



BRUSTKREBS

Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2022

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 2022

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

Eisai GmbH
Brustkrebs Deutschland e.V.

Brustkrebs

Patientenratgeber zu den
AGO-Empfehlungen 2022

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

© 2022 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	51
Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs vor der Operation (primäre/neoadjuvante Therapie)	56
Strahlentherapie (Radiotherapie).	61
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement	68
Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen.	82
Brustkrebsnachsorge.	87
Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv)	90

Hormontherapie-basierte Behandlung der fortgeschrittenen/ metastasierten Brustkrebserkrankung	93
Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung mit Hilfe der Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen	98
Osteonkologie und Knochengesundheit.	107
Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten	111
Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Gehirn, Rückenmark)	115
Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen	117
Gynäkologische Probleme.	122
Gesundheitskompetenz und Kommunikation	125
Wörterbuch.	131
Was bedeutet die Tumorklassifikation?	136
Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2022	140
Senior Members	141
Kontakt.	142

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 2022) 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.
- Eine Vielzahl weiterer genetischer Veränderungen kann rund 50% der familiär gehäuft auftretenden Krebserkrankungen erklären, jedoch ist ein Teil des familiären Risikos bisher nicht geklärt.
- Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es weitere Risikogene und Genvarianten gibt, wobei Mutationen in diesen Genen überwiegend 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. Auch Niedrigrisikovarianten spielen zunehmend eine Rolle für das individuelle Krebsrisiko. Einzeln erhöhen sie ein Erkrankungsrisiko nur unwesentlich, in ihrer Gesamtheit (Polygener Risiko Score) können sie das Brustkrebsrisiko jedoch erhöhen oder auch reduzieren. Ebenso können neuerdings auch nicht-genetische Risikofaktoren (z.B. Lebensstil) in die individuelle Risikokalkulation eingebunden werden.

Folgende familiäre Risikosituationen können auf eine erbliche Belastung hinweisen und sind in die Kriterien für eine Zertifizierung aufgenommen worden: (<https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung->

familiaeres-mammakarzinom/checkliste_erbliche_belastung_brust_gyn-210212 online tool provided by the GC-HBOC, <https://familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/informationen/downloads/>

Wer sollte das Angebot für eine genetische Testung erhalten?

Es sollten Frauen ein Angebot erhalten, deren Familienanamnese die folgenden Kriterien erfüllen:

- mindestens 3 Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter*
- mindestens 2 Frauen mit Brustkrebs, eine davon im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag)*
- mindestens eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs*
- mindestens eine Frau mit Brustkrebs und Eierstockkrebs*
- mindestens 2 Frauen mit Eierstockkrebs*
- mindestens eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs und erster Erkrankung im Alter vor dem 51. Geburtstag
- mindestens eine Frau mit Brustkrebs im Alter vor dem 36. Geburtstag*
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinom und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs*
- eigene Brustkrebserkrankung**,*** vor dem 60. Geburtstag, die triple-negativ ist (Fehlen der beiden Hormonrezeptoren und des HER2-Rezeptors)
- eigene Eierstockkrebserkrankung**,*** vor dem 80. Geburtstag
- 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,

* In einer Linie einer Familie.

** Ohne weitere Erkrankte an Brust- und/oder Eierstockkrebs in der Familie.

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

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.

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. In der Beratung von Mutationsträgerinnen stehen die Risiken im Vordergrund, die in den kommenden 10 Lebensjahren zu erwarten sind.

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

*Altersangabe für gesunde Mutationsträgerinnen, Nachsorge beginnt ggf. früher ab Diagnose

Wird in der genetischen Untersuchung keine Mutation festgestellt, kann aber dennoch aufgrund der familiären Erkrankungsfälle eine statistisch erhöhtes Krebsrisiko vorliegen. Dann kommt derzeit ein weniger intensives Programm zum Einsatz mit Beginn der Untersuchungen ab dem 30. Lebensjahr bzw. ab der Brustkrebsdiagnose. 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 (z.B. *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*) wird ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungs- bzw. Nachsorgeprogramm angeboten. Dieses beginnt ab dem 30. Lebensjahr bzw. ab der Brustkrebsdiagnose und beinhaltet jährliche Sonographien und MRT-Untersuchungen.

