



BRUSTKREBS

Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2021

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 2021

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

Eisai GmbH
Brustkrebs Deutschland e.V.

Brustkrebs

Patientenratgeber zu den
AGO-Empfehlungen 2021

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



Zuckschwerdt Verlag
München

Impressum

© 2021 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel) und zur Konsultation eines Spezialisten angehalten. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

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

Printed in Germany

Inhalt

| | |
|--|----|
| Vorwort. | 1 |
| Brustkrebserkrankung. | 3 |
| Prävention (Lebensstil und Brustkrebsrisiko). | 5 |
| Familiäre Brustkrebserkrankung. | 8 |
| Früherkennung und Diagnostik | 13 |
| Pathologie. | 15 |
| Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren. | 22 |
| Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3) | 28 |
| Duktales Carcinoma in situ (DCIS) | 31 |
| Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten. | 34 |
| Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung (Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion). | 38 |
| Adjuvante antihormonelle Therapie einer Brustkrebserkrankung in frühen Stadien vor oder nach den Wechseljahren (Prä- und Postmenopause). | 41 |
| Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie. | 49 |
| Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation (primäre/neoadjuvante Therapie) | 54 |
| Strahlentherapie (Radiotherapie). | 58 |
| Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement | 65 |
| Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen. | 79 |
| Brustkrebsnachsorge. | 84 |
| Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv). | 87 |

| | |
|--|-----|
| Hormontherapie basierte Behandlung der fortgeschrittenen/ metastasierten Brustkrebserkrankung | 90 |
| Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung mit Hilfe der Chemotherapie mit oder ohne zielgerichteten Substanzen. | 95 |
| Osteonkologie und Knochengesundheit. | 104 |
| Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten | 108 |
| Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Gehirn, Rückenmark) | 112 |
| Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen. | 114 |
| Gynäkologische Probleme. | 118 |
| Gesundheitskompetenz und Kommunikation | 121 |
| Wörterbuch. | 127 |
| Was bedeutet die Tumorklassifikation? | 132 |
| Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2021 | 136 |
| Senior Members | 137 |
| Kontakt. | 138 |

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 2021) sind in 25 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 grob vereinfachend in unabänderliche und beeinflussbare Faktoren unterteilt werden können.

Nach neueren Erkenntnissen geht man davon aus, dass etwa 25 % der Brustkrebsneuerkrankungen durch eine gesunde Lebensführung (ausgewogene Ernährung, wenig Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinvermeidung) verhindert werden können.

Die folgenden Einflussfaktoren sind für das Brustkrebs-Risiko von Bedeutung und können beeinflusst werden:

- erhöhtes Körpergewicht (Body-Mass-Index über 25 kg/m^2 ist zu vermeiden)
- fehlende Bewegung (3–5 Std. Spaziergänge mit mäßigem Schritt pro Woche können schützen)
- Typ II Diabetes mellitus (bei familiärer Veranlagung Versuch den Ausbruch der Krankheit zu vermeiden durch eine bewusste Lebensführung). Wenn ein Typ II Diabetes diagnostiziert wurde, kann eine optimierte Einstellung zu einer Risikoreduktion für die Entstehung eines Mammakarzinoms führen
- Ernährung/Genussmittel: Es gibt keine Anti-Krebs-Diät, aber allgemeine Ratschläge für eine gesunde Ernährung. Folgende Empfehlungen können dazu beitragen, das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs zu mindern:

- Ausgewogene Ernährung (siehe Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung)
- Mediterrane Kost (Gemüse, Fisch, Früchte, wenig fettes Fleisch)
- Reichlich natives Olivenöl extra im Rahmen der mediterranen Kost
- Ballaststoffreiche Ernährung
- fettreduzierte Ernährung ist günstiger als fettreiche Ernährung
- nach Möglichkeit sollte der Konsum von rotem Fleisch reduziert werden
- Nüsse (über 10 g pro Tag)
- Alkoholkonsum möglichst reduzieren auf unter 10 g Alkohol/Tag (z. B. 200 ml Vollbier)
- Nikotinverzicht
- Kurze Stillzeit (eine Gesamtstillzeit von 1,5 bis 2 Jahren, alle Geburten zusammen gerechnet, 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
- dichter Drüsenkörper (dieser Risikofaktor ist allerdings medizinisch gezielt beeinflussbar)

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

- Bestrahlung der Brust und des Brustkorbs (z. B. wegen Lymphom in der Kindheit)
- frühe Menarche (erste Periode), späte Menopause (letzte Periode)

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*-Mutationsträgerinnen keine Alternative zur prophylaktischen Entfernung von Eierstöcken und Eileitern bei bislang fehlenden Früherkennungsmethoden für den Eierstockkrebs dar.

Östrogen/Gestagen-Kombinationen in der Postmenopause erhöhen das Brustkrebsrisiko, alleinige Östrogeneinnahme aber nicht, allerdings das Risiko für eine Erkrankung der Gebärmuttereschleimhaut.

Viele Faktoren, besonders auch Umweltfaktoren, werden in den Medien immer wieder als für Brustkrebs ursächlich diskutiert, spielen nach der aktuellen Datenlage aber keine Rolle für das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, z. B.:

- Gebrauch von aluminiumhaltigen Deodorants
- Brust-Silikonimplantate

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 % 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 Gen *PALB2* ist nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs assoziiert, welches mit dem einer Mutation im *BRCA2*-Gen vergleichbar ist.
- Eine Vielzahl weiterer genetischer Veränderungen kann einen weiteren Teil einer familiären Häufung erklären, jedoch ist die genetische Ursache für den größten Teil des familiären Risikos bisher nicht geklärt.
- Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es noch weitere Risikogene und Genvarianten gibt, wobei Mutationen in diesen Genen überwiegend nur ein moderat erhöhtes Erkrankungsrisiko verursachen und im Sinne eines oligo- bis polygenen Erbgangs interagieren. Erste Gene sind bereits identifiziert, validiert und regelmäßig untersucht: z. B. *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*. Weitere Gene befinden sich im wissenschaftlichen Untersuchungs- und Validierungsprozess.

Folgende familiäre Risikosituationen können auf eine erbliche Belastung hinweisen:

Wer sollte vorgestellt werden und das Angebot für eine genetische Testung erhalten?

Es sollten Frauen vorgestellt werden, deren Familienanamnese die folgenden Kriterien erfüllen:

- mindestens 3 Frauen mit Mammakarzinom, unabhängig vom Alter*

* In einer Linie einer Familie.

- mindestens 2 Frauen mit Mammakarzinom, eine davon im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag)*
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und eine Frau mit Ovarialkarzinom*
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und Ovarialkarzinom*
- mindestens 2 Frauen mit Ovarialkarzinom*
- mindestens eine Frau mit bilateralem Mammakarzinom und erster Erkrankung im Alter vor dem 51. Geburtstag)
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom im Alter vor dem 36. Geburtstag*
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinom und eine Frau 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 Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de) oder auch über die Deutsche Krebshilfe (www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familiaerer-krebs/brustkrebszentren.html) oder das BRCA-Netzwerk, die Selbsthilfeorganisation für Betroffene (www.brca-netzwerk.de). Ihr betreuendes zertifiziertes Zentrum arbeitet mit einem Zentrum in Ihrer Nähe zusammen.

* In einer Linie einer Familie.

** Ohne weitere Erkrankte an Brust- und/oder Eierstockkrebs in der 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 Brustkrebs-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 | alle 12 bis 24 Monate |
| MRT-Mammografie | ≥ 25 Jahre | alle 12 Monate |

Ist die *BRCA1/2*-Mutationsanalyse negativ, besteht aber dennoch eine statistisch erhöhte familiäre Belastung, so kommt derzeit ein weniger intensives Programm zum Einsatz mit Beginn der Untersuchungen ab dem 30. Lebensjahr. Ab dem 50. Lebensjahr erfolgt für diese Frauen die Überführung in die allgemeinen Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen (sogenanntes Mammographie-Screening).

Im Falle einer Mutation in einem moderaten Risikogen wird ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungs- bzw. Nachsorgeprogramm angeboten. Dieses beginnt ab dem 30. Lebensjahr und beinhaltet jährliche Sonographien und MRT-Untersuchungen.

*** Wird an den spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (<http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>) angeboten.

Für *BRCA*-Mutationsträgerinnen kommt gegebenenfalls auch eine prophylaktische Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes in Betracht. Eine aktuelle Studie gibt erste Anhalte dafür, dass dies für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen einen Überlebensvorteil bedeuten kann. Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen wurde dies bisher nicht gezeigt. Diese Daten zeigen, wie wichtig eine spezialisierte Beratung von Mutationsträgerinnen im Hinblick auf die Inanspruchnahme der präventiven Möglichkeiten ist. Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten der Eierstockkrebsfrüherkennung wird Mutationsträgerinnen die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter nach Abschluss der Familienplanung empfohlen. Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen wird die Diskussion über diesen Eingriff zwischen 35 und 40 Jahren geführt, bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen zwischen 40 und 45 Jahren bzw. in Abhängigkeit vom jüngsten Erkrankungsalter an Eierstockkrebs in der Familie. Hierdurch werden das Risiko für Eierstockkrebskrankungen und -sterblichkeit sowie die Gesamtsterblichkeit drastisch gesenkt. Bei Frauen ohne Vorerkrankungen an Brustkrebs wird ein niedrig dosierter Ersatz der Hormone bis zum Eintritt in die natürlichen Wechseljahre (ca. 50 Jahre) empfohlen. Eine Entfernung der Gebärmutter ist aus genetischer Sicht nicht indiziert.

Bei Trägerinnen von Mutationen in moderaten Risikogenen sind prophylaktische Operationen nur im Einzelfall und abhängig von der Familienkonstellation zu diskutieren.

Eine prophylaktische Entfernung der kontralateralen, nicht erkrankten Brust bei einseitiger Erkrankung ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren wird nicht empfohlen.

Da die individuellen Krebsrisiken je nach betroffenem Gen und familiärer Situation sehr unterschiedlich sein können, ist es wichtig, dass vor Durchführung einer prophylaktischen Operation eine erneute ausführliche Beratung zu Risiken und Nutzen erfolgt, die u.a. die konkrete Risikosituation, das Alter, eventuelle Vorerkrankungen und die Lebenssituation berücksichtigen soll.

In der metastasierten Situation sind die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib zugelassen.

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 MRT-Untersuchung wird zur Früherkennung nur bei Frauen mit familiär hohem Risiko empfohlen.
- Die Ultraschalluntersuchung wird empfohlen:
 - bei Frauen mit familiär hohem Risiko als Ergänzung
 - 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, ggf. Tomosynthese/3D-Mammografie oder Kontrastmittel-Mammografie (höhere Sensitivität und Spezifität)
- 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, in Spezialfällen auch 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 Tumorgöße, N das Ausmaß des metastatischen axillären Lymphknotenbefalls, M wird fast immer von der Klinik bestimmt und bezeichnet das Vorliegen von Fernmetastasen.

Abstand zu den Rändern

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

Aggressivität des Tumors

Wie groß die Aggressivität bzw. Ausbreitungstendenz eines Karzinoms ist, lässt sich ebenfalls mikroskopisch abschätzen. Dies geben die Pathologen mit dem sogenannten „Grading“ an (siehe dazu auch im Anhang Seite 132), das in 3 Stufen

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

Am Grading bemisst sich beim luminalen (HR+ HER2-) frühen Brustkrebs u.a. die Notwendigkeit einer Chemotherapie. Ob eine Anti-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. Beim luminalen Brustkrebs sind die harmlosen, also die „Haustierkarzinome“, in der Mehrzahl und mit einer Anti-Hormontherapie ausreichend behandelt; sie 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. Triple-negative und HER2-positive Karzinome gelten immer als aggressiv und benötigen in der Regel eine Chemotherapie (plus Antikörpertherapie bei HER2+). Beim luminalen Karzinom gibt es Tumoren, die zum Hochrisiko-Typ gehören und intensiver behandelt werden müssen, und andererseits den Niedrigrisiko-Typ, bei dem nach der Operation außer der Anti-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 (Proliferation) 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 eine niedrige Wachstumsgeschwindigkeit vor; reagieren mehr als 25-30% der Zellen positiv, besteht ein hohes Wachstum, zwischen diesen Werten eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit.
- Der Trend geht zur individuellen Risikoabschätzung anhand genauerer Kenntnis der Tumorbilogie. Das Gen-Profilung ist eine vielversprechende Methode zur

Unterscheidung von Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen beim luminalen frühen Brustkrebs, die die klinisch-pathologische Risikoeinteilung unterstützen kann. Dazu gibt mehrere 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 hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen besteht und ob dieses eine Chemotherapie erfordert. 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®, Endopredict® oder Prosigna®, die ebenfalls bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zum Einsatz kommen, um die Entscheidung zu erleichtern, ob eine Chemotherapie indiziert ist oder nicht.

Was allerdings noch aussteht, ist die Klärung, ob diese neuen Verfahren die traditionelle Pathologie, wenn sie standardisiert ausgeführt wird, wirklich übertreffen können oder nicht. Die Kosten der Tests werden von den Kassen bisher nur beim nodal-negativen luminalen Karzinom ersetzt. Der aktuell gültige GBA-Beschluss bezieht sich nur auf Onkotype DX®; die anderen von der AGO empfohlenen Tests werden nur in Einzelfällen erstattet. Auch bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten gibt es Hinweise, dass diese Tests zur Risikoeinschätzung hilfreich sein können; eine Kostenübernahme in der Regelversorgung besteht nicht.

Zielstrukturen für zielgerichtete 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 Tyrosinkinase, die freilich im individuellen Fall bekannt sein müssen.

- 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 Tumorstadium 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 gibt mittlerweile neben ER, PR, und HER2 weitere Zielstrukturen, die v.a. bei der metastasierten Erkrankung (MBC) therapieentscheidend sein können. Diese Informationen sollten daher bei der Therapieentscheidung zu Beginn der metastasierten Erkrankung vorliegen.

- *BRCA1/2* Status in der Keimbahn (HER2- MBC): bei Mutation ist eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor möglich (Wahrscheinlichkeit der Mutation ohne familiäre Belastung ca. 5–10%)
- *PIK3CA* Mutation im Tumorgewebe (HR+ HER2- MBC): bei Mutation ist eine Therapie mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib möglich (Wahrscheinlichkeit der Mutation ca. 40%)
- PD-L1ic Status im Tumorgewebe (beim triple-negativen Karzinom): bei PD-L1ic Positivität ist die Therapie mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel in der Erstlinie möglich

Weitere Informationen können möglicherweise therapierelevant sein:

- *ESR1* Mutation (im Blut): Mit endokriner Resistenz assoziiert. Bestimmung sinnvoll falls bereits eine Aromatasehemmertherapie erfolgt ist und eine erneute AI Monotherapie geplant ist.

