünf bis sieben Wochen (einschließlich der nachfolgenden Boost-Bestrahlung) und wurde in dieser Zeit täglich verabreicht. Bei einem hohen Rezidivrisiko kann diese Bestrahlung weiterhin gegeben werden.

### 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).

### Antihormonelle Therapie mit gleichzeitiger Strahlentherapie

- Die antihormonelle Therapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer) soll unabhängig von der Strahlentherapie begonnen werden und während der Strahlentherapie nicht unterbrochen werden.

## Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Maßnahmen, mit denen allgemeine Erkrankungssymptome und mögliche Therapie Nebenwirkungen behandelt oder sogar verhindert werden können (supportive Therapie). Die Empfehlungen für diese Maßnahmen und Medikamente gelten als wissenschaftlich gesichert und haben die Verträglichkeit der Systemtherapie deutlich verbessert. Bei jeder Therapie kann es zu Nebenwirkungen kommen. Wir unterscheiden zwischen akuten und später auftretenden Nebenwirkungen.

- Akute Nebenwirkungen werden in der Regel von Ihnen berichtet, von den behandelten Ärzten unmittelbar wahrgenommen und dokumentiert. Wenn notwendig, wird auch unmittelbar reagiert.
- Bei Langzeitnebenwirkungen ist der Zusammenhang mit einer länger zurückliegenden onkologischen Therapie nicht immer offensichtlich, Sie sollten Ihren Arzt über die durchgeführten Behandlungen in Kenntnis setzen.

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. In der postoperativen Behandlung mit Chemotherapie werden vorwiegend Anthrazykline (Epirubicin/Doxorubicin) und Taxane (Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) eingesetzt. Die Hauptrisiken sind eine mögliche Herzschädigung durch die Anthrazykline und relativ häufig Nervenschäden durch die Taxane. Es bestehen Abhängigkeiten von Dosierung und Behandlungsintervallen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt vorsorgliche Maßnahmen, individuelle Risikofaktoren und Erkennung von Frühsymptomen.

### Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Behandlung

- Nach Ermittlung des individuellen Risikos (Tumorparameter, Wiederkehrwahrscheinlichkeit) wird in einer interdisziplinären Konferenz die Erkrankung besprochen.
- Unter Berücksichtigung aller Daten inklusive neuester Studien wird eine Empfehlung ausgesprochen. Diese wird Ihnen durch Ihren behandelnden Arzt mitgeteilt und Sie werden über die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Hier sollten Sie 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 haben.
- Zur Entscheidungsfindung gehört auch die Information über das Risiko und den Schweregrad möglicher Nebenwirkungen sowie die Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung derselben.

Übersicht über mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie (alle Schweregrade); die Medikamente werden hierbei in einer für Brustkrebs typischen Dosierung eingesetzt (Angaben aus den Fachinformationen)

Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen u. parasitäre Erkr.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem.	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkr.	Stoffwechel- u. Ernährungs-Stör.	Psychiatr. Erkr.	Erkr. des Nervensystems	Augenerkr.	Erkr. des Ohrs u. des Labyrinth	Herzkr.	Gefäßerkr.
Alkylantien												
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3
Antimetabolite												
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2
5-Fluorouracil	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3
Capecitabin	4	3 (Li-pom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline/Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
Liposom. Doxorubicin	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4



Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen u. parasitäre Erkr.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem.	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkr.	Stoffwechel- u. Ernährungs-Stör.	Psychiatr. Erkr.	Erkr. des Nerven-systems	Augenerkr.	Erkr. des Ohrs u. des Labyrinthis	Herzkr.	Gefäßkr.
PEG-liposom. Doxorubicin	4	-	4	-	-	5	-	4	4	-	4	-
Mitoxantron	5	3	5	3	-	4	-	4	3	3	4	3
Taxane												
Paclitaxel	5	1	5	5	-	1	1	5	1	1	4	5
nab-Paclitaxel	4	-	5	3	-	5	4	5	4	4	4	4
Docetaxel	5	-	5	5	-	5	-	5	-	-	4	4
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin i.v. (p.o.)	5(5)	-	-(5)	2(-)	-	-	-(5)	-(5)	-(4)	-	2(3)	3(4)
Eribulin	4	-	4	-	-	5	4	5	4	4	4	4
Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt: 1. sehr selten (< 1/10 000); 2. selten (≥ 1/1000 bis < 1/10 000), 3. gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); 4. häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. sehr häufig (≥ 1/10); - nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).												

Substanz	Systemorganklasse										
	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallenerkr.	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus-, Binde- gew.- u. Knochen-erkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochenbett u. perinatale Erkr.	Erkr. d. Geschlechtsorg. u. Brustdrüse	Allerg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. u. genet. Erkr.	Besonderheiten
Alkylantien											
Cyclophosphamid	2	4	4	5	-	5	-	4	5	-	Hyponatriämie
Antimetabolite											
Methotrexat	4	5	5	4	3	3	-	3	1	-	Mukositis, Risiko „third space“-Toxizität
5-Fluorouracil	5	5	3	5	-	-	-	-	5	-	Risiko DPD-Mangel: leicht 5 %, schwer 0,1 %; Diarrhö, Herz
Capecitabin	4	5	4	5	4	3	-	3	5	-	Hand-Fuß-Syndrom (HFS), Risiko DPD-Mangel; Herz
Gemcitabin	5	5	5	5	4	5	-	-	5	-	Flu-like Symptome, Ödeme, Herz
Platin-Komplexe											
Cisplatin	4	5	4	4	-	5	-	3	5	-	Nierentox., Ototox., CIPN
Carboplatin	4	5	-	4	4	4	-	-	4	-	Kolitis, (Nierentox.)

Substanz	Systemorganklasse										
	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallenerkr.	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus-, Bindegew.- u. Knochenkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochenbett u. perinatale Erkr.	Erkr. d. Geschlechtsorg. u. Brustdrüse	Allerg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. u. genet. Erkr.	Besonderheiten
Anthrazykline/Anthrachinone											
Epi-/Doxorubicin	2	5	-	5	1	4		1	5	-	Kardiotox. (CHF), sek. Malignome, Paravasat
Liposom. Doxorubicin	4	5	4	5	4	3	-	(4)	5	-	
PEG-liposom. Doxorubicin	4	5	-	5	4	-	-	4	5	-	palmares u. plantares Erythem (PPE)
Mitoxantron	4	5	3	5	-	3	-	3	4	-	sek. AML, Kardiomyopathie
Taxane											
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-	periphere Neuropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien
nab-Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-	periphere Neuropathie (CIPN)
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-	Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie

Substanz	Systemorganklasse										
	Erkr. d. Atemwege, Brusttraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallenerkr.	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus-, Binde- gew.- u. Knochenkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochenbett u. perinatale Erkr.	Erkr. d. Geschlechtsorg. u. Brustdrüse	Allerg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. u. genet. Erkr.	Besonderheiten
Andere Spindelgifte											
Vinorelbin i.v. (p.o.)	3(4)	2(5)	5(4)	2(5)	-(4)	2(4)	-	-	-	-	Phlebitis, GI-Tox. (p.o.), CIPN
Eribulin	5	5	4	5	5	4	-	-	5	-	Obstipation, CIPN
Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt: 1. sehr selten (< 1/10 000); 2. selten (≥ 1/1000 bis < 1/10 000), 3. gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); 4. häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. sehr häufig (≥ 1/10); - nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).											

## Nebenwirkungsprofile endokriner Therapien (antihormoneller Therapien)

### Tamoxifen (und ähnliche Medikamente)

- Wechseljahresbeschwerden (Hitzewallungen, Schweißneigung), Blutungen aus der Gebärmutter, Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut, Venenthrombosen, Embolien, Verschlechterung der Sehkraft. Ein Besuch beim Augenarzt vor Beginn der Behandlung ist sinnvoll.

### Aromatasehemmer

- Osteoporose, Knochenbrüche, Muskel-/Knochenschmerzen, Wechseljahresbeschwerden. Die Messung der Knochendichte vor Beginn der Aromatasehemmerbehandlung wird empfohlen.