Für *BRCA*-Mutationsträgerinnen kommt gegebenenfalls auch eine prophylaktische Entfernung des gesunden Brustdrüsenorgans 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 (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*) 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, gesunden Brust kann das Risiko für eine weitere Erkrankung der gegenseitigen Brust bei *BRCA1* und *BRCA2* Mutationsträgerinnen senken und das Überleben verbessern. Für die Beratung ist es wichtig, die konkurrierenden Risiken (z.B. Prognose der Brustkrebserkrankung) zu berücksichtigen. Bei einseitiger Erkrankung ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren wird eine prophylaktische, risikoreduzierende Operation der Gegenseite 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. Eine aktuelle Studie zeigt eine Wirksamkeit von Olaparib auch bei der Primärerkrankung an Brustkrebs bei Patientinnen mit einer nachgewiesenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Keimbahnmutation. Derzeit liegt noch keine Zulassung vor.

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 136). 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 136), 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 NO-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 (immunhistochemisch 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 Multigen signatures, 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

In seltenen Fällen kann sich bei der Diagnose dieser Veränderungen noch eine höhergradige Läsion verstecken, weshalb eine Operation dieser Läsionen in den meisten Fällen notwendig ist.

FEA (flache epitheliale Atypie)

- Tritt häufig mit Mikrokalk auf.
- Eine operative Entfernung ist notwendig. Wenn der Befund in der Vakuumbiopsie nur umschrieben, und der Kalk bei der Stanzbiopsie komplett entfernt wurde, kann jedoch auf eine Operation verzichtet werden.

- 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 bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und/oder geplanter Chemotherapie:

- Computertomografie von Lunge und Leber und Skelettszintigrafie der Knochen.

Brusterhaltung/Entfernung der Brustdrüsen

- Die brusterhaltende Operation gefolgt von der Bestrahlung der Brust (BET) stellt heute die Standardoperation dar und ist für das Überleben mindestens genau so sicher wie die Entfernung der gesamten Brust. Nicht tastbare Befunde werden vor der Operation markiert und können danach gezielt entfernt werden. Alternativ können Tumore, die sonografisch gut sichtbar sind, während der Operation auch mit Ultraschall aufgesucht und entfernt werden.

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

- bei komplettem tumorösen Befall des gesamten Drüsenkörpers oder Nachweis mehrerer Tumorherde in der Brust (= Multizentrität oder Multifokalität). In ausgewählten Fällen ist allerdings auch bei mehrherdigen Tumoren die Erhaltung der Brustdrüse möglich. Voraussetzung ist dafür, dass alle Herde im Gesunden entfernt wurden.
- wenn trotz mehrmaliger Nachresektionen der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte.
- bei entzündlichem Brustkrebs („inflammatorisches Mammakarzinom“) oder ausge dehntem 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 gesamten Brust.

Lymphknotenentfernung in der Achselhöhle (Axilla)

Die Wächter- oder auch Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (SLNE) ist heute die Methode der Wahl zur Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus bei invasivem Brustkrebs. Die SLNE sollte bei jeder Patientin mit klinisch unauffälligen Lymphknoten (d.h. kein verdächtiger Tastbefund und unauffälliger Ultraschall) 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 deutlich 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.

Bei „älteren“ Patientinnen mit kleinem (< 2 cm) und Hormonrezeptorpositivem Brustkrebsleiden kann in Einzelfällen auf jegliche Operation der Achselhöhle verzichtet werden.