Falls im Therapieverlauf z.B. im Rahmen eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard ein molekulares Genpanel analysiert wird, sollten folgende Gene und Parameter mitbestimmt werden, da sie therapierelevant sein könnten:

- *HER2* Mutation
- *NTRK* Genfusionsprotein
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

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 (bei frühem – nicht metastasiertem – Mammakarzinom)

- Tumorgröße
- Anzahl befallener Lymphknoten in der Achselhöhle
- Tumorabsiedlungen im Körper
- Feingeweblicher Typ des Tumors
- Differenzierungsgrad des Tumors (Grading)
- Alter der Patientin
- Hormonrezeptorstatus, ER und PR
- HER2-Status
- Zellteilungsverhalten (Proliferationsaktivität, *Ki-67*)
- Nachweis von Tumorzellen in Lymphgefäßen L1, bzw. in Blutgefäßen V1, im Tumor bei der pathologischen Untersuchung unter dem Mikroskop
- Die klassischen Prognosefaktoren werden bei der Erstdiagnose vom behandelnden Arzt und vom Pathologen festgestellt. Insbesondere für die Bestimmung von HER2, *Ki-67* und der Hormonrezeptoren ER und PR sollte eine konsequente Qualitätssicherung im Pathologieinstitut vorgehalten werden.
- Resektionsstatus (Ziel ist die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes)
- pCR, pathohistologische Komplettremission nach einer neoadjuvanten Behandlung vor der Operation
- CPS EG Score in Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Behandlung
- PREDICT® Algorithmus (<https://breast.predict.nhs.uk/>)
- CTS 5 Clinical Treatment Score

Lifestyle

- Regelmäßiger Alkoholkonsum (≥ 6 g/Tag) und mehr noch Übergewicht (Body-Mass-Index ≥ 25 kg/m²) können die Prognose verschlechtern.

Mit den klassischen Prognosefaktoren Tumorgöße, Grading, Anzahl befallener Lymphknoten und den drei Rezeptoren ER, PR und HER 2 sowie KI 67 kann bei Patientinnen mit einer sehr guten Prognose (10-Jahres-Risiko für Fernmetastasen unter 10 %) auf eine Chemotherapie verzichtet werden (nicht bei HER 2 positivem bzw. triple-negativem Tumor). Wenn in gewissen Situationen unklar ist, ob das 10-Jahres-Risiko höher ist als 10 % und damit eine Chemotherapie nötig ist, werden zusätzlich die sogenannten Multigenexpressionen eingesetzt.

Molekulare Marker

- uPA/PAI-1-Gehalt (zur Frage einer adjuvanten Chemotherapie bei N0-Situation; Bestimmung am Frischgewebe notwendig)

Genexpressionsprofile (Gensignaturen)

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. Bei Frauen mit 0-3 befallenen Lymphknoten und sehr guter Prognose kann wegen des geringen Nutzens auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Im Folgenden sind die kommerziell erhältlichen Tests inklusive der klinischen Situationen, in denen sie eine Aussage erlauben, aufgeführt:

- Oncotype DX® Endopredict® Prosigna® Mammaprint® am Paraffin-eingebetteten Tumormaterial bei hormonsensiblen Tumoren bei nicht befallenen oder 1-3 befallenen Lymphknoten

Prognostische Faktoren dienen der Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs (z. B. krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben). Die Vorhersage kann durch Therapie beeinflusst werden.
Prädiktive Faktoren dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

Prädiktive Faktoren

Für eine antihormonelle Behandlung

- Menopausenstatus
- Hormonrezeptoren im Tumorgewebe: Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR)
- Konzentration der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe
- Für die medikamentöse Unterdrückung bzw. die chirurgische Ausschaltung der Eierstockfunktion ist der Menopausenstatus entscheidend (diese Maßnahme wirkt nur in der Prämenopause)
- Für den Einsatz der Aromatasehemmer ist ebenso der Menopausenstatus entscheidend (Einsatz nur in der Prämenopause) bzw. der histologische Subtyp (lobulär versus invasiv duktal, bzw. NST)
- Die Bestimmung des *Ki-67* vor Therapie und nach einer zwei- bis dreiwöchigen antihormonellen Therapie kann bei hormonsensiblen Tumoren das Therapiesprechen auf die antihormonelle Therapie voraussagen

Für eine Antikörpertherapie/anti-HER2-Therapie

- HER2-Status (immunohistochemisch 3+ bzw. ISH-Test positiv)

Für Chemotherapie

- Erhöhte uPA/PAI-1-Level bei nodalnegativer Situation identifizieren Patientinnen, die von einer adjuvanten (unterstützenden) Chemotherapie profitieren würden. Dies wurde in einer prospektiven (vorgeplanten) Studie geprüft.
- Niedrige, mittlere und hohe Risikowerte bei den kommerziell erhältlichen Genexpressionstests (Gensignaturen) bei hormonempfindlichen Tumoren mit 0-3 befallenen Lymphknoten können helfen, im Gespräch mit der Patientin den möglichen Nutzen, aber auch die Nebenwirkungen, inklusive möglicher Langzeitnebenwirkungen (auf das Herz bzw. das blutbildende Knochenmark) der adjuvanten Chemotherapie zu erläutern.

- Die Ergebnisse der genannten Untersuchungsverfahren dienen insbesondere dann als Basis für die Entscheidung, inwiefern bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten eine zusätzliche (adjuvante) Chemotherapie gegeben werden sollte, wenn die klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren keine Therapieentscheidung ermöglichen.
- Bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten muss der Lymphknotenbefall als Basis der Risikokalkulation eingehen, zusammen mit den obengenannten klassischen Prognosefaktoren. Es gibt ebenso klinische Studien mit Multigensignaturen, deren Ergebnisse auch bei diesen Patientinnen zur Entscheidungsfindung beitragen können. Allerdings ist die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bezüglich des Verzichtes auf eine adjuvante Chemotherapie auf Frauen über 50 Jahre beschränkt. Bei Frauen unter 50 Jahren kann im Einzelfall ein Multigenassay eingesetzt werden, jedoch haben die klassischen Faktoren nach wie vor den wichtigsten Stellenwert.

Kontrolle des Therapieerfolges bei der fortgeschrittenen (metastasierten) 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 werden beim fortgeschrittenen Brustkrebs nach heutigem Kenntnisstand nicht als Routine-Untersuchungsmethode eingesetzt und sollten nur im Einzelfall zum Einsatz kommen.
- Eine Liquid Biopsy (Nachweis von Tumorbestandteilen aus dem Blut) ist zurzeit mangels fehlendem klinischen Nutzen noch nicht zu empfehlen.

Prädiktive Faktoren für zielgerichtete Therapien in der metastasierten Erkrankungssituation

Molekulare Analysen („Molekulares Tumorboard“)

Moderne zielgerichtete Medikamente erlauben vielfach Behandlungserfolge, wenn die traditionellen Maßnahmen ausgeschöpft sind. Dazu ist es notwendig – am besten am Material der aktuellen Metastasen (z.B. durch Gewebeentnahme mittels Nadelbiopsie) – die aktuellen Eigenschaften des Tumors zu untersuchen. Metastasen können ihre biologischen Eigenschaften im Verlaufe der Zeit verändern. Diese Verfahren werden häufig interdisziplinäre im Rahmen sogenannter „Molekularer Tumorboards“ diskutiert, um Untersuchungs- und Therapieempfehlungen zu geben:

- Bei allen Tumoren:
 - Wiederholung der Bestimmung von ER, PR, HER2, Ki-67
- Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren:
 - PIK3CA-Mutation (zum Einsatz des PI3K-Inhibitors Alpelisib)
- Bei HER2-negativen Tumoren (unabhängig vom Hormonrezeptorstatus):
 - Keimbahnmutationsanalyse für *BRCA1* und *BRCA2* (Blutuntersuchung).
Bei Mutation ist eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren vielversprechend (Olaparib, Talazoparib). Neue Ergebnisse deuten auch auf ein Ansprechen dieser Substanzen hin, wenn eine PALB2 Mutation oder BRCA Mutation im Tumorgewebe vorliegt.
- Bei tripelnegativen Tumoren:
 - PD-L1 Bestimmung am Tumor (Voraussetzung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren)

Weitere Untersuchungen:

- Bei allen Tumoren
 - Mikrosatelliteninstabilität – MSI – (Behandlung mit Pembrolizumab)

- NTRK-Genfusion (Behandlung mit Larotrectinib, Entrectinib; sehr selten, v.a. bei sekretorischem Brustkrebs zu finden)
- Mutationen im HER2-Gen sind v.a. bei HER2-negativen lobulären Tumoren zu finden. Hier besteht eine Behandlungsmöglichkeit mit gegen HER2-gerichteten TKIs (Neratinib, Lapatinib)
- „Tumoragnostische“ Testung mittels moderner Genom-Analysen („NGS“) zur Auffindung brustkrebsunabhängiger Therapiemöglichkeiten

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 Erkrankung der Drüsengänge der Brust, aus der sich ein Brustkrebs entwickeln kann,
 - eine Erkrankung der Brust, die nicht in andere Organe streuen kann und die nach Entdeckung und im Fall einer brusterhaltenden Operation mit Bestrahlung behandelt werden kann.
- Die Festlegung der Therapie erfolgt fachübergreifend (interdisziplinär) (Radiologie, Operateur, Pathologie, Strahlentherapie).
- Die Heilungschance ist exzellent.

Operative Therapie

- Die brusterhaltende Operation (BEO) 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. Eine Rekonstruktion ist auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich.
- Die Untersuchung der Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) ist nur sinnvoll, wenn eine Brustentfernung durchgeführt werden muss. Falls im Operationspräparat daraufhin doch ein invasiver Brustkrebs entdeckt wird, vermeidet man durch die Wächterlymphknotenentfernung eine weitere Operation der Achselhöhle. Erfolgt eine brusterhaltende Operation und es wird doch ein invasiver Brustkrebs entdeckt, kann eine Untersuchung des Wächterlymphknotens in der Regel danach noch durchgeführt werden.

- Die Entfernung von Achsellymphknoten wird im Fall einer brusterhaltenden Operation also nicht durchgeführt.
- Wichtigster Faktor für die Rückfallhäufigkeit (Rezidivrisiko) ist, ob das DCIS komplett entfernt ist, d. h. am Schnitttrand des entfernten Präparates darf kein DCIS gefunden werden (DCIS-freier Absetzungsrand).

Strahlentherapie

- Nach brusterhaltender Operation kann eine nachfolgende Bestrahlungsbehandlung der Brust durchgeführt werden. Diese ist – wie bei Brustkrebs – auch in der verkürzten Form, der sogenannten Hypofraktionierung, möglich.
- Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach BEO 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 durch diese zusätzliche Strahlentherapie bisher keine Verbesserung des Überlebens/Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.
- Der Nutzen einer Strahlentherapie hängt von individuellen Risikofaktoren wie Alter der Patientin, Ausdehnung, Grading (d. h. Entartungsgrad), operativem Vorgehen, postoperativ dokumentierten Sicherheitsabständen sowie möglichen weiteren Erkrankungen ab.
- Nebenwirkungen, Vor- bzw. Nachteile einer Strahlentherapie und der fehlende Nutzen für das Gesamtüberleben 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 Aromatasehemmer (= Aromataseinhibitor) überlegt werden. Tamoxifen bzw. ein Aromataseinhibitor schützt die gesunde Brust vor Brustkrebs und seinen Vorstufen. Ein Überlebensvorteil konnte durch eine endokrine Therapie nicht belegt werden. Somit müssen die Nachteile (Nebenwirkungen) gegenüber den Vorteilen abgewogen werden. Ein Aromatasehemmer erhöht die Rate an Knochenbrüchen durch Osteoporose, während Tamoxifen das Risiko für Schlaganfälle und Gebärmutterkrebs steigert. Die Entscheidung hierüber sollte die Patientin nach Information und Beratung durch ihre Ärztin/ihren Arzt treffen.

Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten

Die operative Therapie ist einer von mehreren Teilschritten bei der Behandlung des Mammakarzinoms.

Erhebliche Therapieverzögerungen sollten vermieden werden, da sie möglicherweise zu einer Verschlechterung der Prognose führen könnten.

Untersuchungen vor der Operation

Vor jeder Operation sollen durchgeführt werden:

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

In Einzelfällen kann durchgeführt werden:

- Kernspintomografie der Brust (MRT)

Ein Ausschluss von Fernmetastasen

- Lunge und Leber mittels Computertomografie und Knochen mittels Skelettszintigrafie ist nur bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und/oder geplanter Chemotherapie erforderlich.

Brusterhaltung/Entfernung der Brustdrüsen

- Die brusterhaltende Operation gefolgt von der 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 markiert und können danach gezielt entfernt werden. Alternativ kann der Tumor während der Operation auch mit Ultraschall aufgesucht und entfernt werden.

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

- bei kompletten tumorösen Befall des gesamten Drüsenkörpers oder Nachweis mehrerer Tumorherde in der Brust (= Multizentrität). In ausgewählten Fällen ist allerdings auch bei multizentrischen Tumoren die Erhaltung der Brustdrüse möglich.
- wenn trotz mehrmaliger Nachresektionen der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte.
- bei entzündlichem Brustkrebs („inflammatorisches Mammakarzinom“) oder ausgedehntem Hautbefall.

Wenn die Entfernung der Brustdrüse erforderlich ist,

- kann in der gleichen Operation ein Wiederaufbau mit Gewebeexpandern oder Implantaten unter Erhaltung der Haut und eventuell auch der Brustwarze erfolgen;
- kann der Drüsenkörper durch körpereigenes Gewebe 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, führt aber zu weniger Beschwerden. Um die Wächterlymphknoten zu finden, ist es notwendig, diese mit einer geringen Menge einer radioaktiven Substanz (Technetium-99m, ^{99m}Tc) durch die Nuklearmediziner zu markieren.

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. Wird allerdings eine Entfernung des gesamten Drüsenkörpers geplant, ist die Entfernung des Sentinel Node zu empfehlen.

Weiteres Vorgehen nach Entfernung der Wächterlymphknoten:

- Bei Nichtbefall werden keine weiteren Lymphknoten entfernt.
- Ergibt die feingewebliche Untersuchung nach brusterhaltender Operation einen tumorösen Befall von maximal zwei Wächterlymphknoten, wird der Verzicht auf die weitergehende Entfernung aller Achsellymphknoten empfohlen. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass nach der brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung sowie eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erfolgt.
- Ergibt die feingewebliche Untersuchung einen tumorösen Befall von mehr als zwei Wächterlymphknoten, so sollten in einem zweiten operativen Eingriff weitere Lymphknoten entfernt werden. Alternativ kann die Region der Achsel- und Schlüsselbein-Lymphknoten bestrahlt werden.
- Bei einem Befall eines oder mehrerer Wächterlymphknoten und geplanter Mastektomie sollte die komplette Axilladisektion erfolgen. In Einzelfällen kann bei einer Bestrahlung der Thoraxwand auf die Axilladisektion verzichtet werden oder alternativ eine Bestrahlung 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 („inflammatorisches Karzinom“)

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

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

Operatives Vorgehen in der Axilla nach vorgeschalteter (neoadjuvanter) Chemotherapie:

- 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 Frauen, die vor einer neoadjuvanten Chemotherapie verdächtige Lymphknoten hatten, können diese nach feingeweblicher Sicherung durch einen Markierungsclip oder -ring oder Farbstoff markiert und nach der Chemotherapie gezielt entfernt werden. Sollten diese ehemals befallenen und die zusätzlich entfernten Wächterlymphknoten nach der Chemotherapie tumorfrei sein (sogenannte „gezielte axilläre Dissektion“, TAD), kann auf eine Ausräumung der weiteren Lymphknoten verzichtet werden.

Sollten nach neoadjuvanter Chemotherapie noch Tumorzellen in den entnommenen Lymphknoten auffindbar sein, sollte eine komplette Axilladissektion durchgeführt werden.

Die Wächterlymphknoten-Methode ist gegebenenfalls bei großen Voroperationen an der Brust (z. B. Brustverkleinerung) erschwert möglich.