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

- Osteoporose, Knochenbrüche, Hitzewallungen

### Nebenwirkungsprofile zielgerichteter Substanzen

Anti-HER2-Substanzen

- Trastuzumab (Herceptin®): Allergie bei erster Anwendung; Herzschwäche
- Pertuzumab (Perjeta®): Durchfall
- Lapatinib (Tyverb®), Neratinib (Nerlynx®): Durchfall, Hautausschlag, Müdigkeit
- T-DM1 (Kadcyla®): niedrige Blutplättchen, Anstieg der Leberwerte, atypische Lungentzündung

Angiogeneseinhibitor (VEGF-Antikörper)

- Bevacizumab (Avastin®): Blutdruckerhöhung, Blutungen, vermehrte Eiweißausscheidung im Urin, Kieferknochenschwund (v. a. bei Kombination mit Bisphosphonaten)

Antiresorptive Substanzen (Substanzen zum Stärken der Knochen z. B. bei Knochenmetastasen)

- Bisphosphonate (Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat etc.) und Denosumab (Xgeva®): Nierenfunktionseinschränkung bei Bisphosphonaten, Kieferknochenschwund, Magen-Darm-Nebenwirkungen bei Bisphosphonat-Tabletten

mTOR-Inhibitor

- Everolimus (Afinitor®): Stomatitis, atypische Lungentzündung, Anstieg des Blutzuckers, Infektionen, Hautausschlag

CDK4/6-Inhibitoren

- Palbociclib (Ibrance®): Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie)
- Ribociclib (Kisqali®): Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie); QT-Zeitverlängerung

- Abemaciclib (Verzenio®): Abfall der weißen Blutkörperchen (weniger häufig); Durchfall

PARP-Inhibitor

- Olaparib (Lynparza®): Blutarmut, Abfall der weißen Blutkörperchen, Fatigue

### Übelkeit und Erbrechen

Während früher Übelkeit und Erbrechen als Folge der Chemotherapie häufig waren und die Lebensqualität der Patientinnen sehr stark beeinflussen konnten, gibt es heute mehrere hochwirksame Medikamente, die, vor, während und nach der Chemotherapie gegeben, diese unerwünschten Begleiterscheinungen mindern oder häufig gänzlich verhindern können.

- Verstopfung und Durchfälle wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus.
- Insbesondere Durchfälle bedürfen der sachgerechten Behandlung, da sie unter Umständen ein gefährliches Ausmaß annehmen können (Kreislaufprobleme, Blutvergiftung).
- Bei manchen Medikamenten wird die prophylaktische Therapie mit Loperamid empfohlen (z. B. bei Tyrosinkinaseinhibitoren wie Lapatinib und Neratinib).

### Hautnebenwirkungen, Haarausfall

- Nebenwirkungen an der Haut und den Fingernägeln können durch harnstoffhaltige Cremes oder Kühlung der Fingernägel unter der laufenden Chemotherapie gemindert werden.
- Eine neue Studie belegt zudem, dass durch eine Kühlung der Kopfhaut der Haarausfall zu großen Teilen vermieden werden kann. Hierzu werden noch Erfahrungen gesammelt.

### 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>
- Gesamtdosis: 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 bei Ihnen kontinuierlich überwacht (EKG, Herz-Ultraschall, Labor, ...). Auch im Rahmen der Langzeitnachsorge sollte weiterhin das Herz überwacht werden, insbesondere wenn eine Bestrahlung der linken Brust(wand) stattgefunden hat.

### Chemotherapie-bedingte Nervenschädigungen

Behandlungen mit Taxanen führen gern zu sogenannten Chemotherapie-induzierten Neuropathien. Dies sind Nervenschädigungen, die sich vor allem an Händen und Füßen bemerkbar machen, lang andauern können und sehr belastend sein können.

- Vorbeugende Maßnahmen (sollten diskutiert werden)
  - Zur Vorbeugung wird während der Therapie das Tragen enger Latexhandschuhe (und ggf. Kompressionsstrümpfe) diskutiert.
  - Auch funktionelles Training (z. B. Nervenstimulation durch „Igelbälle“) soll vorbeugend wirksam sein.
- Behandlungsmöglichkeiten (nicht immer erfolgreich)
  - Funktionstraining kann auch bei der Behandlung helfen.
  - Medikamentös werden Lokalthérapien z. B. Menthol-haltige Salben oder Antidepressiva-haltige Zubereitungen diskutiert.
  - Alternativ auch medikamentöse Therapie mit leichten Antidepressiva (Duloxetin) oder je nach Symptomatik auch Schmerzmitteln (Opiate).

### Neutropenie (Abfall der weißen Blutkörperchen)

Als eine der Hauptnebenwirkungen verringert die Chemotherapie sowohl die Zahl der weißen wie der roten Blutkörperchen, wobei das Absinken der weißen Blutkörperchen frühzeitiger eintritt und problematischer sein kann als das Absinken der roten Blutkörperchen. Ein zu starkes Absinken von weißen Blutkörperchen kann zu vermehrten und problematischen Entzündungen führen (z. B. Lungenentzündung, Weichteilentzündung, ...).

- Neben dem Einsatz von Antibiotika kommen – insbesondere bei Chemotherapie-regimen, die mit einem erhöhten Risiko eines starken Abfalles der weißen Blutkörperchen verbunden sind – Medikamente zum Einsatz, welche die Ausschüttung von weißen Blutkörperchen aus dem Knochenmark beschleunigen (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren = G-CSF).
- Bei älteren Patientinnen oder relevanten Begleiterkrankungen werden diese Wachstumsfaktoren von Anfang an dazu gegeben. Hierdurch wird gewährleistet, dass die Patientinnen die geplante Therapie auch vollumfänglich erhalten, was eine wichtige Voraussetzung für die Heilung darstellt.

### Anämie (Blutarmut)

Für die Behandlung einer „Blutarmut“ (Anämie) und die dadurch verursachte Leistungsminderung (z. B. Müdigkeit) gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Blut und Blutkomponenten (Bluttransfusionen)
- Bevorzugt intravenöse Infusion, alternativ orale Gabe von Eisen.
- Faktoren, die die Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark anregen (Erythropoese stimulierende Faktoren = ESF).
- Der Einsatz von ESF führt mehrheitlich zum Ausgleich der Anämie, erhöht aber 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.



### Hepatitis B-Screening

Chemotherapie und andere Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, können eine verborgene Hepatitis B-Erkrankung (eine frühere, auch unbemerkt abgelaufene virusbedingte Leberentzündung) wieder aufflackern lassen. Dies ist zwar selten, kann aber lebensgefährlich sein.

- Wir empfehlen daher in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien eine Testung auf Hepatitis B (Blutuntersuchung für HBsAG und anti-Hbc) bei allen Patientinnen, bei denen solche Therapien geplant sind.

### Antiresorptive Substanzen (Substanzen zum Stärken der Knochen z. B. bei Knochenmetastasen)

- Vor Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab ist ein optimaler Zahnstatus ratsam. Der behandelnde Zahnarzt/Kieferchirurg sollte aufgesucht und informiert werden.
- Treten während der Therapie Zahn- oder Kieferbeschwerden auf, 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 allen Therapien gegen Brustkrebs auftreten oder bei bestehenden Symptomen verstärkt werden.

- Als Ursache sollten zunächst organische Ursachen (Anämie, Tumorprogression, Nebenwirkungen oder Interaktionen von Medikamenten) ausgeschlossen werden.
- Studien belegen, dass sich diese Beschwerden, die die Lebensqualität unter der Behandlung beeinträchtigen, nach Beendigung der Behandlung im 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.

### Paravasate

Bei unbeabsichtigtem Einleiten von Chemotherapeutika in das Gewebe (Paravasatbildung) kann die frühzeitige Applikation von Supportiva (Dexrazoxan bei Anthrazyklinen; Hyaluronsäure bei Taxanen/Vinorelbin) den Gewebsuntergang vermeiden helfen.