Bei der brusterhaltenden Operation des DCIS (duktales Carcinoma in situ = Krebsvorstufe, nicht-invasiver Brustkrebs) ist die SLNE nicht sinnvoll. Wird allerdings eine Entfernung des gesamten Drüsenkörpers geplant, ist die Entfernung des Wächter-Lymphknotens 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 (Axilladissektion). Alternativ kann die Region der Achsel- und Schlüsselbein-Lymphknoten bestrahlt werden.
- Bei einem Befall eines oder mehrerer Wächterlymphknoten und geplanter Mastektomie sollte die komplette Axilladissektion erfolgen. In Einzelfällen kann bei einer Bestrahlung der Brustwand auf die Axilladissektion verzichtet werden oder alternativ eine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erwogen werden.

Die Entfernung von mehreren axillären Lymphknoten (Axilladissektion) ist erforderlich:

- bei auffälligen (Tastbefund, Ultraschall) Lymphknoten in der Axilla, deren Tumorbefall möglichst durch eine Punktion in örtlicher Betäubung gesichert wurde
- bei entzündlichem Brustkrebsleiden („inflammatorisches Karzinom“)

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

- 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 erst 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, so sollte in Abhängigkeit von der Größe der Tumorzellverbände (isolierte Tumorzellen, sogenannte Mikro- oder Makrometastasen) die weitere Therapie der Axilla bis hin zu einer kompletten Axilladissektion geplant 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 hauptsächlich 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. In vielen Fällen kann dabei auch die Brustwarze erhalten bleiben ohne die Gefahr eines Rezidivs zu erhöhen. 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 zurückbleibt, 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 ggf. weiterer sog. Hochrisikogene, 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 eine der Behandlungsgrundlagen 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 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 dem Ergebnis der Multigen-Analyse (sogenannte Genexpressionsprofile) aus dem Tumor (siehe Kapitel Prognosefaktoren).
- Die antihormonelle Therapie beginnt nach Abschluss der Chemotherapie und kann gleichzeitig zur Strahlentherapie oder danach verabreicht werden.

Hormonrezeptorstatus

Beim Hormonrezeptor 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 hormonrezeptorpositiv, 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 Östrogenrezeptor bei vorhandenem Progesteronrezeptor gilt der Tumor als hormonrezeptorpositiv, eine nochmalige Bestimmung beim Pathologen kann sinnvoll sein.

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_a).
- 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 gleichen bzw. anderen Brust Krebs entwickelt um etwa die Hälfte. Außerdem erhöht sie die Heilungsrate um mehr als 30 % relativ. 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 Line das zu erwartende Rückfallrisiko der Tumorerkrankung 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 diese zurückliegt.
- 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 (E2)).

Antihormonelle Therapie

Vor den Wechseljahren (prämenopausal)

- Standardmedikament der endokrinen Therapie in der Prämenopause bei niedrigem Risiko ist das Antiöstrogen Tamoxifen (20 mg pro Tag für 5 Jahre). Des Weiteren kann bei einem erhöhten Rückfallrisiko 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 bzw. nach der Menopause Aromatasehemmer 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 nach der 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 (post-menopausal), 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

Merke

Das Nebenwirkungsprofil sollte mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt besprochen werden. Vor und während der Therapie mit Aromatasehemmern wird die 2-jährliche Messung der Knochendichte durch eine radiologische Untersuchung (z. B. DXA-Scan) empfohlen.