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

Grundlagen

- Der Wiederaufbau der Brust gefährdet nicht die Chance auf Heilung.
- Die Rekonstruktion behindert in aller Regel nicht die Nachsorge.
- Mit Silikongel gefüllte Implantate verursachen keinen Krebs und verursachen in aller Regel keine inneren Erkrankungen oder Allergien. Die Sicherheit ist vergleichbar mit Kochsalzimplantaten.
- In ganz seltenen Fällen kann im Zusammenhang mit Implantaten ein sog. Anaplastisches Lymphom (ALCL) auftreten. Dieses Lymphom wurde ausschließlich bei texturierten Brustimplantaten beobachtet. Richtig und rechtzeitig behandelt, sind die Krankheitsverläufe sehr günstig. Bei Auftreten einer unklaren Schwellung der rekonstruierten Brust, meist aufgrund eines Ergusses um das Implantat, sollte der Facharzt aufgesucht 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. Bei einer Bestrahlung sollte die Eigengewebstrekonstruktion bevorzugt werden.
- Es gibt keine ideale Rekonstruktion. Jedes Operationsverfahren hat Vor- und Nachteile. Die Entscheidung muss nach individueller, ausführlicher Aufklärung gemeinsam getroffen werden. Eine Rekonstruktion sollte vor dem operativen Eingriff geplant werden. Diese Planung sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

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

- **Sofortrekonstruktion:** Während einer Operation erfolgt die Entfernung der Brustdrüse mit Erhalt des Hautmantels und wenn möglich auch der Brustwarze. Anschließend erfolgt der sofortige Brustwiederaufbau in der gleichen Operation.
- **Spätrekonstruktion (zweizeitig):** In der ersten Operation erfolgt die Brustentfernung, anschließend die medikamentöse und/oder Strahlenbehandlung und danach in einer zweiten Operation Brustwiederaufbau.
- **Verzögerte Rekonstruktion (vor Eigengewebsrekonstruktion):** In der ersten Operation erfolgt die Entfernung der Brustdrüse mit Erhalt des Hautmantels und wenn möglich auch der Brustwarze. In der gleichen Operation erfolgt die Einlage eines Implantates als Platzhalter. Zu einem späteren Zeitpunkt folgt die Eigengewebsrekonstruktion.

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 erfolgt die Rekonstruktion in Kombination mit einem synthetischen Netz oder einer speziell behandelten Haut, von der lediglich das Hautgerüst zurück bleibt, einer sogenannten azellulären dermalen Matrix (vom Tier oder Mensch). Das Implantat kann dabei unter der Haut oder unter den Muskel platziert werden.
 - **Expander:** Dazu wird eine aufdehbare Silikonprothese unter die Haut (+/- Muskel) eingebracht. Nach ausreichender Dehnung des Expanders durch Befüllen mit Kochsalzlösung erfolgt der 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, Oberschenkel oder Gesäß werden mit den sie versorgenden Blutgefäßen an die Blutgefäße im Bereich des Brustkorbs angenäht.
3. Rekonstruktion des Warzenhofes und der Brustwarze
 - Durch verschiedene Hautplastiken mit Schaffung einer neuen Mamille, Tätowierung der eigenen Haut und/oder Verpflanzung eines Teils der anderen Brustwarze.

Prophylaktische risikoreduzierende beidseitige Mastektomie

- vermindert das Auftreten von Brustkrebs, insbesondere bei nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation, und die Sterblichkeit bei *BRCA1*
- erfordert eine sorgfältige Beratung
- eine zusätzliche Entfernung beider Eierstöcke/Eileiter (nach abgeschlossener Familienplanung) verringert das Auftreten eines Eierstockkarzinoms und senkt die Mortalität.

Adjuvante antihormonelle Therapie einer Brustkrebs-erkrankung in frühen Stadien vor oder nach den Wechseljahren (Prä- und Postmenopause)

Generelle Überlegungen

Eine antihormonelle Therapie ist die Behandlungsgrundlage für alle Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien.

- Alle Brustkrebspatientinnen mit vorhandenen Hormonrezeptoren sollten eine antihormonelle Therapie erhalten, sollten nicht triftige Gründe dagegen vorliegen.
- Die Entscheidung, ob zusätzlich eine Chemotherapie erfolgt, ist abhängig vom bei der jeweiligen Patientin vorliegenden Risiko für einen Krankheitsrückfall (z. B. Nachweis von Tumorzellen in den Achsellymphknoten, sehr schneller Teilungsrate der Krebszellen (hohem *Ki-67*), schlechtem Entartungsgrad (Grading 3), HER2-positivem Status oder eine zusätzliche Multigen-Analyse (sogenannte Genexpressionsprofile) aus dem Tumor (siehe Kapitel Prognosefaktoren).
- Die antihormonelle Therapie beginnt nach Abschluss der Chemotherapie und kann gleichzeitig zur Strahlentherapie verabreicht werden.

Hormonrezeptorstatus

Beim Hormonrezeptor-Status handelt es sich um eine biologische Eigenschaft der Krebszellen. Gemeint sind beim Brustkrebs die Rezeptoren für die Geschlechts-Hormone Östrogen (ER) und Progesteron (PR). Die meisten Zellen haben diese Rezeptoren. Insbesondere das Geschlechtshormon Östrogen führt nicht nur bei Brustkrebs sondern in den meisten Geweben zu einem Zellwachstum. Beim Brustkrebs möchte man dies verhindern. Der Hormonrezeptor-Status wird durch eine Analyse des Tumorgewebes durch die Pathologen mittels der sogenannten Immun-Histochemie festgestellt. Diese Analyse muss bei jeder Patientin mit einer Brustkrebs-erkrankung erfolgen, da sich dadurch entscheidet, ob eine antihormonelle (= endokrine) Therapie durchgeführt werden kann.

- Ein Tumor gilt als hormonrezeptor-positiv, wenn Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor vorhanden sind. Die Anzahl der positiven Tumorzellen korreliert mit der Prognose.
- Je nach Vorhandensein der Rezeptoren gelten Tumoren als endokrin nicht sensitiv (keine Rezeptoren auf den Tumorzellen), als endokrin fraglich sensitiv (1–10 % der Zellen haben Rezeptoren) und endokrin sensitiv (> 10 % der Zellen haben Rezeptoren).
- Fehlt der bei vorhandenem Progesteronrezeptor besteht ein fragliches Ergebnis, so dass eine nochmalige Bestimmung beim Pathologen erforderlich ist.

Antihormonelle (= endokrine) Therapie

- Eine endokrine Therapie kann durch die Blockierung des Östrogenrezeptors (z.B. Tamoxifen), eine Verhinderung der Produktion von Östrogen (Aromatasehemmer) oder durch einen induzierten Abbau des Östrogenrezeptors (z.B. Fulvestrant) erfolgen. Des Weiteren gibt es für Frauen vor den Wechseljahren zusätzlich die Möglichkeit, die Produktion der Geschlechtshormone durch Beeinflussung der übergeordneten (im Gehirn befindlichen) Steuermechanismen zu hemmen (GnRH-Agonisten, GnRH).
- Die antihormonelle Behandlung ist eine wichtige Säule der Therapie eines endokrin sensitiven Brustkrebses. 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. In einigen Fällen macht eine Verlängerung der Therapie um weitere Jahre (insgesamt bis maximal 10 Jahre) Sinn. Hierbei ist in erster Linie das zu erwartende Rückfallrisiko der Tu-

morerkrankung zu beachten und die bisherige Verträglichkeit der antihormonellen Therapie zu besprechen.

- Hauptnebenwirkung einer endokrinen Therapie sind Wechseljahresbeschwerden. Diese treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf und lassen im Verlauf häufig deutlich nach. Im Verlauf können auch andere Nebenwirkungen wie Osteoporose (verminderte Knochendichte) auftreten. Deswegen sollte die Knochendichte überwacht werden und ggf. ein weiteres Medikament zur Verhinderung/Behandlung der Osteoporose hinzugegeben werden (siehe Kapitel Knochengesundheit).
- 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 Periodenblutung 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 vermindert. 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, Östradiol).

Antihormonelle Therapie

Vor den Wechseljahren (prämenopausal)

- Standardmedikament der endokrinen Therapie in der Prämenopause ist das Anti-östrogen Tamoxifen (20 mg pro Tag für 5 Jahre). Des Weiteren kann bei einem erhöhten Rückfallrisiko auch ein Aromatasehemmer gegeben werden. Bei Gabe eines Aromatasehemmers muss aber zwingend die Funktion der Eierstöcke unterdrückt werden.
- Auch Tamoxifen kann mit der Therapie oder Operation zur Unterdrückung bzw. Ausschaltung der Eierstockfunktion kombiniert werden. Dies ist ebenfalls abhängig vom Rückfallrisiko.
- Kann Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer aufgrund von Gegenanzeigen nicht gegeben werden, ist auch die alleinige Ausschaltung der Eierstockfunktion (z. B. mit GnRH-Analoga) möglich.
- Über die Nebenwirkungen der Therapien sollte ausführlich informiert werden.

Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (= EAT) vor den Wechseljahren (prämenopausal), d. h. für die Jahre 5 bis 10

- Diese sollte nur bei hohem Rückfallrisiko erfolgen.
- Eine EAT kann bei guter Verträglichkeit mit Tamoxifen bis zu 10 Jahren erfolgen.
- Sollte die Patientin im Behandlungsverlauf unter Tamoxifen (bis zu 5 Jahren) eindeutig postmenopausal werden, können auch 2,5–5 Jahre Aromatasehemmer angeboten werden.
- Patientinnen mit einem GnRHa (zur Ausschaltung der Ovarialfunktion) + Tamoxifen oder Aromatasehemmer können bei Wunsch und guter Verträglichkeit weitere 5 Jahre Tamoxifen nehmen

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 unter Chemotherapie

- Jungen Frauen mit Kinderwunsch sollte unbedingt eine Beratung über Fertilitätserhaltung (Fähigkeit, schwanger zu werden) inklusive assistierter reproduktionsmedizinischer Therapie angeboten werden.
- Der Einsatz von GnRHa 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.

Merke

Die Standardtherapie vor den Wechseljahren ist Tamoxifen für 5 Jahre bei niedrigem Rückfallrisiko.

Bei mittlerem und hohem Rückfallrisiko oder nach einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion ist die Kombination einer endokrinen Therapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmstoffe) mit einer Unterdrückung der Eierstockfunktion sinnvoll.

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 „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 Untersuchungen zeigte sich diese Therapie der fünfjährigen Aromatasehemmertherapie oder der Sequenztherapie unterlegen. Sie kann dennoch einen Stellenwert haben, z. B. bei älteren Patientinnen mit einem niedrigen Rückfallrisiko.

Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (= EAT) nach den Wechseljahren (postmenopausal), d. h. für die Jahre 5 bis 10 und gegebenenfalls bis Jahr 15

- Diese kann bei hohem Rückfallrisiko anhand des Tumorstadiums und der Tumoreigenschaften durchgeführt werden, jedoch in Abhängigkeit der bisherigen Verträglichkeit der Therapie.
- Bei der EAT können Tamoxifen oder Aromatasehemmer eingesetzt werden.
- Die EAT mit Tamoxifen wird bis zu 5 Jahre durchgeführt.
- Die EAT mit Aromatasehemmer kann ebenfalls bis zu 5 Jahre erfolgen.
- 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.
- Unter kontinuierlicher EAT mit AI kann eine Therapiepause bis zu 3 Monaten erfolgen (z. B. bei Nebenwirkungen), ohne dass diese Nachteil für die Therapie hat.

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

Merke

Bei Patientinnen nach den Wechseljahren sollte eine antihormonelle Therapie durchgeführt werden, die einen Aromatasehemmer enthält. Dieser kann entweder über die gesamte Zeit von 5 Jahren oder vor/nach einer Therapie mit Tamoxifen über 2–3 Jahre gegeben werden.

Für Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko und bei älteren Patientinnen oder Begleiterkrankungen ist eine alleinige endokrine Therapie mit Tamoxifen ausreichend.

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

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. Man spricht dann von einer R0-Situation. Sie wird heute bei allen Patientinnen mit Brustkrebs empfohlen, die ein Risiko dafür haben, dass die Erkrankung in den nächsten 10 und mehr Jahren wiederkehrt bzw. sich Metastasen (Tochtergeschwülste) bilden. Eine adjuvante Chemotherapie kann die Heilungsrate nachweislich und relevant verbessern.

Adjuvante (unterstützende) Chemotherapie

- Eine adjuvante Chemotherapie wird im Regelfall bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Tumor (HR-), bei übermäßigem Nachweis des HER2-Rezeptors im Tumor (HER2+) und bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) Tumor und dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (z. B. der Befall von Lymphknoten in der Achselhöhle, Einbruch des Tumors in Lymph- und/oder Gefäßspalten (L1 oder V1), erhöhter Nachweis von *Ki-67*, undifferenzierter (also aggressiver) Tumor (G3), erhöhtes Risiko aufgrund des genomischen Profils eines Tumors) empfohlen.
- Wenn eine Chemotherapie notwendig ist, wird sie heute bevorzugt vor der Operation als sogenannte neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt (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, die gegen den HER2-Rezeptor gerichtet ist, zu kombinieren (bei einer neoadjuvanten Chemotherapie und bei Patientinnen mit hohem Risiko wird die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einem weiteren Antikörper (Pertuzumab) durchgeführt (s. u).
- Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren wird nach Ende der Chemotherapie eine adjuvante Hormontherapie (siehe Kapitel „Antihormonelle Therapie“) empfohlen.

- Bei HR+/HER2-Tumoren mit „hohem Risiko“ und bei tripelnegativen Tumoren sollte eine dosisdichte Chemotherapie (einschließlich wöchentlicher Regime) eingesetzt werden. Eine konventionell dosierte Chemotherapie alle 3 Wochen kann (z. B. EC-Docetaxel-Schema) ebenfalls eingesetzt werden. Bei einer dosisdichten Chemotherapie werden entweder zuerst Epirubicin (E) oder Adriamycin (sog. Anthrazykline) und Cyclophosphamid (C) kombiniert oder nacheinander (sequentiell) eingesetzt (4 Behandlungstage im Abstand von 2 Wochen). Danach wird ein Taxan (T) (Paclitaxel) ebenfalls über 4 Behandlungstage im Abstand von jeweils 2 Wochen verabreicht. Unter die dosisdichten Chemotherapien wird auch EC alle 2 Wochen gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel wöchentlich subsummiert. Paclitaxel wird 1-mal pro Woche über 12 Wochen gegeben. 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 TCbH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) +/- Pertuzumab gleichzeitig im Abstand von 3 Wochen gegeben werden. Ebenso kann es bei kleinen (< 2 cm) nodal-negativen HER2+ Tumoren ausreichend sein, 12 Wochen mit „Paclitaxel weekly“ in Kombination mit Trastuzumab zu behandeln (Trastuzumab würde dann für insgesamt ein Jahr gegeben werden). Im Allgemeinen gilt, dass Anthrazyklin-freie Schemata gleich wirksam sind.
- Bei Patientinnen mit Befall von mehr als drei Lymphknoten sollte eine dosisdichte/intensivierte Chemotherapie s. o. oder auch als ETC Schema empfohlen werden. Die Behandlung findet im Rahmen des ETC-Schemas alle 2 Wochen statt und die einzelnen Medikamente werden höher dosiert.
- Der Zusatz von anderen als den oben genannten Substanzen, z.B. Capecitabin wird adjuvant nur in besonderen Situationen beim triple-negativen Subtyp des Mammakarzinoms empfohlen.

- Bei Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie kann postneoadjuvant bei tripelnegativen Capecitabin und bei HER2+ T-DM1 empfohlen werden (siehe dazu im neoadjuvanten Kapitel). Platinhaltige Chemotherapien können in der adjuvanten Situation bei einem tripelnegativen Karzinom eingesetzt werden. Da es dazu jedoch nur spärliche Daten gibt, ist es besser, Platin vor der Operation, also neoadjuvant, zu applizieren.