### Entstehung neuer Krebserkrankungen (Zweitkarzinome)

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 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 Gebärmutterkrebs etwas erhöht.

### Palliative Therapie

Zur Symptomkontrolle im metastasierten Stadium sollte eine unterstützende Therapie nach palliativmedizinischen Kriterien zusätzlich zur standardgemäßen Antitumor-Therapie frühzeitig erwogen werden.

Zur supportiven Therapie, Schmerztherapie und antiemetischen Therapie existieren jeweils eigene Leitlinien.

## Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen

### Phylloide Tumoren, (Angio-)Sarkome und metaplastische Karzinome

- Phylloide Tumoren
  - sind meist gutartig, können jedoch auch in eine bösartige Variante umschlagen.
  - Im Vordergrund steht die lokale Ausbreitung, daher ist die Operation mit ausreichend breitem gesundem Rand wichtig.
- (Angio-)Sarkome
  - sind sehr aggressive Tumoren, die vom Bindegewebe der Brust ausgehen.
  - Eine Operation muss mit breitem gesundem Saum erfolgen.
  - Eine Chemotherapie sollte erwogen werden, auch wenn die Datenlage nicht immer eindeutig ist.
- metaplastische Karzinome
  - seltene, rasch wachsende Tumoren; daher Behandlung in einem Zentrum
  - meistens ist aufgrund der Tumorgöße eine Entfernung der Brustdrüse mit großem Sicherheitsabstand notwendig
  - schlechtes Ansprechen auf Chemo- und Antihormontherapie

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

- Brustkrebs bei jungen Frauen weist öfter Risikofaktoren auf.
- Eine Chemotherapie ist bei den meisten jungen Frauen angezeigt und hier vor allem bei der hormonunabhängigen Form.
- Eine antihormonelle Therapie und/oder Antikörpertherapie kommen zusätzlich zum Einsatz, wenn die Tumorbiologie dies erfordert.
- Die chirurgische Vorgehensweise orientiert sich an der Tumorbiologie und dem Verhältnis von Tumorgöße zum Brustvolumen.

- Eine Bestrahlung der Brustwand sollte Stadienabhängig erwogen werden.

### Brustkrebs während der Schwangerschaft

- Ein Schwangerschaftsabbruch verbessert die Prognose nicht.
- Die Prognose ist bei Therapiebeginn ohne Zeitverlust nicht schlechter als außerhalb einer Schwangerschaft.
- Auch während der Schwangerschaft muss/kann behandelt werden.
- Die Operation erfolgt auch während der Schwangerschaft.
- Eine Bestrahlung erfolgt nach der Geburt des Kindes/nach der Schwangerschaft.
- Die häufig empfohlene Chemotherapie kann während der Schwangerschaft durchgeführt werden (nicht mit allen Medikamenten).
- Zwischen Chemotherapie und Entbindung sollten mindestens 2–3 Wochen liegen.
- Falls notwendig wird die antihormonelle Therapie und Antikörpertherapie erst nach der Entbindung gegeben.
- Wenn nach der Entbindung eine weitere medikamentöse Therapie nötig ist, muss abgestellt werden.
- Eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebserkrankung verschlechtert die Prognose nicht.

### Ältere Patientin (älter als 70 Jahre)

- Spezielle „Voruntersuchung“ für ältere Menschen.
- Der behandelnde Arzt muss alle Begleitmedikamente und weiteren 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 kritisch abgewogen werden (Nutzen-Risiko-Analyse) und in einem Zusammenhang mit der allgemeinen Lebenserwartung gestellt werden.

### 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 bei HER2-positiver Tumorbilologie 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,
- der Erkennung von Zweitkarzinomen (Gebärmutter, Eierstöcke),
- der Kontrolle der medikamentösen Nachbehandlung sowie Behandlung derer Nebenwirkungen,
- der Beratung (familiäre Belastung und Genetik, Lebensstil v. a. Gewichtsinterventionen, fettreduzierte Ernährung, Vermeiden von Rauchen und Reduktion von Alkohol, Förderung von sportlichen Aktivitäten/Bewegung, Reduktion von Stress u. a.).

Außer für die nachfolgend aufgeführten Untersuchungen gibt es darüber hinaus derzeit keinen wissenschaftlichen Beweis für einen Vorteil im Bezug auf eine bessere Bewältigung der Erkrankung.

### Routine-Nachsorgeuntersuchungen

Empfohlene Untersuchungen:

- Krankengeschichte und Erfragen von Beschwerden
- körperliche Untersuchung
- (Selbst-)Untersuchung der Brust
- Mammografie
- Ultraschall der Brust
- gegebenenfalls Kernspintomografie der Brust (Magnetresonanztomografie), zu erwägen bei erhöhtem Risiko (Alter < 50 Jahren, hormonrezeptornegativem Brustkrebs, erhöhter Brustdichte und eingeschränkter Beurteilbarkeit von Ultraschall und Mammografie)

- 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
- Computertomografie
- Bestimmung isolierter Tumorzellen in Blut und Knochenmark
- Positronenemissionstomografie (PET)
- Ganzkörper-Kernspintomografie

### Ablauf der Nachsorge

Empfehlungen für Betroffene ohne Beschwerden nach invasivem Mammakarzinom (modifiziert nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 3.2017 und S3-Leitlinie 2017)

Klinische Untersuchung		Nachsorge/Follow-up*					Screening/Follow-up
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	>5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		alle 3 Monate			alle 6 Monate		alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik ± Befunden ± Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					
Mammo- grafie und Sonografie	BET**	beidseits alle 12 Monate					
	Mastektomie	andere Seite: alle 12 Monate					

\* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie.

\*\* Nach BET: erste Mammografie 1 Jahr nach initialer Mammografie, oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie.

## 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
- biologische Risikoeigenschaften des Tumors
  - ungünstiger Differenzierungsgrad (G3)
  - Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäßen (L1 oder V1)
  - HER2-positiv
  - hormonrezeptornegativ (fehlende Hormonabhängigkeit)
- fortgeschrittene Tumorerkrankung
  - große Tumoren
  - je höher die Anzahl der befallenen Lymphknoten



- nicht optimale Ersttherapie
  - Tumor nicht im Gesunden entfernt (R1-Resektion)
  - fehlende Bestrahlung bei Erstoperation der Brust
  - nicht erfolgte medikamentöse Therapie
- sogenannter „inflammatorischer“ (entzündlicher) Brustkrebs
- triple-negativer Tumor, d. h. Brustkrebs ohne Hormonempfindlichkeit und HER2/neu-Empfindlichkeit

### Untersuchungen vor einer Therapie und lokalen Behandlung

Bei Rückfall der Erkrankung in der Brust oder an der Brustwand sollten Fernmetastasen ausgeschlossen werden. Dies kann auch durch eine Computertomografie des Brust- und Bauchraumes erfolgen.

Operative Behandlung beim Auftreten eines Lokalrezidivs in der gleichen Brust (nach brusterhaltender Operation)

- Größte Sicherheit erreichbar durch komplette Brustentfernung (Ziel R0-Resektion).
- Eine erneute brusterhaltende Operation ist im Einzelfall möglich, allerdings geht es mit einem erhöhten Risiko eines erneuten Wiederauftretens einher und das ästhetische Resultat (Symmetrie) kann leiden.
- Eine erneute Wächterlymphknotenentfernung bei klinisch unauffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle ist nicht notwendig.

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

- Größte Sicherheit erreichbar durch komplettes Entfernen des Rezidivs (Ziel R0-Resektion).
- Bestrahlung der Brustwand oder des Lymphabflusses in Abhängigkeit zur Vorbestrahlung.