Die Frage der Sequenz von adjuvanter Chemotherapie und endokriner Therapie ist nach wie vor klar geregelt: zunächst sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen gefolgt von der endokrinen Therapie. Allerdings hat sich diese Sequenz im Zeitalter der Antikörper-Drug Konjugate wie z. B. TDM1 leicht verändert, weil eine endokrine Therapie simultan mit der TDM 1 bzw. Anti-HER2-Therapie ohne Chemotherapie gegeben werden kann sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich der Nebenwirkungen. Bei prämenopausalen Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv oder eine Metastasierung hat die Suppression der Ovarialfunktion eine besondere Bedeutung. Die Metaanalyse der deutschen Studiengruppen AGO-B und GBG hat gezeigt, dass bei Patientinnen, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie weiterhin prämenopausale Hormonwerte aufweisen, Rezidive und Metastasen häufiger auftreten als bei Patientinnen, die nach der neoadjuvanten Chemotherapie postmenopausale Werte haben. Die Frage nach dem Kombinationspartner (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) für eine ovarielle Funktionsunterdrückung (Ovarian function suppression, OFS) bei prämenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in den ersten 5 Jahren nach Diagnose hat im Jahr 2022 durch 2 wesentliche Metaanalysen bei fast 10.000 Patientinnen mit einer sehr langen Nachbeobachtung eine neue Dynamik erfahren.

Ein Teil der Patientinnen hatte eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Voraussetzung war, dass alle Patientinnen prämenopausal waren. Tamoxifen schnitt bzgl der Rezidivrate mit 17,5% nach 10 Jahren schlechter ab als der Aromatasehemmer mit 14,7%. Der größte Vorteil war in den ersten 2–4 Jahren nach Diagnose zu verzeichnen. Die Fernmetastasenrate war mit 10,2% bei Aromatasehemmer-Therapie niedriger als mit 12,2% bei der Tamoxifen-Therapie. Die Brustkrebssterblichkeit war mit 6,8% nach Aromatasehemmer-Therapie und 7,2% nach Tamoxifen-Therapie nicht signifikant unterschiedlich. Den größten Nutzen von der Aromatasehemmer-Therapie hatten Patientinnen mit nicht befallenen Lymphknoten (9,3% vs. 11,7% Rückfälle) bzw. mit

1–3 befallenen Lymphknoten (17,1% vs. 21,9% Rückfälle). Die Knochenfrakturrate war nach Aromatasehemmer-Therapie mit 5% höher als mit Tamoxifen-Therapie mit 3,8%.

In der Metaanalyse der Studien SOFT und TEXT zeigte sich ein absoluter Vorteil von 1,8% bezüglich des rezidivfreien Überlebens und von 1% bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten des Aromatasehemmers. Bei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten, war das metastasenfrie Überleben nach 12 Jahren im Aromatasehemmerarm 97,7% und im Tamoxifenarm 95,9% (jeweils in Kombination mit der Ovarialfunktionssuppression). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied von 1,9% mit 97,1% im Aromatasehemmerarm verglichen mit 95,2% im Tamoxifenarm (auch jeweils mit Ovarialfunktionssuppression kombiniert). Das metastasenfrie Überleben nach 12 Jahren lag in der SOFT Studie bei Patientinnen mit einer vorangegangenen Chemotherapie bei 79,6% im Aromatasehemmerarm vs. 77,7% im Tamoxifenarm (absoluter Unterschied 2,6% zugunsten des Aromatasehemmers). Demgegenüber war im Gesamtüberleben kein Vorteil des Aromatasehemmers verglichen zu Tamoxifen (jeweils kombiniert mit Ovarialfunktionssuppression) zu sehen. Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen in beiden Studien SOFT und TEXT war der absolute Unterschied für das metastasenfrie Überleben nach 12 Jahren **2,4% bzw. 1,9%** zugunsten des Aromatasehemmers. Für das Gesamtüberleben ergab sich in diesem Kollektiv ein absoluter Benefit von 2,6% in der TEXT-Studie, wohingegen in der SOFT-Studie ein geringgradig schlechteres Gesamtüberleben von 0,7% zu verzeichnen ist.