Adjuvante Chemotherapie (ohne Anthrazykline bzw. Taxane)

- Der Stellenwert von Therapien ohne Anthrazykline (z. B. das oben bereits genannte TC-Schema) ist mittlerweile geklärt und kann sinnvoll sein.
- 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. Patientinnen, die keine Taxane erhalten sollen (z. B. bei starken Polyneuropathien), können mit FEC behandelt werden.

Adjuvante Antikörpertherapie: Testung von HER2

- Nur Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren können von einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab 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. Trastuzumab +/- Pertuzumab wird immer für insgesamt ein Jahr gegeben (Ausnahme s. u.).
- Die Therapie wird als Infusion oder Spritze (subkutan) 1-mal alle 3 Wochen über ein Jahr verabreicht. Für die subkutane Gabe gibt es eine Zulassung auch für die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab. Beim EC-T- und auch beim ETC-Schema sowie bei TCH bzw. Paclitaxel weekly wird schon während der Taxan-Behandlung mit dem Trastuzumab +/- Pertuzumab angefangen. Eine gleichzeitige Behandlung mit einem Anthrazyklin wird in der adjuvanten Situation nur in Ausnahmefällen empfohlen. Die Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab +/- Pertuzumab erfolgt parallel zu einer eventuell notwendigen Bestrahlung.

- Trastuzumab +/- Trastuzumab sollte nach Möglichkeit zusammen mit einer Chemotherapie begonnen werden. Daten zu einem Nutzen einer alleinigen adjuvanten Antikörpertherapie-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.
- Die Therapie sollte möglichst neoadjuvant erfolgen, um bei nicht kompletten Therapieansprechen die Fortführung der Therapie mit T-DM1 auf ein Jahr komplettierend nach der Operation einzuleiten.

Adjuvante Therapie mit neuen zielgerichteten Substanzen

- Lapatinib: Der Einsatz von Lapatinib, einem sogenannten „small molecule“, ist in der adjuvanten Therapie von Brustkrebs nicht indiziert.
- Pertuzumab: 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: Dieses „small molecule“ kann in Einzelfällen bei der Behandlung des HER2-positiven und hormonrezeptorpositiven Brustkrebses im Anschluss an eine 1-jährige Trastuzumab-Therapie eingesetzt werden. Eine relevante Nebenwirkung sind häufige Durchfälle.
- Bevacizumab: Der Einsatz dieses Antikörpers, der gegen die Blutgefäßversorgung der Tumoren gerichtet ist, hat bislang keine Verbesserung der Prognose erbracht und wird daher nicht empfohlen.
- In den letzten Jahren sind mehrere, sogenannte Biosimilars von Trastuzumab auf den deutschen Markt gekommen. Biosimilars sind biotechnologisch hergestellte Antikörper, welche vor ihrer Zulassung einem strengen Entwicklungs- und Zulas-

sungsverfahren 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.

Merke

Wir empfehlen die adjuvante Therapie, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien!

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

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

- Die medikamentöse (systemische) Behandlung wird vor anstatt nach der Tumoroperation durchgeführt. Dadurch sollen wie bei der nachgeschalteten (adjuvanten) Therapie gestreute Tumorzellen im gesamten Körper bekämpft werden. Zudem wird die Wirkung dieser Therapie im Brusttumor und in den befallenen Lymphknoten gemessen.
- 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 Wahrscheinlichkeit, auf eine Therapie anzusprechen, ist abhängig von den Eigenschaften des Tumors: z. B. führt eine fehlende Hormonabhängigkeit oder das Vorhandensein des HER2 Rezeptors mit der Möglichkeit einer Antikörpertherapie zu einem höheren Erfolg.

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 Lymphknoten der Achselhöhlen 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.

Wegen der Möglichkeit, nach neoadjuvanter/präoperativer Therapie durch Anpassung der postoperativen Therapie die Heilungsrate zu verbessern, sollte eine Chemotherapie immer vor der Operation durchgeführt werden, sofern sie gebraucht wird.

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). Auch Tumor-befallene Achselhöhlenlymphknoten sollten vor der neoadjuvanten Chemotherapie markiert werden.
3. Durchführung der Chemotherapie über mehrere Wochen in der Regel mit einem Anthrazyklin und einem Taxan.
 - Bei HER2-positiver Erkrankung sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab sowie Pertuzumab erfolgen. Falls nur ein niedriges Risiko besteht, reicht Trastuzumab aus.
 - 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.
 - In Zukunft werden bei triple-negativen Patientinnen Checkpointinhibitoren in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden können. Die Zulassung wird noch erwartet.

4. Planung der Operation nach der neoadjuvanten Chemotherapie in den neuen Tumorgrenzen.
5. Operation nach Normalisierung des Blutbildes und Rückbildung relevanter Nebenwirkungen möglichst innerhalb von 4–8 Wochen nach der letzten Chemotherapie.

Wann sollte die Brust auch nach neoadjuvanter Therapie entfernt werden?

- Wenn trotz mehrfachen Versuchen einer brusterhaltenden Operation nicht ausgeschlossen werden kann, dass Tumorherde in der Brust verblieben sind.
- Bei inflammatorischem (entzündlichem) Brustkrebs, der die gesamte Brust erfasst.
- 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 übereinstimmen, dass trotz guten Ansprechens auf die neoadjuvante Behandlung wegen des Zweiterkrankungsrisikos eine Brustentfernung sinnvoll erscheint.

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. erhalten will und nach eingehender Aufklärung über die Risiken die Operation ablehnt.
- Vor einer eventuellen Operation sollte die Behandlung für mehrere Monate durchgeführt werden.
- Eine zwei-bis vierwöchige neoadjuvante Behandlung mit antihormoneller Therapie kann durch eine Ki67 Bestimmung im Verlauf das Ansprechen auf eine spätere antihormonelle Behandlung voraussagen. Ergebnisse zur Langzeitheilung stehen hierzu aber noch aus.

Post-Neoadjuvante Behandlung

Wenn bei Patientinnen nach einer neoadjuvanten Behandlung entweder in der Brust oder den entfernten Lymphknoten aus der Achselhöhle noch Tumorzellen nachweisbar sind, bezeichnet man dies als eine non pCR. In diesem Fall ist eine zusätzliche Behandlung in folgenden Situationen anzuraten bzw. zu besprechen:

- Bei Patientinnen mit einem HER-2 positiven Tumor mit 14 Gaben Trastuzumab Emtrastin (T-DM1) alle 3 Wochen.
- Eine weitere Option stellt Neratinib beim hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven Mammakarzinom dar, welches innerhalb eines Jahres nach der letzten Trastuzumabgabe gestartet werden muss und mit der endokrinen Therapie zusammen gegeben wird. Die Einnahmedauer des Neratinibs beträgt 1 Jahr.
- Bei Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs mit 6–8 Zyklen Capecitabin
- Eventuell auch bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER-2 negativen Tumor und einem hohen Restrisiko für einen Erkrankungsrückfall mit einem CDK 4/6-Inhibitor zur endokrinen Standardtherapie. Die Studienergebnisse müssen aber erst abgewartet werden, ob das zusätzliche Medikament zur endokrinen Therapie einen klinisch relevanten Nutzen für die Patientin bedeutet.

Strahlentherapie (Radiotherapie)

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

Für viele Patientinnen mit Brustkrebs wird eine Bestrahlung nach erfolgter Brustoperation zur Senkung des Rückfallrisikos empfohlen. Auch bei einem Tumorbefall von Knochen oder anderen Organen kann eine Bestrahlung sinnvoll sein, meist zur Linderung von Beschwerden.

Die Bestrahlungsbehandlung ist – wie eine Operation – eine örtliche (lokale) Therapie, sie ist also nur dort wirksam, wo bestrahlt wird. Allerdings ist eine Senkung des lokalen Rückfallrisikos in bestimmten Krankheitsstadien auch mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Heutzutage gelingt es, die Strahlen gezielt und unter optimaler Schonung von gesundem Gewebe einzusetzen. Die Wirkung der Bestrahlung in der Tumorbehandlung beruht auf einer Entstehung von Schäden in der Erbsubstanz der Tumorzellen, die deren Fähigkeit blockieren, sich weiter zu teilen. Hierbei wird ausgenutzt, dass Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen eine wesentlich geringer ausgeprägte Fähigkeit haben, diese Schäden in der Erbsubstanz zu reparieren. Die Folge: Tumorzellen sterben ab.

Der Nutzen einer Strahlenbehandlung lässt sich bisher nicht durch Genanalysen vorhersagen, weshalb die Ergebnisse moderner Genexpressionsprofile derzeit nicht für die Entscheidung für oder gegen eine Radiotherapie herangezogen werden sollen.

Wann wird eine Bestrahlungsbehandlung durchgeführt?

- Kurative Therapie: Wenn eine Heilung der Brustkrebserkrankung erreicht werden soll (adjuvante Situation):
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.
- Palliative Therapie: Wenn eine Heilung nicht mehr erreicht werden kann und Symptome durch ein Fortschreiten der Erkrankung, z. B. Knochenschmerzen, bestehen (metastasierte Situation):
Bei Patientinnen mit Brustkrebs, bei denen sich in anderen Organen Tochtergeschwülste (Metastasen) gebildet haben, kann eine örtliche Bestrahlungsbehandlung krankheitsbedingte Beschwerden wirksam lindern (z. B. Schmerzen bei Knochenmetastasen, Funktionsausfälle bei Hirnmetastasen) bzw. Komplikationen durch die Metastasen (z. B. Knochenbrüchen) vorbeugen.

Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie der Brustwand nach Brustentfernung (Postmastektomie-Radiotherapie „PMRT“) soll durchgeführt werden

In jedem Fall

- bei einer Tumorgröße von über 5 cm (pT3), insbesondere wenn weitere Risikofaktoren vorliegen
- bei Tumoren mit Befall der Haut und/oder der Brustwand (pT4)
- wenn nach der Operation noch Tumorreste vorhanden sind, die durch eine erneute Operation nicht beseitigt werden können (R1/2 Status),
- wenn 1–3 befallene Lymphknoten in der Achselhöhle nachgewiesen wurden und weitere Risikofaktoren vorliegen
- bei Nachweis von 4 und mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle (unabhängig von sonstigen Risikofaktoren),

- bei erheblicher Tumorausdehnung vor einer „neoadjuvanten“ medikamentösen Therapie mit Lymphknotenbefall, unabhängig vom Ergebnis der Chemo- und operativen Therapie.
- bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko.

Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie der Brust nach brusterhaltender Operation (BET-Konzept)

In jedem Fall

- Bestrahlung der gesamten Brust nach operativer Tumorentfernung

Nicht zwingend nötig, aber individuell für jeden Fall abzuwägen

- Zusätzliche Dosiserhöhung im Bereich des Tumorbetts (= Boost-Bestrahlung). Dies senkt das örtliche Rückfallrisiko, insbesondere bei jüngeren Patientinnen oder Vorliegen sonstiger Risikofaktoren

Möglichkeiten, die für einzelne in Frage kommen

- Teilbrust-Bestrahlung (= partial breast irradiation). Dabei wird nur der Teil der Brust bestrahlt, in dem der Tumor saß. Dies ist nur in ganz bestimmten Situationen möglich. Infrage kommen Patientinnen über 50 Jahren mit kleinen, wenig aggressiven Tumoren. Die Teilbrustbestrahlung kann mit verschiedenen Techniken verabreicht werden. Hierzu zählen die Brachytherapie (Bestrahlung über dünne Katheter, die in die Brust eingelegt werden und über die eine radioaktive Quelle eingeführt wird) und eine Teilbrustbestrahlung von außen (perkutane Bestrahlung). Auch eine einmalige intraoperative Bestrahlung während der Entfernung des Brusttumors ist möglich, wobei dies nur bei Patientinnen über 70 Jahren als Option gesehen wird.
- Bei älteren Patientinnen mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren ist der Nutzen der Bestrahlung nach brusterhaltender Operation bei kleinen, wenig-aggressiven Tumoren geringer ausgeprägt. Wenn eine adjuvante endokrine Therapie

eingenommen wird (Tamoxifen, Aromatasehemmer), kann in manchen Fällen unter Inkaufnahme eines etwas erhöhten lokalen Rückfallrisikos auf die Bestrahlung der Brust verzichtet werden.

Strahlentherapie der Achselhöhle

In jedem Fall

- bei verbliebenen Tumorresten in der Achselhöhle nach der Operation ohne Möglichkeit einer (weiteren) operativen Entfernung (R2-Situation),
- bei befallenen Wächterlymphknoten (= Sentinel-Lymphknoten) ohne weitere Lymphknotenoperation und brusterhaltender Operation, wenn die „ACOSOSG Z0011-Kriterien“ nicht erfüllt sind (Tumorgröße höchstens 5 cm, keine tastbaren Lymphknoten, R0, höchstens zwei befallene Wächterlymphknoten, kein Tumorstadium außerhalb der Lymphknotenkapsel, keine neoadjuvante Chemotherapie),
- bei kompletter Brustentfernung (Mastektomie) mit positivem Wächterlymphknoten ohne weitere Lymphknotenoperation, wenn die „ACOSOSG Z0011-Kriterien“ nicht erfüllt sind (s. o.).

Nicht zwingend nötig, aber individuell für jeden Fall abzuwägen

- wenn bei gesichertem Lymphknotenbefall vor einer neoadjuvanten Chemotherapie zum Zeitpunkt der Operation noch ein Lymphknotenbefall nachweisbar ist und keine Axilladisektion erfolgte.

In keinem Fall

- bei tumorfreiem Wächterlymphknoten nach primärer Operation.
- nach erfolgter Axilladisektion (außer bei R2-Situation, s.o)

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

In jedem Fall

- bei klinisch nachgewiesenem Befall dieser Lymphknotenstationen oder 4 oder mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle oder Befall in der Tiefe der Achselhöhle (Level III),
- bei 1–3 befallenen Lymphknoten bei Patientinnen vor den Wechseljahren und G2–3 oder Hormonrezeptor-Negativität (gilt nicht für Metastasen kleiner als 2 mm),
- bei 1–3 befallenen Lymphknoten bei Patientinnen, bei denen der Tumor in der inneren Hälfte der Brust oder hinter der Brustwarze sitzt, und G2–3 oder Hormonrezeptor-Negativität (gilt nicht für Metastasen kleiner als 2 mm).

Nicht zwingend nötig, aber individuell für jeden Fall abzuwägen

- wenn die Achselhöhle wegen klinisch nachgewiesenem Befall von Lymphknoten 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 Befall von einzelnen Lymphknoten ist es derzeit noch unklar, welcher Nutzen sich bei Bestrahlung welcher Lymphregion konkret ergibt. Hierzu müssen weitere Ergebnisse wissenschaftlicher Studien abgewartet werden.

Die Empfehlung zur Mitbestrahlung der örtlichen Lymphabflussregion muss jeweils im Einzelfall getroffen werden. Sie wird abhängig gemacht vom individuellen Rückfallrisiko. Bei niedrigem Risiko besteht keine Indikation zur Radiotherapie, bei mittlerem oder

hohem 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 nach einer brusterhaltenden Operation ist die Hypofraktionierung. Bei diesem Vorgehen wird an 5 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.
- Wenn eine Lymphabflussbestrahlung notwendig ist, wird die Bestrahlung der Brust weiterhin über fünf bis sieben Wochen (einschließlich der Boost-Bestrahlung) werktäglich durchgeführt.
- Die Ganzbrustbestrahlung in 5 Sitzungen über 1 oder 5 Wochen ist aktuell noch kein Standard.
- Bei einer Teilbrustbestrahlung ist wegen der Verkleinerung der Bestrahlungsfelder ggf. eine Verkürzung der Behandlung möglich. Die Anzahl und Häufigkeit der Bestrahlungssitzungen sind von der gewählten Technik abhängig.