### Systemische Behandlung

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

Individuell zu diskutieren:

- 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

## Hormontherapie basierte Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung

### Hormontherapie basierte Behandlung der metastasierten/fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung

- Beim hormonabhängigem (hormonrezeptorpositiven) Brustkrebs ist im metastasierten/ fortgeschrittenen Stadium die erste Wahl eine Behandlung, welche auf einer hormonellen Beeinflussung der Tumorzellen basiert. Dabei wird die Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogen) an den Tumorzellen gehemmt. Daher heißt sie auch endokrine oder antihormonelle Therapie.
- Ausnahme: lebensbedrohliche Situation oder ausgeprägte, belastende Symptomatik.
- Eine endokrine Behandlung und eine Chemotherapie sollten nicht gleichzeitig erfolgen. Eine endokrine Therapie im Anschluss an eine Chemotherapie ist dagegen sinnvoll.
- Bei fehlender Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegativen Tumoren) ist eine auf Hormontherapie basierte Behandlung i.d.R. nicht wirksam.
- Unter einer Hormontherapie basierten Behandlung versteht man die Kombination einer antihormonellen Therapie mit anderen zielgerichteten Substanzen. Dies sind derzeit mTOR-Hemmer, CDK4/6-Hemmer und antiangiogenetische Substanzen (siehe weiter unten).
- Der Hormonrezeptorstatus der Metastase ist nicht immer mit dem des Ausgangstumors identisch.
- Falls möglich, sollte deshalb von der Metastase eine Gewebeprobe gewonnen werden, um den Rezeptorbefund neu zu bestimmen.
- Die Therapieentscheidungen sollten die vorangegangenen medikamentösen Behandlungen, das Alter und andere Erkrankungen der Patientin, sowie den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente berücksichtigen.

- Endokrine Therapiemaßnahmen haben wenig schwere Nebenwirkungen. Manche der Kombinationspartner dagegen haben mehr Nebenwirkungen. Daher muss bei ihrem Einsatz immer der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung vor den Wechseljahren (prämenopausale Frauen)

- Tamoxifen ist bei prämenopausalen Frauen auch als alleinige hormonelle Therapie wirksam, wird aber meist mit der Ausschaltung der Eierstockfunktion kombiniert.
- Bei einer prämenopausalen Patientin führt das Ausschalten der Eierstockfunktion zum Verlust der körpereigenen Hormonproduktion. Dies kann operativ oder medikamentös geschehen (sogenannte Ovarialsuppression) und ist bereits alleine eine wirksame Behandlung.
- Meist wird die Ovarialsuppression aber mit anderen Medikamenten kombiniert, da dies wirksamer ist (siehe unten).
- Ist die Eierstockfunktion ausgeschaltet, können die gleichen Medikamente gegeben werden wie bei Frauen nach den Wechseljahren.

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung nach den Wechseljahren (postmenopausale Frauen)

- Bei einer postmenopausalen Patientin können mit Aromatasehemmern (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) oder mit antiöstrogenen Medikamenten (500 mg Fulvestrant oder Tamoxifen) die besten Ergebnisse erreicht werden. Hier sollte auf Substanzgruppen zurückgegriffen werden, die im bisherigen Verlauf der Erkrankung noch nicht verabreicht wurden.
- Eine sehr effektive Therapie ist die Kombination eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant mit einem Medikament der Substanzklasse der CDK4/6 Hemmer (Palbociclib, Ribociclib oder auch Abemaciclib). CDK4/6 Hemmer blockieren die Teilung und damit die Vermehrung der Tumorzellen.

- Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination eines Aromatasehemmers oder eines antiöstrogenen Medikaments mit einem mTOR-Hemmer (Everolimus). 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. Resistenzentwicklung bedeutet, dass die Tumorzellen die Oberhand gewinnen, die keine Hormonempfindlichkeit mehr aufweisen.

### Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebskrankung in Kombination mit einer antiangiogenetischen Therapie

- Damit einer Tumor oder eine Metastase wachsen kann, müssen Blutgefäße gebildet werden, um die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten.
- Bei einer antiangiogenetischen Therapie werden Medikamente gegeben, welche diese Neubildung von Gefäßen verhindern.
- Bevacizumab wird bisher als einziges antiangiogenetisch wirksames Medikament eingesetzt.
- Die Einleitung einer antiangiogenetischen Therapie zusammen mit einer endokrinen Therapie wird nicht empfohlen.
- Wurde dagegen eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab zusammen mit einer
- Chemotherapie begonnen, dann sollte bei Beendigung der Chemotherapie und Umsetzung
- auf eine endokrine Therapie die Behandlung mit Bevacizumab fortgeführt werden, sofern kein Progress vorliegt.
- Die Nebenwirkungen der antiangiogenetischen Behandlung müssen sorgfältig gegen den Nutzen abgewogen werden.

## Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung bei HER2-Überexpression

- Tumoren, in denen Hormonrezeptoren und gleichzeitig der Wachstumsfaktorrezeptor HER2 nachgewiesen wurden, sprechen weniger gut auf eine alleinige hormonelle Therapie an.
- Patientinnen, deren Tumor eine solche Konstellation aufweist, sollten eine Chemotherapie
- in Kombination mit einer gegen HER2 zielgerichteten Therapie (s. d.) in Abhängigkeit von der Vorbehandlung erhalten.
- Die Kombination eines Aromatasehemmers mit Trastuzumab führt zu besseren Ergebnissen als die alleinige Behandlung mit einem Aromatasehemmer. Auch hier muss die Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Ansprechrates sind aber signifikant geringer als bei einer HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie.

## Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung

Durch den Einsatz von Chemotherapien (Zytostatika), die in geeigneten Fällen durch die Hinzunahme von zielgerichteten Substanzen ergänzt werden kann, ist eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Darüber hinaus kann eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Rückfalls sowie eine Verlängerung des Überlebens bewirkt werden. Es lohnt sich demnach, alle Therapieoptionen zu prüfen, um die beste Behandlungsoption zu finden. Diese Fortschritte in der Behandlung des metastasierten (im Körper ausgebreiteten) Brustkrebses ermöglichen den Patientinnen eine über lange Zeit kontrollierbare Erkrankung mit einer oftmals sehr guten Lebensqualität. Besonders die Kombinationen einer Chemotherapie mit den neuen zielgerichteten Substanzen (sofern dies möglich ist) hat eine deutlich wirksamere Behandlung mit Verlängerung des Überlebens bei guter Lebensqualität erbracht.

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 geringem Nebenwirkungs-Spektrum zu erzielen. Das bedeutet, dass in dieser Situation besonders auf die Lebensqualität und die Linderung Ihrer Beschwerden geachtet wird.

### Die Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung berücksichtigt:

- Patientenwunsch
- Allgemeinzustand
- Alter
- Fortschreiten der Erkrankung
- Zeit seit Erstdiagnose

- Beschwerdebild
- Art und Zahl der Tochtergeschwülste
- Hormonrezeptorstatus (Hormonabhängigkeit)
- Menopausenstatus
- HER2/neu-Status
- vorausgegangene Therapien und ihre Verträglichkeit

Wie an anderer Stelle beschrieben, sind antihormonell wirkende Medikamente die Therapie der ersten Wahl bei vorhandener Hormonabhängigkeit des Tumors (positiver Hormonrezeptorstatus). Oftmals kann es sinnvoll sein, vor einer Therapieumstellung eine erneute Gewebeprobe des neuen Tumors/der Metastase zu erhalten, um den aktuellen Rezeptorbesatz der Metastase zu bestimmen (Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Rezeptor).

Trägt Ihr Tumor keine Hormonrezeptoren, sind die hormonellen Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft oder besteht ein rasch voranschreitendes Tumorstadium mit erheblichen Beschwerden, dann ist eine Chemotherapie indiziert. Im Allgemeinen wird man versuchen, mit nur einem Chemotherapeutikum (gegebenenfalls in Kombination mit einem zielgerichtet wirkenden Medikament) zu behandeln, um die Nebenwirkungen zu verringern. In den selteneren Situationen, in denen aufgrund der starken Beschwerden sehr rasch eine Besserung erreicht werden muss, können zwei Substanzen kombiniert werden. Durch diese sogenannte Polychemotherapie tritt eine schnellere Wirkung ein, allerdings häufig verbunden mit mehr Nebenwirkungen. Sie sollte daher besonderen Situationen vorbehalten bleiben.