Fazit:

Die Kommission Mamma der AGO hat sich nach intensiver Diskussion dieser Daten entschlossen, diese wichtige therapeutische Entscheidung für prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wie folgt zu lösen: Tamoxifen wird empfohlen bei niedrigem Rezidivrisiko für die Dauer von 5 Jahren. Bei erhöhtem Rezidivrisiko empfiehlt die Kommission eine Ovarialfunktionssuppression

über 2–5 Jahren in Kombination mit Tamoxifen über 5 Jahre mit einem ++ und ebenso für die Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko die Kombination einer Ovarialfunktionssuppression in Kombination mit Aromatasehemmer für die Dauer von 5 Jahren ebenfalls mit ++. Voraussetzung ist immer, dass die Patientinnen mit einem Aromatasehemmer in der Prämenopause nur so lange therapiert werden dürfen, wie die Ovarialfunktionssuppression effektiv erfolgt (ein Aromatasehemmer allein in der Prämenopause ist nicht nur unwirksam, sondern hat sogar ungünstige Nebenwirkungen). Wesentlich bei der Therapieentscheidung ist das Gespräch zwischen Therapeut und Patientin insbesondere bezüglich der individuellen Risikosituation und der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Das Kapitel „adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen“ haben wir im Jahr 2022 um die adjuvante, endokrinbasierte Therapie erweitert. Neue Daten von gezielten Therapien bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom haben dazu geführt, dass wir die adjuvante endokrinbasierte Therapie mit CDK 4/6-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren im Jahr 2022 neu sortiert haben. Bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika, die analog sind zu der Monarch E-Studie, empfehlen wir Abemaciclib für 2 Jahre in Kombination mit einer endokrinen Therapie (siehe die entsprechenden Kapitel sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause). Bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Karzinom und erhöhtem Rückfallrisiko, bei denen eine Keimbahnmutation in den Genen BRCA 1 oder BRCA 2 nachgewiesen ist, empfehlen wir die einjährige Therapie mit Olaparib entsprechend den Olympiastudiendaten. Auf die Notwendigkeit der Testung auf diese Gene in der Keimbahn sei hiermit hingewiesen.

Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie

Eine adjuvante, „unterstützende“ Chemotherapie ist eine vorbeugende Behandlung nach der Operation. Bei Patientinnen mit Brustkrebs wird dieser Ausdruck meistens für Patientinnen verwendet, die wegen ihrer Primär-Erkrankung (erste Erkrankung) an der Brust operiert worden sind. 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 hormonrezeptor-negativem 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 (sequenziell) 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. Diese Therapie ist anthrazyklinfrei, was bei Sorge vor gewissen Nebenwirkungen eine Alternative darstellt. Neuerdings kann so eine anthrazyklinfreie Therapie auch bei triple-negativen Patientinnen gegeben werden, wenn eine Therapie mit anthrazyklinen nicht gegeben werden sollte. 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 anthrazyklinfreie 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 tripelnegative 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. Für Patientinnen mit einer Keimbahnmutation (im Blut nachweisbar) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 ist ebenfalls bei fehlendem kompletten Ansprechen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Therapie mit dem PARP Inhibitor zugelassen. Hierfür werden bei HER2-HR+ Karzinomen noch zusätzliche Kriterien für das Rückfallrisiko vor einer Behandlung überprüft.

Adjuvante Chemotherapie (ohne Anthrazykline bzw. Taxane)

- Der Stellenwert einiger Therapien ohne Standardmedikamente wie Anthrazykline und Taxane ist teilweise sehr gut untersucht, z. B. das oben bereits genannte TC-Schema oder ältere Schemata wie CMF oder FEC. Sollten Standard-Chemotherapie-Schemata nicht möglich sein, sind diese Schemata eine gute Option.

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 +/- Pertuzumab 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.
- Opararib: Dieser PARP Inhibitor ist postneoadjuvant für Patientinnen sinnvoll, die bei Tripel-Negativität keine komplette Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie erreicht haben. Bei Patientinnen mit HER2-HR+ Tumoren werden zusätzlich Kriterien für ein hohes Rückfallrisiko gefordert.
- 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 Zulassungsverfahren unterzogen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welches Medikament bei Ihnen eingesetzt wird. Original und Biosimilar sind ähnlich wirksam und haben auch ähnliche Nebenwirkungen.