Kombination von systemischen Therapien mit einer zeitgleichen adjuvanten Strahlentherapie

- Eine Bestrahlung und die gleichzeitige Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab (Antikörpertherapien) scheint im Regelfall unbedenklich, auf eine Bestrahlung der Lymphabflussregion neben dem Brustbein sollte in diesem Fall verzichtet werden.
- Die endokrine Therapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer) soll unabhängig von der Strahlentherapie begonnen werden und während der Strahlentherapie nicht unterbrochen werden.
- Checkpointinhibitoren (Immuntherapie) können parallel zur Strahlentherapie verabreicht werden.

- Capecitabin kann bei hohem Rezidivrisiko simultan zur (hypofraktionierten) Radiotherapie gegeben werden, die Capecitabindosis sollte ggf. reduziert werden.
- CDK4/6-Inhibitoren wurden in der adjuvanten Situation in den aktuellen Studien erst nach Abschluss der Bestrahlung verabreicht. In der Palliativsituation bestand bei gleichzeitiger Gabe bisher kein eindeutiger Anhalt für deutlich erhöhte Toxizität.

Empfehlung zum Verhalten während der Strahlentherapie

- Durch ein fortgesetztes Rauchen während und nach einer Strahlentherapie kann das Risiko für eine spätere Lungenkreberkrankung steigen. Daher ist es empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Supportive Therapien sind Maßnahmen, mit denen allgemeine Erkrankungssymptome und mögliche Therapienebenwirkungen behandelt oder sogar verhindert werden können. Die im Folgenden aufgeführten 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 den Patienten und den behandelten Ärzten während der Therapie wahrgenommen, berichtet und dokumentiert. Wenn notwendig, wird auch unmittelbar reagiert.
- Bei Langzeitnebenwirkungen ist der Zusammenhang mit einer länger zurückliegenden onkologischen Therapie nicht immer offensichtlich. Sie sollten bei Beschwerden Ihre Ärztin/Ihren Arzt über die durchgeführten onkologischen 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. Als Chemotherapien nach der Operation 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 (v. a. Gefühlsstörungen und evtl. Schmerzen an Händen und Füßen) durch die Taxane. Die Nebenwirkungen sind abhängig von Dosierung und Behandlungsintervallen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt

vorsorgliche Maßnahmen, individuelle Risikofaktoren und wie man Frühsymptome erkennen kann.

Entscheidung darüber, welche Behandlung bei Ihnen sinnvoll ist

- Jede Patientin wird in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Dabei werden von Ärzten unterschiedlicher Fachdisziplinen gemeinsam individuelle Behandlungspläne vorgeschlagen. Dabei wird nach den folgenden Prinzipien vorgegangen:
- Für jede Patientin wird das Risiko ermittelt, welches aufgrund der Art des Tumors und aufgrund des Tumorstadium für ein Wiederauftreten des Tumorleidens existiert.
- Unter Berücksichtigung aller Daten inklusive neuester Studien wird eine Empfehlung ausgesprochen.
- Für jede Therapieentscheidung werden die Vorteile mit den Nachteilen verglichen.
- Eine unterstützende (adjuvante) Therapie wird nur dann ausdrücklich empfohlen, wenn ein klarer Vorteil im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen besteht.
- Die Empfehlung der Tumorkonferenz wird Ihnen durch Ihren behandelnden Arzt mitgeteilt und Sie werden über die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Hier sollten Sie Unklarheiten hinterfragen. Zur Entscheidungsfindung gehört auch die Information über das Risiko und den Schweregrad möglicher Nebenwirkungen sowie die Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung derselben. Sie haben immer die Möglichkeit, eine Zweitmeinung einzuholen.

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 und parasitäre Erkrankungen | Neubildungen, sekundäre Malignome | Blut, Lymphsystem | Immunsystem, Allergien | Endokrine Erkrankungen | Stoffwechsel- und Ernährungs-Störung | Psychiatrische Erkrankung | Erkrankung des Nervensystems | Augenerkrankungen | Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths | Herzkrankung | Gefäßkrankung |
| 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 (Lipom) | 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 |
| Liposomales Doxorubicin | 5 | - | 5 | - | - | 5 | 3 | 4 | (4) | - | 4 | 4 |

| Substanz | Systemorganklasse | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------|--|----------------|-----------------|--|
| | Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Neubildungen, sekundäre Malignome | Blut, Lymphsystem | Immunsystem, Allergien | Endokrine Erkrankungen | Stoffwechsel- und Ernährungs-Störung | Psychiatrische Erkrankung | Erkrankung des Nervensystems | Augenerkrankungen | Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths | Herzerkrankung | Gefäßerkrankung | |
| 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, Mediastinum | Erkr. d. Magen-Darm-Traktes (Übelkeit/Erbrechen) | Leber- und Gallenerkr. | Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Haarausfall) | 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 |
| Alkylantien | | | | | | | | | | | |
| Cyclophosphamid | 2 | 4 | 4 | 5 | - | 5 | - | 4 | 5 | - | Salzmangel (Natrium) |
| Antimetabolite | | | | | | | | | | | |
| Methotrexat | 4 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | - | 3 | 1 | - | Schleimhautentzündung |
| 5-Fluorouracil | 5 | 5 | 3 | 5 | - | - | - | - | 5 | - | Risiko für Nebenwirkungen ist erhöht bei angeborenem Enzymmangel (DPD-Mangel); 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 | - | grippeähnliche Symptome, Ödeme, Herz |
| Platin-Komplexe | | | | | | | | | | | |
| Cisplatin | 4 | 5 | 4 | 4 | - | 5 | - | 3 | 5 | - | Nierenschäden, Ototox., CIPN |
| Carboplatin | 4 | 5 | - | 4 | 4 | 4 | - | - | 4 | - | Kolitis, (Nierentox.) |

| Substanz | Systemorganklasse | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--|------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------|--|--|---|-----------------------------------|--|
| | Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediastinum | Erkr. d. Magen-Darm-Traktes (Übelkeit/Erbrechen) | Leber- und Gallenerkr. | Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Haarausfall) | 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, Brustraum, Mediastinum | Erkr. d. Magen-Darm-Traktes (Ubelkeit/Erbrechen) | Leber- und Gallenerkr. | Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Haarausfall) | 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 | |
| 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)

- Diese Medikamente verhindern die Wirkung von weiblichen Geschlechtshormonen. Dadurch entstehen Hormonmangelsymptome, ähnlich wie in den Wechseljahren: typische Wechseljahresbeschwerden (Hitzewallungen, Schweißneigung), Blutungen aus der Gebärmutter, Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut, Venenthrombosen, Embolien, Verschlechterung der Sehkraft. Ein Besuch beim Augenarzt vor Beginn der Behandlung ist sinnvoll. Eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung mit Ultraschall der Gebärmutter ist ratsam.

Aromatasehemmer

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

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

- Osteoporose, Knochenbrüche, Hitzewallungen

Nebenwirkungsprofile zielgerichteter Substanzen

Anti-HER2-Substanzen

- Trastuzumab: Allergie bei erster Anwendung; Herzschwäche
- Pertuzumab: Durchfall
- Lapatinib, Neratinib: Durchfall, Hautausschlag, Müdigkeit
- T-DM1: niedrige Blutplättchen, Anstieg der Leberwerte, atypische Lungentzündung, periphere Neuropathie
- Trastuzumab-Deruxtecan: Lungenerkrankungen, Abfall der weißen Blutkörperchen, Übelkeit

Angiogeneseinhibitor (VEGF-Antikörper)

- Bevacizumab: 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: Nierenfunktionseinschränkung bei Bisphosphonaten, Kieferknochenschwund, Magen-Darm-Nebenwirkungen bei Bisphosphonat-Tabletten

mTOR-Inhibitor

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

CDK4/6-Inhibitoren

- Palbociclib: Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie)
- Ribociclib: Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie); QT-Zeit Verlängerung (Herzrhythmus-Veränderung im EKG)
- Abemaciclib: Abfall der weißen Blutkörperchen (weniger häufig); Durchfall

PARP-Inhibitor

- Olaparib, Talazoparib: Blutarmut, Abfall der weißen Blutkörperchen, Fatigue (Müdigkeit)
- Alpelisib: Anstieg des Blutzuckers, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Hautausschlag

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.
- Durch eine Kühlung der Kopfhaut kann der Chemotherapie-bedingte Haarausfall bei einigen Chemotherapien zu großen Teilen vermieden werden. Die Erfolgsraten sind von der eingesetzten Chemotherapie abhängig. 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/m²
 - Gesamtdosis: Doxorubicin: max. 500 mg/m²
- Verkapseltes Doxorubicin (peg-liposomal/liposomal) 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.
 - Medikamentöse Ansätze sind nicht hilfreich.
- Behandlungsmöglichkeiten (nicht immer erfolgreich)
 - Funktionstraining kann auch bei der Behandlung helfen.
 - Medikamentös werden Lokalthapien z. B. Menthol-haltige Salben oder Antidepressiva-haltige Zubereitungen diskutiert.
 - Alternativ Akupunktur und auch medikamentöse Therapie mit leichten Antidepressiva (Duloxetine) 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, relevanten Begleiterkrankungen oder einer Therapie mit hohem Neutropenierisiko 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 bestmögliche Wirksamkeit 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 mit Eisen, alternativ Eisenkapseln oder Tabletten zum Schlucken.
- 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 Blutgerinnseln (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.

Covid-19

- Neuigkeiten im Zusammenhang mit dem Themenkomplex Covid-19 und onkologischen Therapien können Sie unter www.dgho.de/covid19 nachlesen.

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 Antibiotikaphylaxe 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.

Ernährungsmangel

- Nährstoffmangel ist ein häufiges medizinisches Problem, das 15–40% der Krebspatienten betrifft. Es beeinträchtigt die Lebensqualität und kann den Erfolg der Behandlung beeinträchtigen. Eine Ernährungsberatung wird empfohlen.

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 Gebärmutter-schleimhautkrebs etwas erhöht.

Palliative Therapie

Zur Symptomkontrolle im metastasierten Stadium sollte eine unterstützende Therapie nach palliativmedizinischen Kriterien zusätzlich zur standardgemäßen Antitumortherapie 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. Der Name leitet sich vom griechischen Phyllon (Blatt) wegen seines gelappten histologischen Erscheinungsbildes ab.
 - Im Vordergrund steht die Ausbreitung. Das bedeutet, dass nicht das Risiko einer Metastasierung, sondern eines Wiederauftretens (Rezidiv) in der Brust beachtet werden muss. Daher ist die Operation mit ausreichend breitem gesundem Sicherheitsrand wichtig, nach aktuellen Veröffentlichungen liegt dieser bei mind. 1 mm. Eine zusätzliche Bestrahlung kann zur Verringerung des Lokalrezidivrisikos (ohne Einfluss auf das Überleben) sinnvoll sein, vor allem bei Borderline- und malignen Phylloidentumoren, jüngerem Alter und knappem Schnitttrand. Eine Operation ist bei klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten nicht notwendig.
- (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

- Die medikamentöse Behandlung erfolgt wie bei triple-negativen Tumoren, die neoadjuvante Chemotherapie wird jedoch eher kritisch gesehen.
- Es wird jedoch zwischen zwischen high-grade metaplastischen (häufigere Form) und fibromatoseartigen und adenosquamösen Karzinomen (sehr selten) unterschieden, wobei bei der zweiten Kategorie eine alleinige operative Therapie Methode der Wahl darstellt. Hier ist eine pathologische Zweitbegutachtung sehr wichtig.

Inflammatorischer Brustkrebs

- Wird definiert durch die Rötung von mehr als 1/3 der Brust, die wie eine Entzündung (Inflammation) aussieht.
- Die Behandlung beginnt i.d.R. mit einer präoperativen Chemotherapie.
- Meist ist eine Mastektomie und Axilladisektion erforderlich, der Erhalt der Brust ist nur in wenigen Ausnahmefällen bei malignen bzw. Borderlinetumoren möglich.
- Eine anschließende Strahlentherapie wird dringend empfohlen.

Okkultes Karzinom (CUP oder „Cancer of Unknown Primary“)

- Wird definiert durch die Metastase eines Karzinoms, z. B. in den Lymphknoten der Achselhöhle, ohne dass in der Brust oder in anderen Organen des Körpers ein Krebs nachgewiesen wird, der als Ausgangspunkt der Metastase in Frage kommt.
- Meist ist die Ursache ein nicht sichtbarer Brustkrebs, nur selten Krebs eines anderen Organs. Es sollte jedoch eine sehr genaue Untersuchung der Brust (inkl. MRT) erfolgen.
- Deshalb muss immer nach anderen Tumoren im Körper gesucht werden.
- Wird kein anderer Krebs gefunden, erfolgt die Behandlung wie bei Brustkrebs.
- Prognose ist ähnlich wie beim Brustkrebs mit der entsprechenden Tumorbiologie und Stadium.

Morbus Paget der Brustwarze

- Dabei handelt es sich um ein nichtinvasives (DCIS) oder invasives Karzinom der Haut der Brustwarze und der umgebenden Haut.
- Klinisch sieht es häufig aus wie ein Ekzem.
- Die Behandlung erfolgt wie bei anderen Krebserkrankungen der Brust.

Brustkrebs der jungen Frau (jünger als 35 Jahre)

- Brustkrebs bei jungen Frauen weist öfter ungünstige Risikofaktoren auf.
- Die Art der lokalen und der systemischen Therapie richtet sich jedoch in erster Linie nach der Biologie, Ausbreitungsgrad und genetischen Risikofaktoren.
- Eine Chemotherapie ist häufig bei jungen Frauen angezeigt und hier vor allem bei der hormonunabhängigen Form (Rezeptor-Negativität).
- Eine antihormonelle Therapie und/oder Antikörpertherapie kommt zusätzlich zum Einsatz, wenn die Tumorbiologie dies erfordert (Rezeptor-Positivität bzw. Her2-Nachweis im Tumor).
- Das Alter stellt häufig einen zusätzlichen Risikofaktor bei der Entscheidung bezüglich Strahlentherapie dar.
- Allen Patientinnen sollte eine genetische Beratung angeboten werden. Wichtig ist auch einerseits eine Beratung über Möglichkeiten, die Fruchtbarkeit zu erhalten und andererseits über Schwangerschaftsverhütung.

Brustkrebs während der Schwangerschaft

- Ein Schwangerschaftsabbruch verbessert die Heilungschance nicht.
- Die Heilungschance ist bei Therapiebeginn ohne Zeitverlust nicht schlechter als außerhalb einer Schwangerschaft.
- Auch während der Schwangerschaft muss/kann behandelt werden.
- Die Operation kann auch während der Schwangerschaft erfolgen.

- Eine Bestrahlung erfolgt nach der Geburt des Kindes/nach der Schwangerschaft.
- Die häufig empfohlene Chemotherapie kann während der Schwangerschaft nach Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft durchgeführt werden (nicht mit allen Medikamenten).
- Eine antihormonelle Therapie und/oder Antikörpertherapie wird 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 Heilungschance nicht.

Ältere Patientin (älter als 70 Jahre)

- Spezielle „Voruntersuchung“ für ältere Menschen sind ratsam um die Belastbarkeit abschätzen zu können.
- 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.
- Vor allem bei Patientinnen mit einer geringen Lebenserwartung (<5 Jahre) unabhängig vom Alter sollte die Strahlentherapie bei einem kleineren, nodal-negativen, hormonempfindlichen Tumor kritisch diskutiert werden.

Brustkrebs bei Männern

- 1 % aller Brustkrebserkrankungen betreffen Männer.
- Männer sind zum Zeitpunkt der Erkrankung im Durchschnitt älter.