### Therapielinien

Die erste chemotherapeutische Behandlung nach Feststellung einer metastasierten Erkrankung wird Erstlinientherapie („first line“) genannt. Wenn diese Behandlung wirkt,



wird der Tumor kleiner oder verschwindet im Idealfall ganz. In vielen Fällen kommt es irgendwann wieder zu einem Tumorwachstum (Progress). Dann wird eine andere Chemotherapie eingesetzt (Zweitlinientherapie oder „second line“). Die nächste Therapie nach erneutem Tumorwachstum heißt Drittlinientherapie („third line“) und so weiter. Eine Chemotherapie sollte so lange fortgeführt werden, bis ein Progress auftritt. Die Chemotherapie wird beendet, wenn eine Progression auftritt oder wenn die Nebenwirkungen für die Patientin zu stark werden.

### Chemotherapeutika (Zytostatika), welche zur Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung eingesetzt werden

- Die erste Wahl sind taxan- (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) oder anthrazyklinhaltige (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron) Therapien. Eine weitere Option bei fehlender Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegativem und HER2-negativem Brustkrebs), dem sogenannten triple-negativen Brustkrebs, sind Platin-Analoga (Cisplatin, Carboplatin), v. a. wenn eine Mutation in einem der Brustkrebsgene (BRCA 1/2 oder Palb-2) vorliegt.
- Mögliche Medikamente nach einer Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan sind u. a. Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder auch liposomales oder pegyliertes liposomales Doxorubicin.
- Allerdings kann auch die erneute Behandlung mit einem bereits früher angewendeten Zytostatikum, wie z. B. einem Taxan, durchaus sinnvoll und effektiv sein.

### Zielgerichtete Substanzen

- Zielgerichtet Substanzen sind Medikamente, die nur an Zellen mit bestimmten Eigenschaften wirken. Diese Wirkung funktioniert nach einem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“: Das Medikament („der Schlüssel“) passt genau in das „Schloss“ der Zelle. Da gesunde Körperzellen diese Ziele nicht oder nur in geringer Menge haben, beschränken sich die Wirkungen der zielgerichteten Substanzen überwiegend auf Tumorzellen. Meist haben sie daher nur wenige Nebenwirkungen. Zielgerichtete

Substanzen sind Antikörper, welche an der Oberfläche der Tumorzellen binden, oder kleine Substanzen („small molecules“), welche in die Zelle aufgenommen werden und dort Steuerungsmechanismen der Tumorzelle stören. Der Einsatz ist nur dann sinnvoll, wenn die Tumorzellen diese Eigenschaften aufweisen.

- Diese zielgerichteten Substanzen werden bevorzugt in Kombination mit Chemotherapeutika oder auch zusammen mit einer Hormontherapie eingesetzt. Alleine haben sie nur eine begrenzte Wirksamkeit.
- Andere zielgerichtete Substanzen wirken nicht auf Tumorzellen, sondern auf diejenigen Gewebe, in denen die Tumorzellen wachsen, oder die sie für ihre Versorgung brauchen.
  - Damit ein Tumor oder eine Metastase wachsen kann, müssen Blutgefäße gebildet werden, um die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten. Bei einer antiangiogenetischen Therapie werden Medikamente gegeben, welche diese Neubildung von Gefäßen verhindern. Bevacizumab wird bisher als einziges antiangiogenetisch wirksames Medikament eingesetzt.
  - Damit Knochenmetastasen wachsen können, müssen sie dafür sorgen, dass im Knochen „Löcher“ entstehen, in denen sie sich ausbreiten können. Dafür aktivieren sie sogenannte Osteoklasten. Das sind gesunde Zellen, welche Knochensubstanz auflösen. Die Aktivierung dieser Osteoklasten kann durch den Antikörper Denosumab oder durch sogenannte Bisphosphonate gehemmt werden. Dadurch fehlt den Tumorzellen der Platz um sich auszubreiten, das Metastasenwachstum wird gestoppt.

### HER2-positive Karzinome

HER2 ist ein Rezeptor (Schalter) an der Tumorzelloberfläche. Die Aktivierung dieses Rezeptors fördert Wachstum und Ausbreitung des Tumors. Zielgerichtete Therapien gegen HER2 unterbrechen diese Aktivierung, hemmen das Tumorstadium und aktivieren die körpereigene Abwehr.

Die HER2-zielgerichtete Therapie ist bei der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebses der „Goldstandard“:

- Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®) sind Antikörper. Sie wirken nur auf HER2-positive Zellen an zwei verschiedenen Orten der Zelle. Da gesunde Körperzellen keinen HER2-Schalter besitzen (HER2-negativ), haben die Antikörper nur wenige Nebenwirkungen. Sie verstärken aber sehr effektiv die Wirkung einer Chemotherapie. Alleine sind sie nur gering wirksam.
- T-DM1 (Kadcyla®) ist ein sogenanntes „Drug-Konjugat“, eine Kombination aus Trastuzumab (Antikörper) und einer Chemotherapie (Maytensin). Der Antikörper bindet überwiegend nur an HER2-positive Zellen. Nach Bindung von T-DM1 an den HER2/neu-Rezeptor wird das Medikament in die Tumorzelle aufgenommen. Erst dort wird die Chemotherapie freigesetzt. In Zellen, welche keinen HER2-Rezeptor tragen (gesunde Körperzellen), wird das Medikament nicht aufgenommen. So erklären sich bei hoher Wirksamkeit die geringen Nebenwirkungen. T-DM1 wird in der Therapie des metastasierten HER2/neu-positiven Brustkrebses eingesetzt, wenn Trastuzumab nicht mehr wirkt (sog. Zweitlinientherapie).
- Lapatinib (Tyverb®) ist ein „small molecule“ (Tyrosinkinasehemmer) und wirkt ebenfalls nur an HER2-positiven Zellen. Es kann alleine oder in Kombination mit Trastuzumab oder einem Zytostatikum (Chemotherapeutikum) eingesetzt werden, wenn unter einer Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs die Erkrankung wieder fortschreitet. Lapatinib hat mehr Nebenwirkungen als die Antikörper.
- Im Rahmen der Erstlinientherapie sollten Trastuzumab (Herceptin®) und Pertuzumab (Perjeta®) gemeinsam in Kombination mit einer taxanhaltigen Chemotherapie eingesetzt werden (duale Blockade).
- Beim erneuten Fortschreiten der Erkrankung wird die Behandlung mit T-DM1 empfohlen (Zweitlinientherapie).

- Sollte es zu einem erneuten Progress kommen, ist die Kombination von Trastuzumab mit Lapatinib als Kombinationstherapie oder eine Kombination aus Lapatinib und einer Chemotherapie möglich (Drittlinientherapie).
- Sollte T-TDM1 bisher noch nicht zum Einsatz gekommen sein, so kann es auch nach mehrfacher Vorbehandlung (s. o.) eingesetzt werden, da es auch danach eine gute Wirkung zeigt.
- Behandlung von Patientinnen mit Hirnmetastasen beim HER2/neu-positiven metastasierten Brustkrebs
  - Der Einsatz des Drug-Konjugats T-DM1 kann zur Therapie von Hirnmetastasen eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen, die nicht mehr bestrahlt werden können, oder bei denen der Bestrahlungsbeginn gegebenenfalls verschoben werden kann, kann eine Behandlung mit Lapatinib mit oder ohne Capecitabin als eine reine Tablettenbehandlung erfolgen.

Die Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab sollte möglichst früh, also bereits in der Erstlinientherapie des metastasierenden Brustkrebses, beginnen und bis zum eindeutigen Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen fortgesetzt werden. Beim Erreichen eines guten Therapieansprechens und/oder guter Linderung der Beschwerden kann die Antikörpertherapie alleine oder in Kombination als Erhaltungstherapie ohne eine Chemotherapie fortgeführt werden. Die Dosis von Trastuzumab beträgt entweder 2 mg/kg Körpergewicht (KG) über die Vene (i. v.) 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 kann auch unter die Haut (subkutan) gespritzt werden (Festdosis 600 mg Trastuzumab/5 ml). Die Dosierung von Pertuzumab beginnt mit einer Initialdosis von 840 mg als 60-minütige intravenöse Injektion, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 480 mg alle 3 Wochen.