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 Operation des Tumors durchgeführt. Dadurch sollen, wie bei der nachgeschalteten (adjuvanten) Therapie, gestreute Tumorzellen im gesamten Körper bekämpft werden. Zudem wird die Wirkung dieser Therapie auf den Brusttumor und die befallenen Lymphknoten gemessen.
- Eine deutliche Rückbildung des Tumors wird in 80–90 % aller Fälle erreicht; ein vollständiges Verschwinden der Tumorzellen im Bereich des Primärtumors und der Achsel-Lymphknoten („pathologische Komplettremission“, pCR) ist heutzutage in 60% aller Fälle zu erwarten. Die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens ist dabei von den Eigenschaften und vom Typ des Tumors abhängig; z. B. führt eine fehlende Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegativ) oder das Vorhandensein des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) mit der Verwendung einer Antikörpertherapie zu einem besseren Ansprechen (pCR-Rate bis zu 80%).

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 Achselhöhle zu zerstören. Durch die neoadjuvante Therapie kann die Brust häufiger erhalten werden und die Achselhöhlenlymphknoten können weniger ausgedehnt operiert werden.

- Um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie direkt beurteilen zu können und die Therapie ggfs. modifizieren zu können (siehe Absatz „Postneoadjuvante Therapie“).

Wem wird die neoadjuvante Durchführung der Chemotherapie empfohlen?

- Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Notwendigkeit der Chemotherapie sicher indiziert ist, d. h. dass die gleiche medikamentöse Therapie auch nach der Operation durchgeführt werden würde.

Nach neoadjuvanter/präoperativer Therapie kann durch eine Anpassung der postoperativen Therapie die Heilungsrate verbessert werden. Daher sollte eine Chemotherapie, sofern sie gebraucht wird, bevorzugt vor der Operation durchgeführt werden.

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 der Therapie muss die Dokumentation der Lage und Größe des Brusttumors (Ultraschall, Markierung der Tumorregion mittels Einlage eines Clips, gegebenenfalls Foto mit Anzeichen auf der Haut) erfolgen. Auch Tumor-befallene Achselhöhlenlymphknoten sollten vor der neoadjuvanten Chemotherapie markiert werden. Die Markierung ist notwendig, um die Tumorregion und die Achselhöhlenlymphknoten auch nach erfolgter Therapie und daraus resultierendem möglichem Verschwinden wiederzufinden.
3. Durchführung der Chemotherapie über mehrere Wochen in der Regel mit einem Anthrazyklin, Cyclophosphamid und einem Taxan und ggfs. Carboplatin.
 - Bei HER2-positiver Erkrankung sollte eine gleichzeitige Behandlung mit dem antiHER2-Antikörper Trastuzumab sowie bei höherem Risiko zusätzlich mit einem zweiten Antikörper, Pertuzumab, erfolgen.

- Bei Tumoren ohne HER2-Positivität und fehlender Hormonempfindlichkeit (triplenegative Tumoren) kann Carboplatin als Bestandteil der Chemotherapie (unabhängig von der Diagnose einer *BRCA1/2*-Mutation) hilfreich sein.
 - In diesem Jahr wird bei triplenegativen Patientinnen der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden können.
4. Planung der Operation nach der neoadjuvanten Chemotherapie und Verkleinerung des Tumors in den neuen Tumorgrenzen.
 5. Operation nach Normalisierung des Blutbildes und Rückbildung relevanter Nebenwirkungen möglichst innerhalb von 4–8 Wochen nach der letzten Chemotherapie. Eine Operation innerhalb der ersten 4 Wochen nach Chemotherapie ist nicht vorteilhaft.