- Die Therapie erfolgt in Anlehnung an die Therapie der Frauen.
- Operation: Brustentfernung wird bevorzugt.
- Chemotherapie wie bei Frauen.
- Bei der Entscheidung bzgl. der Chemotherapie sollte der geringere prognostische Stellenwert von Grading und Ki-67 Expression (im Vergleich zu Frauen) bedacht werden.
- Antihormonelle Therapie: Tamoxifen bevorzugt.
- Trastuzumab und andere HER2-gerichtete Therapieansätze bei HER2-positiver Tumorbiologie wahrscheinlich sinnvoll und sollten gegeben werden wie bei Frauen. Die Therapie mit CDK4/6-Hemmern kann in Anlehnung an diejenige bei Frauen erfolgen.

Das Brustimplantat-assoziierte großzellig-anaplastische Lymphom (BIA-ALCL)

- Sehr selten: 0,04–0,5 % aller bösartigen Brusterkrankungen
- Betrifft 0,6–1,2/100 000 Frauen mit Brustimplantaten pro Jahr Brusterkrankungen
- Mittlere Zeit bis zum Auftreten der Erkrankung nach Implantateinlage bei ca. 8 Jahren
- Symptome sind meist Schwellung und Serome, lange nach der eigentlichen Operation
- Prognose der Erkrankung ist gut
- Bei Auftreten von Schwellung und Späterome: Abklärung durch Ultraschall und Zytologie
- Operation: Entfernung des Implantats und der kompletten Implantatkapsel
- Chemotherapie: ggf., aber nur bei Ausbreitung über die Implantatkapsel
- Empfehlung nach Implantateinlage: halbjährliche Untersuchung in den ersten 5 Jahren, in den ersten 2 Jahren mit Ultraschall

Brustkrebsnachsorge

Ziele der Nachsorge

Die Nachsorge dient

- der frühen Erkennung des Wiederauftretens der Erkrankung im Bereich der betroffenen Brust und der Gegenseite,
- der frühen Erkennung von Metastasen (Tochtergeschwülsten),
- der Verbesserung der Lebensqualität,
- der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit,
- der Kontrolle der medikamentösen Nachbehandlung sowie Erkennen und Behandlung der Nebenwirkungen (wie z. B. Knochenbrüchigkeit, Herzschwäche, Müdigkeit, sexuelle Beschwerden, Lymphödem, geistige Wahrnehmung, bösartige Zweiterkrankungen) und Veranlassung notwendiger Behandlungen,
- zwecks Identifikation der möglichen Herzschwäche sollte bei karditoxischen Therapien (z. B. Anthrazykline, anti-HER2 Therapie) eine Echokardiografie-Kontrolle in 6–12 Monaten und nach 5 Jahren nach Abschluss der zytotoxischen Therapie (v. a. bei Vorliegen der Risikofaktoren) erfolgen,
- der Teilnahme an Interventionsprogrammen in der Nachsorge (z. B. Lifestyle, Therapietreue etc.)

Inhalte und Ziele der Nachsorge

- Psychosoziale Aspekte der Beratung (Schwangerschaft, Konzentration, Sexualität, Lebensqualität, Wechseljahresbeschwerden, Angst vor Wiederauftreten); Einbeziehen von Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde, Betreuer)
- Überprüfung der aktuellen Antihormontherapie (Compliance, Überprüfung der aktuellen Menopausenstatus und ggf. Anpassung der Therapie)
- Zweitmeinung zur Primärtherapie
- Allgemeine Beratung (z. B. Erblichkeit, Hormon-Therapie, vorbeugende Operationen, Brust-Wiederaufbau)

Empfohlene Interventionen im Rahmen der Nachsorge

Maßnahmen hinsichtlich Begleiterkrankungen und Lebensstil, um einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu vermindern

- Einstellen eines erhöhten Blutzuckers (Diabetes mellitus Typ II)
- Gewicht (bei BMI <18,5 und > 30)
- Nächtliche Nahrungskarenz > 13h
- Fettreduzierte Diät (mindestens 15% weniger Kalorien durch Fett) ist mit einem besseren Gesamtüberleben bei hormonunabhängigem Brustkrebs verbunden
- Maßnahmen bei Nikotinmissbrauch (durch Rauchen 2 x erhöhte brustkrebspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebspezifische Sterblichkeit)
- Alkoholeinnahme reduzieren unter 6g/d
- Moderater Sport bei Bewegungsmangel
- Verminderung des Leids/der Not (distress)

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
- Knochendichtemessung zu Therapiebeginn und regelmäßig bei Frauen mit frühen Wechseljahren und Frauen unter Aromatasehemmer-Einnahme

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

- Routine-Blutuntersuchungen (inklusive Tumormarker)
- Ultraschall der Leber
- Skelettszintigrafie
- Röntgenuntersuchung
- Computertomografie (Brust-, Bauchraum und Becken)
- Bestimmung isolierter Tumorzellen
- Positronenemissionstomografie (PET-CT)
- Ganzkörper-Kernspintomografie

Ablauf der Nachsorge

Empfehlungen für Betroffene ohne Beschwerden nach (nicht)-invasivem Mammakarzinom (modifiziert nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 2021, ESMO 2019 und S3-Leitlinie 2017)

| Klinische Untersuchung | | Nachsorge/Follow-up* | | | | | Screening/Follow-up |
|---|-------------|--|---|---|---------------------|---|----------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | >5 |
| Jahre nach Primärtherapie | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | >5 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung | | inv.: alle wvs 3 Monate DCIS alle 6 Monate | | | inv.: alle 6 Monate | | inv.: alle 12 Monate |
| Selbstuntersuchung | | monatlich | | | | | |
| Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen | | indiziert nur bei Symptomatik ± Befunden ± Verdacht auf Rezidiv/Metastasen | | | | | |
| Mammografie und Sonografie | BET** | beidseits alle 12 Monate | | | | | |
| | Mastektomie | andere Seite: alle 12 Monate | | | | | |
| Echokardiografie | | 6–12 Monate und 5 Jahre nach Abschluss der kardiotoxischen Therapie (v. a. bei Risikofaktoren) | | | | | |

* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie.

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

Nachsorge bei männlichem Mammakarzinom sollte wie beim Karzinom der Frau erfolgen.

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

Definition, Häufigkeit, Risiko-/Prognosefaktoren

| Ort des Rückfalls | | Häufigkeit innerhalb von 10 Jahren |
|-----------------------|--|------------------------------------|
| 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:

- Klinische und anamnestische Faktoren:
 - junges Alter
 - Symptome bei Erstdiagnose
 - Übergewicht (erhöhter Body-Mass-Index)
 - nicht-alkoholische Fettleber
 - bleibend niedrige Lymphozyten nach Therapieende
- biologische Risikoeigenschaften des Tumors
 - ungünstiger Differenzierungsgrad (G3)
 - Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäßen (L1 oder V1)
 - HER2-positiv

- hormonrezeptornegativ (fehlende Hormonabhängigkeit)
- erhöhter Proliferationsmarker (*Ki67*)
- fehlende Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie (d. h. Tumorrest nach Chemotherapie vor Operation)
- triple-negativer Tumor, d. h. Brustkrebs ohne Hormonempfindlichkeit und HER2/neu -Empfindlichkeit
- fortgeschrittene Tumorerkrankung
 - große Tumoren
 - je höher die Anzahl der befallenen Lymphknoten
 - inflammatorischer Brustkrebs (so genannter „entzündlicher“ Brustkrebs)
 - Multizentrität (mehrere Herde in einer Brust)
- nicht optimale Ersttherapie
 - Tumor nicht im Gesunden entfernt (R1-Resektion)
 - fehlende Bestrahlung bei Erstoperation der Brust mit Brusterhaltung
 - nicht erfolgte medikamentöse Therapie
- Risikoberechnungsprogramme (Nomogramme/Risk-Scores), z. B. CPS+EG Score.

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 Brustkorbes und Bauchraumes und eine Skelettszintigraphie erfolgen.

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

- Größte Sicherheit (Vermeidung eines erneuten Rezidivs in der gleichen Brust) erreichbar durch komplette Brustentfernung (Ziel: komplette Entfernung des Rezidivs).
- Eine erneute brusterhaltende Operation ist je nach Befund und Vortherapien möglich, allerdings geht es mit einem erhöhten Risiko eines erneuten Wiederauftretens

einher und das ästhetische Resultat (Symmetrie) kann leiden. Eine erneute Bestrahlung ist eventuell (auch eine Teilbrustbestrahlung kann dazu gehören) notwendig.

- Eine erneute Wächterlymphknotenentfernung und auch die komplette Entfernung von Lymphknoten aus der Achselhöhle bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ist nicht notwendig.

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

- Größte Sicherheit erreichbar durch komplettes Entfernen des Rezidivs.
- Bestrahlung der Brustwand oder des Lymphabflusses in Abhängigkeit zur Vorbestrahlung.

Systemische Behandlung

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

Individuell zu diskutieren:

- Chemotherapie (vor allem bei hormonunabhängigen Tumoren von Vorteil)
- Antikörpertherapie mit Trastuzumab oder anderen gegen HER2 gerichteten Substanzen bei HER2-Nachweis im Tumor

Merke

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

Bei inoperablen Tumoren erfolgt die medikamentöse Therapie analog zur Therapie bei Patientin mit Fernmetastasen.

Hormontherapie basierte Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung

Hormontherapie basierte Behandlung der metastasierten/fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung

- Beim hormonabhängigem (hormonrezeptorpositiven) Brustkrebs ist im metastasierten/fortgeschrittenen Stadium eine Behandlung die erste Wahl, welche auf einer hormonellen Beeinflussung der Tumorzellen basiert. Dabei wird die Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogen) an den Tumorzellen gehemmt, daher auch endokrine oder antihormonelle Therapie genannt.
- Ausnahme: lebensbedrohliche Situation durch drohenden Funktionsverlust eines Organs oder ausgeprägte, belastende Symptomatik.
- Eine endokrine Behandlung und eine Chemotherapie sollten außer im Rahmen von Studien nicht gleichzeitig erfolgen. Eine endokrine Therapie im Anschluss an eine durchgeführte Chemotherapie ist dagegen sinnvoll.
- Bei fehlender Hormonabhängigkeit (hormonrezeptor-negative Tumore) ist eine auf Hormontherapie basierte Behandlung nicht wirksam.
- Unter einer auf Hormontherapie basierten Behandlung versteht man die Kombination einer antihormonellen Therapie mit anderen zielgerichteten Substanzen. Dies sind derzeit CDK4/6-Hemmer, mTOR-Hemmer, antiangiogenetische Substanzen und ein PI3K-Hemmer (siehe weiter unten).
- Der Hormonrezeptorstatus der Metastase ist nicht immer mit dem des ursprünglichen Tumors 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 und selten 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 Brustkrebskrankung vor den Wechseljahren (prämenopausale Frauen)

- Kombinationstherapien von CDK4/6-Inhibitoren, GnRH-Analoga und antihormoneller Therapie sind hochwirksam.
- 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 (entspricht somit einer Hormonsituation wie nach den Wechseljahren). 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 Brustkrebskrankung nach den Wechseljahren (postmenopausale Frauen)

- Die effektivste Therapie ist derzeit die Kombination eines Aromatasehemmers oder von Fulvestrant mit einem Medikament der Substanzklasse der CDK4/6-Hemmer (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib). CDK4/6 Hemmer blockieren die Teilung und damit die Vermehrung der Tumorzellen.
- Bei einer postmenopausalen Patientin können mit Aromatasehemmern (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) oder mit antiöstrogenen Medikamenten (500 mg Fulvestrant

oder Tamoxifen) sehr gute Ergebnisse erreicht werden. Hier sollte auf Substanzgruppen zurückgegriffen werden, die im bisherigen Verlauf der Erkrankung noch nicht verabreicht wurden.

- 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.
- Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination des PI3K-Hemmers (-Inhibitors) Alpelisib mit Fulvestrant. Diese Therapie blockiert innerhalb eines Signalwegs PI3K und kann ebenfalls bestehende oder im Rahmen einer antihormonellen Therapie erworbene Resistenzen überwinden. Effektiv ist die Therapie allerdings nur bei den Patientinnen, die eine Mutation im PIK3CA Gen aufweisen, welches für PI3K verantwortlich ist. Daher muss eine PIK3CA-Testung vor dem Einsatz dieser Therapie vorgenommen werden. Auch bei dieser Substanz treten Nebenwirkungen auf, die bei der Therapieentscheidung Berücksichtigung finden müssen.

Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung in Kombination mit einer antiangiogenetischen Therapie

- Damit ein Tumor oder eine Metastase wachsen können, müssen Blutgefäße gebildet werden, die die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleisten.
- Bei einer antiangiogenetischen Therapie werden Medikamente gegeben, welche diese Neubildung von Gefäßen verhindern.
- Bevacizumab wird bisher als einziges antiangiogenetisch wirksames Medikament eingesetzt.

- Der Einsatz 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 nach Beendigung der Chemotherapie und Umsetzung auf eine endokrine Therapie die Behandlung mit Bevacizumab fortgeführt werden, sofern kein Fortschreiten der Erkrankung vorliegt.
- Die Nebenwirkungen der antiangiogenetischen Behandlung müssen sorgfältig gegen den Nutzen abgewogen werden.

Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebskrankung bei HER2-Überexpression

- Tumore, 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 Ansprechrate ist aber deutlich geringer als bei einer HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie.

Therapie der metastasierten *BRCA*-positiven Brustkrebskrankung (*BRCA1/2* = breast cancer gene = Brustkrebs-Gen)

- Patientinnen, bei denen eine Mutation im *BRCA1/2* Gen vorliegt, steht mit den PARP-Inhibitoren eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

- PARP-Inhibitoren sind Hemmstoffe des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase. Sie verhindern, dass Krebszellen einen Schaden an der DNA reparieren.
- Zwei PARP-Inhibitoren sind in Deutschland zugelassen (Olaparib und Talazoparib),
- Da die beiden Substanzen jeweils besser als eine Einzelchemotherapie (Monochemotherapie) sind, kann mit dem Einsatz eines PARP-Inhibitors die Notwendigkeit einer Chemotherapie weiter verzögert werden.

Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung mit Hilfe der Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen

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

Da die Therapieentscheidung nicht immer einfach ist und häufig mehrere Möglichkeiten mit ihren jeweiligen Vor- als auch Nachteilen ausgewählt werden können, sollten Sie darauf achten, dass „Ihre Erkrankung“ in einem interdisziplinären Tumorboard eines zertifizierten Brustzentrums 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 und Begleiterkrankungen

- Alter
- Fortschreiten der Erkrankung
- Zeit seit Erstdiagnose
- Beschwerdebild und Nebenwirkungen der Vortherapien
- Art und Zahl der Tochtergeschwülste
- Hormonrezeptorstatus (Hormonabhängigkeit)
- Menopausenstatus
- HER2-Status
- Ggf. Expression spezieller Rezeptoren und ihrer Schlüssel (z. B. PD-L1-Expression auf Immunzellen)
- *BRCA*-Mutationsstatus und Beratung und Analyse möglicher anderer genetischer Veränderungen (Keimbahnmutationsnachweis im Blut)
- Vorausgegangene Therapien und ihre Verträglichkeit

Wie an anderer Stelle beschrieben, sind antihormonell wirkende Medikamente die Therapie der ersten Wahl bei vorhandener Hormonabhängigkeit des Karzinoms und seiner Metastasen (positiver Hormonrezeptorstatus). Oftmals kann es sinnvoll sein, vor einer Therapieumstellung eine erneute Gewebeprobe des neuen Tumors/Metastase durchzuführen, um den aktuellen Rezeptorbesatz der Metastase zu bestimmen (Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptor, PD-L1-Expression) und um sicherzustellen, dass es sich wirklich um einen Rückfall der Brustkrebserkrankung handelt, und nicht um eine andere Tumorerkrankung.