### HER2-negative Karzinome

- Bevacizumab (Avastin®) ist ebenfalls ein Antikörper. Er hemmt die Bildung von Gefäßen. In Kombination mit einem Zytostatikum wurde eine raschere Linderung der Beschwerden, aber keine Verlängerung des Überlebens erreicht. Wegen der Nebenwirkungen von Bevacizumab muss eine sorgfältige Prüfung der Nutzen-Risiko-Bilanz erfolgen.
- Wird Bevacizumab eingesetzt, dann möglichst in der Erstlinientherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel oder Capecitabin). Eine Fortführung einer alleinigen Behandlung mit Bevacizumab kann als Erhaltungstherapie auch nach Beendigung der begleitenden Chemotherapie erfolgen.
- Die Wirksamkeit bei späterem Einsatz ist gering.

### Knochenmetastasen

- Denosumab (Xgeva®) unterdrückt das Wachstum von Knochenmetastasen. Daher kann es beim Vorliegen von Knochenmetastasen zusammen mit nahezu allen anderen Therapiemöglichkeiten beim metastasierten Brustkrebs eingesetzt werden. Gleiches gilt für die Bisphosphonate.

### Neue Substanzen

Die Forschung entwickelt ständig neue zielgerichtete Substanzen. Diese werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Sollten Sie daran Interesse haben, fragen Sie an Ihrer Klinik nach, ob sich diese an klinischen Studien beteiligt. Unterstützen Sie Studien.

### Immuntherapien

Eine Therapieoption, welche derzeit in Studien erforscht wird, ist die Immuntherapie mit sogenannten „Checkpointinhibitoren“. Damit das Immunsystem des Körpers den Tumor nicht angreift, nutzt dieser vielfältige Möglichkeiten, um die körpereigene

Abwehr zu blockieren. Mittels zielgerichteter Substanzen wird diese Hemmung der Immunabwehr ausgeschaltet. Dies funktioniert aktuell aber nur in Kombination mit einer Chemotherapie. Entgegen der landläufigen Meinung hemmt hier die Chemotherapie das Immunsystem nicht, sondern stimuliert dieses und optimiert die Wirksamkeit der Chemotherapie. Immuntherapien stehen beim Brustkrebs noch am Anfang und werden derzeit nur im Rahmen von Studien durchgeführt.

# Osteonkologie und Knochengesundheit

Unter Osteonkologie wird die Behandlung von Knochenmetastasen verstanden. Im Gegensatz dazu beinhaltet das Thema Knochengesundheit die Vermeidung/Behandlung einer durch die Tumortherapie bedingten Osteoporose („Knochenbrüchigkeit“) oder Osteopenie („dünne Knochen“).

## Osteonkologie

Therapieziel bei der Behandlung von Knochenmetastasen ist die Verringerung von Komplikationen im Bereich des Skeletts. Dazu zählen: Knochenschmerzen, Knochenbrüche, drohende Knochenbrüche und Hyperkalzämien (Überladung des Organismus mit Kalzium aus den Metastasen) sowie spinale Kompressionssyndrome (Quetschung des Rückenmarks durch Knochenmetastasen).

Die Basistherapie besteht in der Anwendung von Knochenschutzmedikamenten wie Bisphosphonaten oder dem Antikörper Denosumab. Beide Substanzklassen hemmen die Funktion und vermindern die Zahl der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten).

## Bisphosphonate und Denosumab werden eingesetzt zur:

- Normalisierung erhöhter Kalziumwerte im Blut
- Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen
- Verminderung von drohenden und stattgehabten Knochenbrüchen
- Vermeidung von spinalen Kompressionssyndromen (siehe oben)
- Vermeidung der therapiebedingten Osteoporose

## Bisphosphonate bzw. Denosumab werden bei der Behandlung von Knochenmetastasen in folgenden Dosierungen eingesetzt:

- Clodronat 1600 mg oral/tgl.
- Clodronat 1500 mg i. v. alle 3–4 Wochen
- Pamidronat 90 mg i. v. alle 3–4 Wochen
- Ibandronat 6 mg i. v. alle 3–4 Wochen
- Ibandronat 50 mg oral/tgl.
- Zoledronat 4 mg i. v. alle 4 Wochen
- Zoledronat 4 mg i. v. alle 12 Wochen (insbesondere bei anhaltender Remission)
- Denosumab 120 mg s. c. alle 4 Wochen

Vor dem Einsatz von Bisphosphonaten (Ausnahme: Clodronat) oder Denosumab muss eine Untersuchung von Zähnen, Zahnfleisch und Kieferknochen erfolgen, um das Auftreten von Kieferosteonekrosen (Knochenzerstörung des Kieferknochens) zu reduzieren. Diese Nebenwirkung ist selten, aber gravierend.

## Lokale Therapiemaßnahmen bei Metastasen

Lokale Therapiemaßnahmen bei Knochenmetastasen sind erforderlich bei Schmerzen oder wenn eine Fraktur (Knochenbruch) droht oder bereits stattgefunden hat oder wenn die Funktion (Beweglichkeit) eingeschränkt ist.

## Strahlentherapie

- Wichtigste lokale Therapiemaßnahme bei Knochenmetastasen ist die Strahlentherapie der betroffenen Skelettregion.
- Die Bestrahlung von Knochenmetastasen kann gegebenenfalls wiederholt werden.
- Die Strahlentherapie hat folgende Effekte:
  - Verminderung des Knochenschmerzes
  - Zerstörung von Tumorzellen
  - Rekalzifizierung des Knochens



- Verbesserung von Funktionalität und Beweglichkeit
- Vermeidung von Knochenbrüchen
- Stabilisierung nach Operation eines Knochenbruchs

### Operation

- Zur Behandlung von metastatischen Knochenbrüchen können Operationsverfahren eingesetzt werden, wie sie auch bei Knochenbrüchen infolge eines Unfalls (Trauma) üblich sind (Verplattung, Nagelung, Gelenkersatz u. a.).
- Nach einer Operation sollte zusätzlich eine Strahlentherapie erfolgen.

Operation und Bestrahlung werden auch bei der Rückenmarkquetschung (spinales Kompressionssyndrom) eingesetzt, um eine Querschnittlähmung zu verringern oder zu vermeiden.

### Knochengesundheit

Osteoporose kann durch eine Tumorthherapie als Folge der Östrogenunterdrückung im Rahmen einer Chemo- oder antihormonellen Therapie entstehen.

Auch eine Osteoporose kann zu Knochenbrüchen, Schmerzen und Deformation der Wirbelsäule führen.

Patientinnen mit einem medikamentenbedingten Risiko für Knochenschwund sollten zur Abschätzung der Bruchgefahr eine Knochendichtemessung nach dem DXA-Verfahren erhalten.

Wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe (Vorbeugung) und Therapie ist das Wissen um eine knochengesunden Lebensweise, welches von den Therapeuten vermittelt werden muss. Eine knochengesunde Lebensweise umfasst Sport und Bewegung (auch Kraftsport), kalziumreiche Ernährung (Käse, Milchprodukte, Mineralwasser u. v. a.) und ausreichende Zufuhr von Vitamin D3. Schädlich für die Knochendichte sind Rauchen, zu viel Alkohol sowie Untergewicht.

Bei schlechter Knochendichte und/oder Bruchgefahr sollte eine Behandlung mit Knochenschutzpräparaten (Bisphosphonate oder Denosumab, s. o.) erfolgen. Die Dosierung ist erheblich geringer als bei Knochenmetastasen und folgt den Leitlinien des DVO (Dachverband Osteologie). Die Gefahr von Kieferosteonekrosen ist sehr gering.