Können im Tumor keine Hormonrezeptoren nachgewiesen werden oder sind die hormonellen Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft oder besteht ein rasch voranschreitendes Tumorwachstum mit erheblichen Beschwerden, dann kann eine Chemotherapie sinnvoll sein. 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 bzw. Kombinationschemotherapie tritt zwar 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 in der Bildgebung vollständig und die Beschwerden gehen zurück. Leider 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 solche Therapie kann man in geeigneten Fällen auch mit längeren Pausen durchführen, um die Nebenwirkungen zu verringern. Generell sollte man die Dauer einer Chemotherapie immer mit der Patientin absprechen und sie möglichst bis zum Zeitpunkt des besten Ansprechens durchführen.

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

- Substanzen der ersten Wahl sind taxan- (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) oder anthrazyklinhaltige (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Epirubicin) Therapien. Eine weitere Option bei fehlender Hormonabhängigkeit (Hormonrezeptor-negativem 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*) 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 (Reinduktion) mit einem bereits früher angewendeten Zytostatikum, wie z. B. einem Taxan, durchaus sinnvoll und effektiv sein.

Zielgerichtete Substanzen

- Zielgerichtete 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 nachweislich 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 zugelassenes 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.
- PARP-Inhibitoren (PARPi) hemmen einen Reparaturmechanismus im Zellkern. Liegt eine Mutation in einem Brustkrebsgen (*BRCA1/2*) vor, so können PARP-Inhibitoren das Wachstum von Tumorzellen stoppen. In Einzelfällen kann der Einsatz von PARPi auch bei einer Mutation in *PALB2* erwogen werden. Die genetische Testung sollte beim triple-negativen und Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen metastasierten Brustkrebs durchgeführt werden, um diese Behandlungsmöglichkeit frühzeitig zu prüfen.

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 Tumorwachstum und aktivieren die körpereigene Abwehr.

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

- Trastuzumab und Pertuzumab 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 wenige Nebenwirkungen. Sie verstärken sehr effektiv die Wirkung einer Chemotherapie. Ist die Chemotherapie abgeschlossen, so kann die Anwendung dieser beiden Antikörper als Erhaltungstherapie über Jahre durchgeführt werden. Diese beiden Antikörper können heute entweder intravenös oder als subkutane Injektion angeboten werden. In einigen Fällen kann dies Antikörpertherapie auch mit einer antihormonellen Therapie kombiniert werden.

- T-DM1 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-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-positiven Brustkrebses eingesetzt, wenn Trastuzumab bzw. die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab nicht mehr wirkt (sog. Zweitlinientherapie).
- Tucatinib ist ein als Tablette verfügbarer „Tyrosinkinasehemmer“, der bei HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab nach Versagen mehrerer anti-HER2 Therapien eingesetzt werden kann. Die Kombination mit Tucatinib ist vor allem bei der Behandlung von Hirnmetastasen sehr vielversprechend.
- Lapatinib 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 und Pertuzumab gemeinsam in Kombination mit einer taxanhaltigen Chemotherapie eingesetzt werden (duale Blockade).
- Beim erneuten Fortschreiten der Erkrankung wird die Behandlung mit T-DM1 empfohlen (Zweitlinientherapie).
- Bei einem erneuten Progress kann die Kombination aus Tucatinib mit Capecitabin und Trastuzumab verwendet werden.
- 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-DM1 bisher noch nicht zum Einsatz gekommen sein, so kann es auch nach mehrfacher Vorbehandlung (s. o.) eingesetzt werden, da es auch dann eine gute Wirkung zeigt.
- Bei ausgedehnt vorbehandelten Patientinnen kann zukünftig (sobald in Deutschland zugelassen und verfügbar) der Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan eine weitere Behandlungsoption sein.
- Behandlung von Patientinnen mit Hirnmetastasen beim HER2-positiven metastasierten Brustkrebs
 - Der Einsatz des Drug-Konjugats T-DM1 kann zur Therapie von Hirnmetastasen eingesetzt werden. Erfolgversprechend ist auch der Einsatz von Tucatinib mit Capecitabin und Trastuzumab. 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.

HER2-negative Karzinome

- Bevacizumab ist ebenfalls ein Antikörper. Er hemmt die Bildung von Gefäßen. In Kombination mit einem Zytostatikum wurde eine raschere Linderung der Beschwerden, aber bisher im Rahmen von klinischen Studien 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 geringer.

Immuntherapien bei triple-negativen Mammakarzinomen

Eine neue und vielversprechende Therapieoption ist die Immuntherapie mit sogenannten „Checkpoint-Inhibitoren“. 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. Der Tumor sollte zudem eine bestimmte Eigenschaft (PD-L1-Positivität) aufweisen. Entgegen der landläufigen Meinung hemmt hier die Chemotherapie das Immunsystem nicht, sondern stimuliert dieses und optimiert die Wirksamkeit der Immuntherapie. Vielversprechende Daten zeigen sich zum Checkpointinhibitor Atezolizumab in Kombination mit der Chemotherapie nab-Paclitaxel sowie zu Pembrolizumab in Kombination

mit einer Chemotherapie (entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin) bei Patientinnen mit einem in der metastasierten Situation nicht vorbehandelten triple-negativen Tumor, der PD-L1 positiv ist.

Knochenmetastasen

- Denosumab und Bisphosphonate unterdrücken das Wachstum von Knochenmetastasen. Daher kann es beim Vorliegen von Knochenmetastasen zusammen mit nahezu allen anderen Therapiemöglichkeiten beim metastasierten Brustkrebs eingesetzt werden. Vor dem Einsatz dieser Substanzen sollte unbedingt eine zahnärztliche Kontrolle und bei Bedarf eine Behandlung erfolgen, da bei dieser Therapie Kiefernekrosen auftreten können. Auch vor geplanten größeren zahnärztlichen Eingriffen sind diese Medikamente für eine längere Zeit vor und nach dem Eingriff abzusetzen. Das sollte unbedingt mit dem Zahnarzt abgesprochen werden.

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.

Osteonkologie und Knochengesundheit

Unter Osteonkologie wird die Behandlung von Knochenmetastasen verstanden. Im Gegensatz dazu beinhaltet das Thema Knochengesundheit die Vermeidung/Behandlung einer durch die Tumorthherapie bedingten Osteoporose („Knochenbrüchigkeit“, „Knochenschwund“) oder Osteopenie (verminderte Knochendichte, „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 Knochenschutzpräparaten 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
- Denosumab 120 mg s. c. alle 4 Wochen

Vor dem Einsatz von Bisphosphonaten 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. Nach Ende der Behandlung mit Denosumab sollten Bisphosphonate kurzzeitig eingesetzt werden.

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 von Knochenschmerzen
 - Zerstörung von Tumorzellen

- Rekalzifizierung des Knochens (d. h. Erhöhung des Kalziumgehaltes und damit Stabilisierung des Knochens)
- Verbesserung von Funktionalität und Beweglichkeit
- Vermeidung von Knochenbrüchen
- Stabilisierung nach Operation eines Knochenbruchs

Operation

- Zur Behandlung von durch Metastasen bedingten 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 Rückenmarksquetschung (spinales Kompressionssyndrom) eingesetzt, um eine Querschnittlähmung zu verringern oder zu vermeiden.

Knochengesundheit

- Osteoporose kann durch eine Tumorthherapie als Folge der Östrogenunterdrückung (d. h. Abschwächung der Wirkung des Sexualhormons Östrogen) im Rahmen einer Chemo- oder antihormonellen Therapie entstehen.
- Auch eine Osteoporose kann zu Knochenbrüchen, Schmerzen und Verformung 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 knochengesunde 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 aufgrund der niedrigen Dosierung 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., alle 3 Monate
- Zoledronat 5 mg i. v., jährlich
- Denosumab 60 mg s. c., alle 6 Monate

Vermeidung von Metastasen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Knochenschutzpräparaten in der adjuvanten (postoperativen) Phase zu einer Senkung des Metastasenrisikos 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. Die Krankenkasse bezahlt diese prophylaktische Therapie meistens nicht.

Folgende Dosierungen können in der adjuvanten Situation zur Senkung des Metastasenrisikos beispielsweise angewendet werden:

- Clodronat oral (1600 oder 1040 mg täglich)
- Zoledronat 4 mg i. v., alle 6 Monate
- Ibandronat 50 mg oral täglich

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, nachdem die medikamentöse Therapie Wirkung gezeigt hat.
- Eine Operation an oder die 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 Absiedelungen 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 (bösaertiger) Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Rippenfellraum)

- 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, daher ist eine kontinuierliche Ableitung mit anschließender Verklebung zu bevorzugen.
- 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 mit einem einpflanzbaren Kathetersystem und einer 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 videoassistierte 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 niedrigdosierte Gaben werden bevorzugt. Bei hormonempfindlichen Tochtergeschwülsten kann eine Antihormon-basierte Therapie (d. h. Kombination antihormoneller und zielgerichteter Medikamente) erwogen werden.
- Bei Fernabsiedelungen, die Beschwerden aufgrund von örtlich begrenztem Wachstum bereiten, ist die Möglichkeit einer streng eingegrenzten örtlichen Bestrahlung zu prüfen.

Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Gehirn, Rückenmark)

Hirnmetastasen

- Das zentrale Nervensystem kann durch Absiedelungen von Tumorzellen entweder im Gehirn (Hirnmetastasen) oder in den Hirnhäuten (Leptomeningiosis carcinomatosa) befallen werden. Die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei Brustkrebs hat in den letzten Jahren zugenommen, vermutlich weil sich die Behandlungsmöglichkeiten anderer Metastasen verbessert haben.

Hirnmetastasen: Bestrahlung und Operation

- Standardtherapie ist die Bestrahlung.
- Bei einzelnen oder wenigen Herden sollte eine gezielte Bestrahlung dieser Herde (stereotaktische Bestrahlung) erfolgen. Vorteil dieser Hochpräzisionstechnik ist die niedrigere Nebenwirkungsrate sowie die geringere Behandlungshäufigkeit (eine oder wenige Sitzungen).
- Die gezielte Bestrahlung kann mit einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden.
- 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.
- Die Wahrscheinlichkeit neuer Metastasen im ZNS kann nach einer gezielten Bestrahlung und auch nach einer Operation durch eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung reduziert werden. Eine Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zu einer gezielten Bestrahlung verursacht jedoch mehr Nebenwirkungen und führt zu keiner Überlebensverlängerung.

- 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.
- Eine anschließende medikamentöse Therapie kann 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 erwogen werden. Bei HER2-positiver Erkrankung gibt es unerschiedliche Möglichkeiten einer zielgerichteten anti-HER2 Therapie (zumeist in Verbindung mit einer Chemotherapie), die eingesetzt werden können.

Leptomeningeosis carcinomatosa

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

- Der Einsatz einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie kann auch beim Befall der Hirnhäute durchgeführt werden.
- Aufgrund des zumeist verstreuten Ausbreitungsmusters entlang der Hirnhäute im Wirbelsäulenbereich kann ein Chemotherapeutikum innerhalb des Rückenmarkkanals (intrathekal) verabreicht werden.
- 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, körperliche Aktivität 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 Substanzen bzw. durchgeführten Maßnahmen, auch solchen aus dem naturheilkundlichen oder komplementärmedizinischen Bereich; besprechen Sie daher solche Substanzen bzw. Maßnahmen mit Ihrer/m Ärztin/Arzt.

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 (evidenzbasierte)

Therapie verschlechtert die Prognose und vermindert die Heilungschancen. Der Einsatz diagnostischer Verfahren im Zusammenhang mit komplementären und alternativen Therapiekonzepten ohne Evidenz (z. B. Irisdiagnostik) kann nicht empfohlen werden.

Folgende Zusatztherapien/-maßnahmen haben für Patientinnen in jedem Fall Vorteile gezeigt und werden deshalb ohne Einschränkungen empfohlen:

■ körperliches Training/Sport

Mindestens 3-mal pro Woche moderates Ausdauertraining in Kombination mit kräftigendem Gerätetraining 2-mal pro Woche verbessert die Lebensqualität, die Herz-Kreislauf-Funktionen, die körperliche Leistungsfähigkeit und verringert allgemeine Erschöpfungssymptome (Fatigue). Grundsätzlich ist körperliches Training mit Ausnahme weniger Gegenanzeigen (Kontraindikationen) in jeder Behandlungsphase möglich, auch während der Chemotherapie. Die Nebenwirkungen der Therapie werden durch Bewegung und Sport nachweisbar vermindert. 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.

■ Akupunktur oder Elektroakupunktur sollte bei folgenden Beschwerden unterstüt-

zend in Erwägung gezogen werden:

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

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

- Zuführen von Mineralien und Spurenelementen und nicht hochdosierten Vitaminpräparaten ohne einen nachgewiesenermaßen bestehenden Mangelzustand
- Gabe von Extrakten aus der Traubensilberkerze und der Mistel
- Einnahme von Thymuspeptiden (verringern möglicherweise das Risiko schwerer Infektionen)
- Curcumin kann evtl. die Reaktion der Haut auf Strahlentherapie vermindern, ebenso die lokale Anwendung von Silymarin (Silybin, Mariendisteleextrakt)
- Ingwer kann in die Wirkung von Medikamenten gegen Übelkeit und Erbrechen verstärken.
- Kurzzeitfasten kann möglicherweise die Lebensqualität verbessern und Fatigue vermindern.
- Homöopathische Mittel können gegen Nebenwirkungen der Therapie eingesetzt werden, z. B. auf die Haut aufgetragenes Calendula kann möglicherweise die Hautbelastungen durch die Strahlentherapie verringern.
- Massage hilft eventuell gegen Fatigue, Angst, Schmerzen und Übelkeit.

- Eine transkutane elektrische Nervenstimulation kann möglicherweise gegen durch Krebs ausgelöste Schmerzen hilfreich sein.
- Hydrotherapie kann eventuell bei Hauttrockenheit, Hautverhärtung und Nagelveränderungen helfen.
- Akupunktur kann manchmal hilfreich sein bei
 - Kognitiver Dysfunktion (Leitungseinschränkungen des Denkens)
 - Hitzewallungen
 - Therapie Chemotherapie-bedingter Nervenschmerzen
 - chronischem Lymphödem

Folgende Zusatztherapien/-maßnahmen 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.
- Chinesische Kräutermedizin zur Behandlung Chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen hat keine nachweisbaren Effekte gezeigt.
- 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 sojahaltigen Nahrungsmitteln erscheint unbedenklich; Vermeidung von Isoflavon-Konzentraten mit mehr als 100 mg pro Tag
- Sauerstoff- und Ozon-Therapie
- Johanniskraut unter antihormoneller oder Chemo-/Antikörpertherapie (Arzneimittelwechselwirkungen!)

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
- Schlafstörungen
- trockene Scheide
- Stimmungsschwankungen

Diese Probleme werden vor allem durch den Hormontzug verursacht oder verstärkt, der durch die antihormonelle Therapie oder auch durch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie entsteht.

Eine Hormonersatztherapie ist nach einer Brustkrebserkrankung nicht empfohlen. 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. Empfohlen werden Venlafaxin oder – unter Tamoxifen – Gabapentin. Melatonin kann die Schlafqualität verbessern. Gelenkschmerzen bei Therapie mit Aromatasehemmern sprechen häufig gut auf Duloxetin an. Bei anderen Substanzen, wie Oxybutynin oder Pregabalin müssen im Einzelfall Wirkung und mögliche Nebenwirkung sorgfältig abgewogen werden.

- Hilfreich ist häufig 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 oder Elektroakupunktur verbessern v.a. die durch Aromatasehemmer ausgelösten Gelenkbeschwerden. Ob sie auch gegen Hitzewallungen, Depressionen und Angst bzw. Schlafstörungen wirken ist unklar. Ein Versuch kann sich aber lohnen.
- Bei Trockenheit in der Scheide und Beschwerden beim Geschlechtsverkehr sollen in erster Linie hormonfreie Feuchtigkeitsgele oder Gleitmittel verwendet werden, die die Beschwerden häufig lindern oder beseitigen. Zusätzliche Entspannungsübungen helfen nachweislich. Bei Fortbestehen der Beschwerden können auch ultraniedrig dosierte Östriol-Milchsäure-Präparate (E3) lokal in der Scheide verwendet werden. In Einzelfällen kann auch eine spezielle Laserbehandlung Linderung verschaffen.
- Die Wirkung pflanzlicher Medikamente ist nicht gesichert. Soja-Isoflavonoide können bei Schlafstörungen und lokal gegen Scheidentrockenheit eingenommen werden. Rotklee-Isoflavonoide wirken möglicherweise bei Hitzewallungen und Schlafstörungen. Rotklee und Soja-Produkte können durch ihre hormonähnliche Wirkung die Wirksamkeit der antihormonellen Therapie herabsetzen. Eine negative Wirkung ist nicht auszuschließen. Bei Johanniskrautprodukten muss berücksichtigt werden, dass sie durch Aktivierung von körpereigenen Stoffwechselprozessen die Wirkung von endokrinen Therapien, Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapie beeinträchtigen können.
- Eine Mischung von Bromelain, Papain, Selen und Lektin scheint die durch Aromatasehemmer bedingten Gelenkbeschwerden lindern zu können.

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-Agonisten) können die Frauen in die Wechseljahre versetzt werden. Beginnt diese Behandlung ca. 1–2 Wochen vor der Chemotherapie kann die Funktion der Eierstöcke vor einer Schädigung durch die Chemotherapie geschützt werden.

Weitere Möglichkeiten zum Erhalt oder zur Überprüfung der Fruchtbarkeit bietet z. B. <https://fertiprotekt.com>. Während der Therapien sollten die Frauen auf keinen Fall schwanger werden. Bei Brustkrebs sind die Pille oder Hormonspirale nicht erlaubt, wobei es zulässig erscheint, eine bereits liegende Hormonspirale für die Dauer der Therapie zu belassen. Alle anderen Methoden der Verhütung sind zugelassen, bedürfen aber einer großen Sorgfalt bei der Anwendung. Bei abgeschlossener Familienplanung ist die Sterilisation zu erwägen.

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

Gesundheitskompetenz und Kommunikation

Die (Be-)Handlungsmöglichkeiten für Ratsuchende in der Krebsprävention und PatientInnen in der Krebstherapie nehmen stetig zu. Durch den Wandel im Gesundheitssystem wurde das Selbstbestimmungsrecht der Ratsuchenden und PatientInnen gestärkt und die informierte und gemeinsame Entscheidung von PatientInnen und ÄrztInnen gesetzlich verankert (Patientenrechtegesetz, Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung, Gendiagnostikgesetz, Präventionsgesetz, Leitlinien). ÄrztInnen sollen Entscheidungen über Präventions- und Behandlungskonzepte zusammen mit den Betroffenen und nicht alleine treffen. ÄrztInnen sollen Ratsuchende und PatientInnen als „Experten in eigener Sache“ in den Prozess der Verhütung von Krebserkrankungen und deren Behandlung so gut wie möglich einbinden und sie auf dem Weg zu eigenverantworteten Entscheidungen begleiten. ÄrztInnen sollen also nicht alleine, ohne die Ratsuchenden und PatientInnen entscheiden. An alle Akteure, Ratsuchende/PatientInnen und ÄrztInnen werden damit neue Anforderungen gestellt. Im Mittelpunkt stehen dabei die Verbesserung der Gesundheitskompetenz und die informierte und gemeinsame Entscheidungsfindung, die u. a. von einer gelungenen Arzt-Patienten-Kommunikation abhängt.

Gesundheitskompetenz

Nie zuvor standen so viele Informationen über mögliche Präventions-, Diagnose- und Therapieangebote zur Verfügung wie heutzutage. Allerdings garantiert die Medienpräsenz von Fachinhalten und -begriffen kein Wissen auf Seiten von Ratsuchenden und PatientInnen. Für viele Menschen ist es schwierig, eine eigene Gesundheitskompetenz zu entwickeln und aus der Fülle der Gesundheitsinformationen die für sie wichtigen herauszufinden, sie zu bewerten und richtige Entscheidungen für ein gesundes Leben

bzw. zur Krankheitsbewältigung zu treffen. Zahlreiche Initiativen und Angebote sind in der Folge zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz ins Leben gerufen worden (z. B. Allianz für Gesundheitskompetenz, Nationaler Aktionsplan Gesundheitskompetenz). Sie alle stellen die besondere Form des Arzt-Patienten-Verhältnisses in den Mittelpunkt und legen eine übergeordnete Werterhaltung zugrunde: Respekt vor dem Selbstbestimmungsrecht des Menschen, Nicht-Schaden-Prinzip, Fürsorge und Gleichheit.

Menschen mit eingeschränkter Gesundheitskompetenz können z. B. folgende Schwierigkeiten haben:

- Packungsbeilagen von Arzneimitteln zu verstehen und zu bewerten
- Unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten zu beurteilen
- Gesundheitsinformationen zu verstehen, was dazu führt, dass sie häufiger im Krankenhaus behandelt werden und den ärztlichen Notdienst in Anspruch nehmen

Ziele der Stärkung der Gesundheitskompetenz sind u. a.:

- Ratsuchende und PatientInnen stärker in gesundheitliche Vorsorge, ärztliche Diagnostik und Therapie einbinden
- Informierte PatientInnen in gemeinsame Entscheidungsfindung (partizipative Entscheidung) einbinden
- Selbstbestimmung der Ratsuchenden/PatientInnen stärken
- Menschlichkeit, Zuwendung, Einfühlungsvermögen fließen in eine verständliche Kommunikation ein
- Der Gesundheitszustand der gesamten Bevölkerung kann verbessert werden
- Die Lebensqualität der einzelnen wird gesteigert

Kommunikation

Eine gelungene Kommunikation zwischen PatientInnen und ihren ÄrztInnen spielt eine entscheidende Rolle in der Prävention und Behandlung. Eine gute Kommunikationsfä-

higkeit stellt eine ärztliche Kernkompetenz und die Grundlage für eine vertrauensvolle Arzt-PatientInnen Beziehung dar. Diese wiederum hat einen wichtigen Einfluss auf das Krankheitsverständnis, die Kooperation bei Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation und damit auf den Behandlungserfolg. Im Gegensatz dazu kann misslungene Kommunikation nicht selten Ursache eines gestörten Vertrauensverhältnisses sein, zur Anforderung unnötiger Untersuchungen oder fehlerhaften Diagnosen führen und mangelhafte Therapietreue nach sich ziehen. Die „sprechende Medizin“ bekommt daher zunehmend einen höheren Stellenwert im Gesundheitswesen (Vergütung) und wird im Rahmen von Aus-, Weiter- und Fortbildungsprogrammen für alle im Gesundheitswesen Tätigen (z. B. Ärzte, Pflegekräfte) über die Sektoren (z. B. Krankenhaus, Ambulanz) hinweg angeboten.

Mögliche Probleme im Gespräch zwischen ÄrztInnen und PatientInnen sind u. a.:

- zu wenig Zeit für das gemeinsame Gespräch, wodurch wichtige Informationen verloren gehen können
- unverständliche Informationen (z. B. Fachausdrücke, Informationsgefälle, interkulturelle Unterschiede), wodurch PatientInnen nicht verstehen, was ÄrztInnen ihnen mitteilen und was sie tun sollen
- unterschiedliche Schwerpunkte im Gespräch von ÄrztInnen (z. B. Diagnose, Behandlung, Prognose) und PatientInnen (z. B. Sorge, Lebensqualität, Zukunftsangst)

Grundlagen eines gelungenen Arzt-Patienten-Gesprächs sind u. a.:

- Verständliche Informationsvermittlung (z. B. keine Fremdwörter, Anpassung an soziokulturelle Unterschiede)
- Gesundheitsinformationen umfassend, unabhängig und wissenschaftlich begründet geben
- Aktives und empathisches Zuhören in einer grundsätzlich positiven und wertschätzenden Gesprächsatmosphäre (z. B. Emotionen zulassen und aufnehmen)

- Weitere essentielle Aspekte im Gespräch: Selbstreflexion, Offenheit, Geduld, Nachfragen, Wiederholen, Visualisieren, Feedback geben, Echtheit
- Unterstützung für die Gesprächsführung: z. B. Entscheidungshilfen, Patienteninformationen, -leitlinien
- Vor- und Nachteile ausführlich erläutern
- Risiken und Nebenwirkungen umfassend erklären
- Alternative Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden darstellen
- Gegensätzliche Meinung der PatientInnen akzeptieren, wenn die entscheidungsrelevanten Informationen ausgetauscht wurden
- Nachfragen, ob PatientInnen die Informationen wirklich verstanden haben
- Zusammenfassung der Gesprächsinhalte und Festlegung des weiteren Vorgehens (z. B. Termine)
- Weitere Hilfsangebote: z. B. Zweitmeinung, Selbsthilfe

Folgendes können Patientinnen und Patienten zu einem gelungenen Arztgespräch beitragen:

Vorbereitung auf das Gespräch:

- Schreiben Sie sich vor dem Gespräch Informationen (z. B. Symptome, Nebenwirkungen) und Fragen auf, die für Sie wichtig sind.
- Nehmen Sie, wenn Sie dies möchten, eine Begleitperson (z. B. Angehörige, Freunde) zum Gespräch mit.
- Notieren Sie während des Gespräches für Sie wichtige Informationen oder bitten Sie Ihre Begleitperson, dies zu tun.
- Signalisieren Sie, dass Sie trotz bzw. wegen der Wichtigkeit des Gespräches Wert auf ein angemessenes Zeitfenster/angemessene Umgebung legen (kein Gespräch „zwischen Tür und Angel“).

Im Gespräch:

- Fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben und lassen Sie sich Fremdwörter bei Bedarf erläutern.
- Wenn Ihnen bildliche Darstellungen von Diagnose-/Behandlungsabläufen zum Verständnis helfen, bitten Sie Ihre ÄrztIn darum.
- Sprechen Sie neben Ihren körperlichen Beschwerden auch seelische und psychische Faktoren (z. B. Ängste, Sorgen, Gefühle) an.
- Um ein umfassendes Verständnis zu bekommen, sollten Sie nicht nur evt. Fragen zur Standardbehandlung stellen, sondern auch zu deren Nutzen, Schaden, Risiken, Nebenwirkungen und Alternativbehandlungen.
- Sprechen Sie offen darüber, wenn Sie Bedenken gegenüber Angeboten zu Prävention, Diagnostik oder Therapie haben oder diese ablehnen.
- Sprechen Sie über Ihre Werte (Lebenssituation, soziale Kontakte, Zukunftspläne). Fragen Sie nach Möglichkeiten, wo Sie eine Zweitmeinung einholen können.
- Fassen Sie die für Sie wichtigen Punkte am Ende des Gespräches nochmals zusammen oder bitten Sie Ihre ÄrztIn darum.
- Wenn Sie Bedenkzeit vor einer Maßnahme benötigen, sprechen Sie dies an.
- Fragen Sie nach Informationsmaterial, Adressen zu Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen etc.

Partizipative Entscheidungsfindung

Die gelungene Kommunikation und der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung ist ein wichtiger Grundstein für die Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen (Partizipative Entscheidungsfindung, engl. Shared decision making). Präventionsangebote und Behandlungswege offen zu besprechen und gemeinsam und gleichberechtigt mit der ÄrztIn zu entscheiden, führt nachweislich zu verbesserten Behandlungsergebnissen. Vielfach wird dabei von Entscheidung „auf Augenhöhe“

gesprächen. Allerdings sollte damit nicht gemeint sein, dass die PatientInnen/Ratsuchende so kompetent wie die ÄrztInnen sein sollen, sondern es ist die inhaltliche Augenhöhe gemeint: die ÄrztInnen bleibt die medizinische Expertin, die PatientInnen haben alle Informationen erhalten und können ihre Werte, Lebenssituation und Wünsche in die Entscheidung einfließen lassen. Zentraler Bestandteil im Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung ist die Entscheidungshilfe.

Grundsätze der Partizipative Entscheidungsfindung (shared decision making) sind u. a.:

- PatientInnen werden in Entscheidungen zu ihrer Gesundheit eingebunden
- PatientInnen und ÄrztInnen interagieren gleichberechtigt
- PatientInnen/Ratsuchende erklären ihre Anliegen offen und erklären ihre Präferenzen
- auf Basis geteilter Informationen kommen ÄrztInnen und PatientInnen zu einer gemeinsamen Entscheidung
- die Beteiligung der PatientInnen erhöht deren Wissen zu ihrer Gesundheits- oder Krankheitssituation, sie erhalten realistischere Einschätzungen zum Behandlungsverlauf, ihre Therapietreue steigt an und die Arzt-Patienten-Kommunikation wird verbessert

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

| | |
|------------------|---|
| T | 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) |
| | |
| N | 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 |

| | | |
|----------|---|---|
| M | Beurteilung der Fernmetastasen (meist Leber, Lunge, Knochen, Hirn) | |
| | MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| | M0 | keine Fernmetastasen |
| | M1 | Fernmetastasen vorhanden |
| | | |
| G | 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 |
| | | |
| L | Beurteilung der Lymphbahnen um den Tumor herum | |
| | L0 | Lymphbahnen ohne Krebszellen |
| | L1 | Lymphbahnen mit Krebszellen |
| | | |
| V | Beurteilung der Gefäße um den Tumor herum | |
| | V0 | Gefäße ohne Krebszellen |
| | V1 | Gefäße mit Krebszellen |
| | | |
| R | Beurteilung der Resektionsränder (Schnittländer) um den Tumor herum | |
| | R0 | Schnittländer ohne Tumorzellen |
| | R1 | Schnittländer von Tumorzellen infiltriert |

Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus beschreibt den Anteil an Zellen, die Bindungsstellen (Rezeptoren) für die weiblichen Hormone (Östrogene, Progesterone) aufweisen. Diese 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 Tumorfriechgewebe 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 2021

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Frankfurt

Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut

Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim

Prof. Dr. Nina Ditsch, Augsburg

Prof. Dr. Eva Fallenberg, München

Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen

Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf

Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Prof. Dr. Nadia Harbeck, München

Prof. Dr. Jens Huober, Ulm

Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach

Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm

Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke, Berlin

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Dr. David Krug, Kiel

Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen

Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen

Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Michael Lux, Paderborn

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg

Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Bayreuth

Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach

PD Dr. Kerstin Rhiem, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck

Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

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. Isabell Witzel, Hamburg

Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg

Senior Members

Dr. Klaus E. Brunnert, Osnabrück

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

PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg

Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring, Bonn

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg

Dr. Björn-Wieland Lisboa, Düsseldorf

Dr. Mahdi Rezai, Düsseldorf

Prof. Dr. Anton Johann Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Katharina Schmutzler, Köln

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

Dieser Ratgeber wird Ihnen von
Brustkrebs Deutschland e.V.
zur Verfügung gestellt



www.brustkrebsdeutschland.de