### **Bisphosphonate bzw. Denosumab werden zur Behandlung einer erniedrigten Knochendichte in folgenden Dosierungen eingesetzt:**

- Alendronat 70 mg oral, wöchentlich
- Risedronat 35 mg oral, wöchentlich
- Ibandronat 150 mg oral, monatlich
- Ibandronat 3 mg i. v., 3-monatlich
- Zoledronat 5 mg i. v., jährlich
- Denosumab 60 mg s. c., 6-monatlich

### **Vermeidung von Metastasen**

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Knochenschutzpräparaten in der adjuvanten (postoperativen) Phase zu einer Senkung des Metastasen-Risikos und zu einer Verbesserung des Überlebens beitragen kann. Das betrifft allerdings nur Brustkrebspatientinnen nach der Menopause. Eine solche prophylaktische Therapie stellt auch einen Schutz gegen eine Osteoporose dar.

Folgende Dosierungen werden in der adjuvanten Situation zur Senkung des Metastasen-Risikos angewendet:

- Clodronat oral (1040 mg täglich)
- Aminobisphosphonate oral und intravenös (Zoledronat, Ibandronat u. a.)
- Denosumab subkutan (2 x 60 mg)

## Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten

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

- Auch bei Fernmetastasen kann die Entfernung des Tumors aus der Brust in manchen Fällen vorteilhaft sein. Dies gilt insbesondere bei Knochenmetastasen. Häufig wird dazu geraten, wenn ein Ansprechen der Therapie zu verzeichnen ist.
- 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. Vor einer Operation sollte die histologische Untersuchung der Metastase durch eine Biopsie erfolgen.
- 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 oder nur wenige Metastasen vorliegen, keine weiteren Fernabsiedelungen vorliegen und insgesamt das Verhalten des Tumors auf ein langsames Wachstum schließen lässt (z. B. positive Hormonrezeptoren, chemotherapiesensible Metastasen, langes krankheitsfreies Überleben bis zum Auftreten der Metastasen).
- Die operative Entfernung von gesicherten Lungenmetastasen kann ggf. durchgeführt werden, wenn eine komplette Entfernung erreicht werden kann, nur einzelne Metastasen vorliegen und die Tumorbiologie günstig ist (z. B. positive Hormonrezeptoren, positiver HER2/neu-Status und einzelne Metastase unter 5 cm).

### 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 eine stereotaktische Bestrahlung oder eine selektive interne Radiotherapie (SIRT)
- die Kombination aus Chemotherapie und Verschluss von Tumorgefäßen, die den Tumor ernähren (Chemoembolisation)

#### Merke

Generell hat die Systemtherapie (d. h. medikamentöse Therapie) Vorrang; diese sollte nicht durch Operationen von Metastasen verzögert werden.

### 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.
- Bei einem reduzierten Allgemeinzustand sollten weniger belastende (invasive) Maßnahmen bevorzugt werden.

#### Therapie

- Verklebung von Lungen- und Rippenfell („Pleuraspalt“) durch Einbringen verschiedener geeigneter Substanzen, wie z. B. Talkum oder Povidon-Jod (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.

- Alternativ können heutzutage einpflanzbare Kathetersysteme verwendet werden, die es den Patientinnen ermöglichen, das nachfließende Wasser selbst abzulassen und damit die wiederholten Punktionen zu umgehen.
- 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)

- Ein Perikarderguss kann die Herzleistung gefährlich beeinträchtigen. Ein ausgeprägter Erguss sollte daher unbedingt abgelassen werden; besonders effektiv erscheint hier die operative Brustkorb-Spiegelung oder die Punktion des Herzbeutels unter Ultraschallkontrolle.
- Zusätzlich kann eine Instillation von Chemotherapeutika wie Bleomycin, Cisplatin oder Mitoxantron vorgenommen werden.

### 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 von Tumorzellen im Hirngewebe (Hirnmetastasen) oder der sogenannten weichen Hirnhäute (Leptomeningeosis carcinomatosa) äußern. Die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei Brustkrebs hat in den letzten Jahren zugenommen, vermutlich weil sich die Behandlungsmöglichkeiten anderer Metastasen verbessert haben.

### Hirnmetastasen: Bestrahlung

- Standardtherapie ist die Bestrahlung.
- Bei einzelnen oder wenigen Herden sollte eine gezielte Bestrahlung (stereotaktische Bestrahlung) erfolgen, bei der die Herde ganz gezielt bestrahlt werden. Vorteil dieser Hochpräzisionstechnik ist die niedrigere Nebenwirkungsrate sowie die geringere Behandlungshäufigkeit (eine oder wenige Sitzungen).
- Diese gezielte Bestrahlung kann mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens neuer Metastasen kann nach einer gezielten Bestrahlung wie bei der Operation durch eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung reduziert werden. Eine Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zu einer gezielten Bestrahlung verursacht jedoch mehr Nebenwirkungen und führt zu keiner Überlebensverlängerung.
- In Fällen, bei denen nur einzelne Herde nachweisbar sind und/oder größere Metastasen vorliegen, die das Hirngewebe verdrängen, kann vor einer Bestrahlung zunächst eine operative Entfernung von Metastasen sinnvoll sein.

- Bei Vorliegen vieler Metastasen ist die Ganzhirnbestrahlung die Therapie der Wahl. Je nach Gesamtsituation der Erkrankung und Allgemeinzustand kann auch eine rein Beschwerde-orientierte Behandlung erwogen werden.

### Rezidiv (Wiederauftreten) von Hirnmetastasen

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

### Leptomeningeosis carcinomatosa

Die Behandlung dieses Metastasierungstyps mit Befall der Hirnhäute durch Tumorzellen erfolgt zumeist medikamentös. Ein Befall der Hirnhäute hat eine schlechte Prognose.

- Aufgrund des zumeist verstreuten Ausbreitungsmusters entlang der Hirnhäute im Wirbelsäulenbereich ist in den meisten Fällen die Therapie der Wahl Chemotherapeutika innerhalb des Rückenmarkkanals (intrathekal) zu verabreichen.
- Liegt ein umschriebener Befall vor, kann eine Bestrahlung als zusätzliche oder einzige Maßnahme sinnvoll sein.
- Als Alternative ist je nach Allgemeinzustand und Erkrankungssituation aufgrund der schlechten Prognose auch eine rein Beschwerde-orientierte Therapie zu erwägen.

## 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 fettarme 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 Ihrer/m Brustkrebstherapeuten

### Komplementäre (ergänzende) Maßnahmen

Alle hier besprochenen Maßnahmen werden ausschließlich ergänzend zur konventionellen Brustkrebsbehandlung durchgeführt. Sie stellen nie eine Behandlungsalternative dar. Der Verzicht auf eine empfohlene wissenschaftlich begründete Therapie ist mit einem deutlich verschlechtertem Verlauf verbunden.

Diese Zusatztherapien haben für Patientinnen in jedem Fall Vorteile gezeigt und werden 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 Leistungsfähigkeit 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:

- Zuführen von Mineralien und Spurenelementen und nicht hochdosierten Vitaminpräparaten ohne einen nachgewiesenermaßen bestehenden Mangelzustand
- Gabe von Extrakten aus der Traubensilberkerze und der Mistel

## ■ Akupunktur

Akupunktur sollte bei folgenden Beschwerden unterstützend in Erwägung gezogen werden:

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

Diese Zusatztherapien können für Patientinnen unter Umständen [nachteilige Wirkungen](#) haben und werden deshalb nicht empfohlen:

- Gabe von hochdosierten Vitaminen A, C und E; besonders Raucherinnen sollten Vitamin-A-haltige Supplemente vermeiden, es droht eine erhöhte Rate an Lungenerkrankungen.
- 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; die gelegentliche Aufnahme von soja-haltigen Nahrungsmitteln erscheint unbedenklich; Vermeidung von Isoflavon-Konzentraten mit mehr als 100 mg pro Tag
- Gabe von Thymus-, Milzpeptiden
- Sauerstoff- und Ozon-Therapie
- Johanniskraut unter antihormoneller oder Chemo-/Antikörpertherapie (Arzneimittelwechselwirkungen!)

## 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. Brustkrebspatientinnen leiden in der Regel nicht unter einem behandelbaren Immundefekt.

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 immun-kompetenten 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 darauf hingewiesen werden, dass auch negative Auswirkungen solcher Therapien denkbar sind.

Für die Effektivität einer Fiebertherapie gibt es keine Hinweise, negative Folgen sind nicht auszuschließen. Damit darf eine regionale Tiefenhyperthermie, z. B. im Rahmen einer Strahlentherapie, nicht verwechselt werden. Wir verweisen auf die Web-Seiten der Deutschen Krebsgesellschaft.

## Gynäkologische Probleme

Die Erkrankung selbst wie auch die Therapie kann bei Frauen zu Problemen und Beeinträchtigungen im gynäkologischen Bereich führen. Am häufigsten werden hierbei Beschwerden genannt, wie sie auch während der Wechseljahre auftreten können. Dazu zählen beispielsweise:

- Hitzewallungen
- Gewichtszunahme
- trockene Scheide
- Stimmungsschwankungen

Diese Probleme sind vor allem durch den Hormontzug zu erklären, der durch die antihormonelle Therapie oder auch durch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie entstehen kann. Eine Hormonersatztherapie ist nach einer Brustkrebserkrankung nicht erlaubt. Dennoch gibt es Möglichkeiten, diese Beschwerden zu lindern oder die Lebensqualität bei diesen Beschwerden zu verbessern:

- Einnahme von bestimmten Medikamenten, die sonst bei Depressionen, Epilepsie oder Bluthochdruck eingesetzt werden. Hierbei sind jedoch auch nicht alle Medikamente dieser Stoffgruppen geeignet, weil sie auch die Wirkung der antihormonellen Therapie herabsetzen. Bei Hitzewallungen kann Venlafaxin oder unter Tamoxifen auch Gabapentin oder Clonidin eingenommen werden.
- Körperliche Aktivität durch jede Art von Sport.
- Mind-Body-Medizin, die vom Zusammenhang zwischen intaktem Geist, Seele und Körper ausgeht. Zu nennen wären beispielsweise Yoga, Pilates oder auch Hypnoseformen.
- Verhaltenstherapie

- Akupunktur
- Bei Trockenheit in der Scheide und Beschwerden beim Geschlechtsverkehr können Feuchtigkeitsgele oder Gleitmittel verwendet werden. Auch ultraniedrig dosierte Östriol-Milchsäure-Präparate (E3) können lokal in der Scheide wirksam verwendet werden.
- Zur Verbesserung der Schlafqualität kann Melatonin eingenommen werden.
- Soja-Isoflavonoide können bei Schlafstörungen und lokal gegen Scheidentrockenheit eingenommen werden. Soja-Produkte haben keinen negativen Einfluss auf den Hormonhaushalt, auf die Rückfallrate oder das Gesamtüberleben bei Brustkrebs-Betroffenen. Neue Studien weisen eher auf einen positiven Effekt hin.
- Rotklee-Isoflavonoide wirken bei Hitzewallungen und Schlafstörungen. Rotklee führt jedoch zum Anstieg von Hormonwerten. Damit kann die Wirkung der antihormonellen Therapie herabgesetzt sein und eine negative Wirkung ist nicht auszuschließen.

Zehn Prozent aller Frauen erkranken im Alter von unter 40 Jahren an Brustkrebs. Viele von ihnen wünschen sich jedoch noch Kinder. Es gibt Methoden, mit denen trotz der Chemotherapie die Funktion der Eierstöcke erhalten werden kann. Durch eine „Hormonspritze“ (GnRH-Analoga) können die Frauen in die Wechseljahre versetzt werden, wodurch die Funktion der Eierstöcke (gegen die Chemotherapie) geschützt wird. Allerdings ist nicht geklärt, ob die Wirkung der Chemotherapie dadurch bei hormonempfindlichem Brustkrebs verändert wird. Weitere Möglichkeiten zum Erhalt oder zur Überprüfung der Fruchtbarkeit bietet z. B. [www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de).

Während der Therapien sollten die Frauen auf keinen Fall schwanger werden. Bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs sind die Pille oder Hormonspirale nicht erlaubt, wobei es zulässig erscheint, eine bereits liegende Hormonspirale für die Dauer der Therapie zu belassen. Bei abgeschlossener Familienplanung ist die Sterilisation zu

erwägen. Alle anderen Methoden der Verhütung sind zugelassen, bedürfen aber einer großen Sorgfalt bei der Anwendung.

Die Diagnose an sich, die operative und medikamentöse Therapie können erheblichen Einfluss auf das seelische und körperliche Befinden nehmen. Das Vertrauen in den eigenen Körper und zur eigenen Sexualität kann beeinflusst sein.

Patientinnen und Ärzte sollten sich deshalb nicht scheuen, diese Themen auch in der Nachsorge anzusprechen. Neben körperlichen Problemen (trockene Scheide durch die Antihormontherapie, die beispielsweise zufriedenstellend mit Gleitgelen behandelt werden kann) können Gruppentherapie, Sexualberatung, Eheberatung und Psychotherapie eine große Hilfe darstellen.

## 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 z. B. 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-Analogen	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
Ovarialkarzinom	Eierstockkrebs
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 wird 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
Triple-negatives Mammakarzinom	Brustkrebs, der weder sensibel auf eine endokrine Therapie reagiert noch auf eine HER2-zielgerichtete Therapie, da der Tumor negativ für das Vorliegen von Hormonrezeptoren und HER2 ist.
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	<u>k</u> linisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie
pT	vom <u>P</u> athologen am Gewebe beurteilt
ypT	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom <u>P</u> athologen am Gewebe beurteilt
	TX Tumorgröße kann nicht beurteilt werden
	T0 kein Tumor
	Tis Tumorstufe („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 ( <u>N</u> odalstatus) regionär, d.h. Achsel bis Schlüsselbeinregion
cN	<u>k</u> linisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie
pN	vom <u>P</u> athologen am Gewebe beurteilt
ypN	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom <u>P</u> athologen 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
	MO	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 (Schnittränder) um den Tumor herum	
	R0	Schnittränder ohne Tumorzellen
	R1	Schnittränder von Tumorzellen infiltriert

### Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus beschreibt den Anteil an Zellen, die Bindungsstellen (Rezeptoren) für die weiblichen Hormone (Östrogene, Progesterone) aufweisen. Diese 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 2018

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Frankfurt

Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut

PD Dr. Joachim Bischoff, Dessau

Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin

Dr. Klaus E. Brunnert\*, Osnabrück

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa\*, Magdeburg

Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim

PD Dr. Nina Ditsch, München

Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen

Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf

Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld

PD Dr. Kay Friedrichs\*, Hamburg

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring\*, Bonn

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

Prof. Dr. Cornelia Liedtke, Berlin

Dr. Björn-Wieland Lisboa\*, Duisburg

Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg

Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Michael Lux, Erlangen

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz\*, Neu-Isenburg

Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt (Main)

Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg

Prof. Dr. Markus Müller-Schimpfle, Frankfurt  
(Main)

Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Kiel

Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach

Dr. Mahdi Rezaei\*, Düsseldorf

PD Dr. Kerstin Rhiem, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck

Prof. Dr. Anton Scharl\*, Amberg

Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Prof. Dr. Rita Schmutzler\*, Köln

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg

Prof. Dr. H. Peter Sinn, Heidelberg

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt (Main)

Prof. Dr. Erich F. Solomayer, Homburg

Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen



PD Dr. Marc Thill, Frankfurt (Main)

Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle (Saale)

Prof. Dr. Michael Untch, Berlin

Prof. Dr. Frederik Wenz, Mannheim

PD Dr. Isabell Witzel, Hamburg

Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg

---

\* Senior Members

## Kontakt

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

- Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Janni  
[Sprecher der AGO-Kommission Mamma]

Frauenklinik, Dpt. Obst & Gyn  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstraße 43  
D-89075 Ulm  
Tel. +49 731 500 58 500,  
Fax +49 731 500 58 502  
E-Mail: [wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de](mailto:wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de)