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.
- Wenn noch mehrere Tumorherde in mehreren Anteilen der Brust nachweisbar sind.
- Wenn in der Mammographie noch verdächtige Mikroverkalkungen in mehreren Anteilen der Brust nachweisbar sind.
- Wenn eine Strahlentherapie der 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 evtl. auch beidseitige 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 Messung der Zellteilungsrate (mittels Ki-67 Bestimmung in einer Tumorprobe) 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 aus der Achselhöhle entfernten Lymphknoten durch den Pathologen 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. Zur Verfügung stehen klassische Chemotherapeutika und moderne zielgerichtete Substanzen:

- Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor 14 Gaben Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) alle 3 Wochen zu empfehlen.
- Eine weitere Option stellt der anti-HER2-Wirkstoff Neratinib (ein Tyrosinkinase-Inhibitor) beim hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven Brustkrebs dar, welches innerhalb eines Jahres nach der letzten Trastuzumab-Gabe gestartet werden muss und mit der antihormonellen Therapie zusammen gegeben wird. Die Einnahmedauer von Neratinib beträgt 1 Jahr.
- Wenn bereits bei Patientinnen mit triplenegativem Brustkrebs eine neoadjuvante Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab begonnen worden war, dann sollte die Behandlung unabhängig vom Ansprechen über insgesamt ein Jahr fortgeführt werden.

- Bei Patientinnen mit einem triplenegativen Brustkrebs 6-8 Zyklen Capecitabin
- Bei Patientinnen mit einem triplenegativen (Tumorgroße >2cm oder positive Achselhöhlenlymphknoten) oder hormonrezeptorpositiven Brustkrebs mit hohem Restrisiko für einen Erkrankungsrückfall und einer BRCA1/2 Mutation zukünftig 1 Jahr der PARP-Inhibitor Olaparib. Die Zulassung steht jedoch noch aus.
- Bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER-2 negativen Tumor und einem hohen Restrisiko für einen Erkrankungsrückfall zukünftig 2 Jahre mit dem CDK 4/6-Inhibitor Abemaciclib zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie.

Strahlentherapie (Radiotherapie)

Die Strahlentherapie ist neben der Operation und der medikamentösen Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie, Antikörpertherapie) eine der Grundsäulen der Therapie von 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 einer Metastasierung in Knochen, Gehirn 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 Erkrankungsstadien 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 Genexpressionsanalysen vorhersagen, weshalb deren Ergebnisse 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 Tumorexzision. 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 (Postmastektomie-Radiotherapie „PMRT“)

Eine adjuvante Strahlentherapie der Brustwand soll durchgeführt werden

- bei einer Tumorgöße 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 (v.a. wenn ein Lymphknotenbefall vorliegt) vor einer „neoadjuvanten“ (präoperativen) medikamentösen Therapie, unabhängig vom Ergebnis der Chemo- und operativen Therapie.
- bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko.

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

- Standardmäßig soll nach einer brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung der gesamten Brust erfolgen. Diese soll in 15–16 Behandlungssitzungen über 3–5 Wochen erfolgen (moderate Hypofraktionierung). Alternativ kann eine Behandlung mit 25–28 Sitzungen über 5–6 Wochen erfolgen (konventionelle Fraktionierung). Eine stark verkürzte Bestrahlung der ganzen Brust in 5 Sitzungen über eine oder 5 Wochen (Ultra-Hypofraktionierung) ist aktuell kein Standard, kann aber in Einzelfällen erwogen werden.
- Je nach Rückfallrisiko (insbesondere bei jüngeren Patientinnen, G3, Tumorgroße > 2 cm oder tripel negativer bzw. HER2-positiver Erkrankung) sollte eine zusätzliche Dosiserhöhung im Bereich des Tumorbetts (= Boost-Bestrahlung) erfolgen. Die Boost-Bestrahlung erfolgt in der Regel in 5–8 Sitzungen nach Abschluss der Ganzbrustbestrahlung. Alternativ ist eine Brachytherapie (Bestrahlung über dünne Katheter, die in die Brust eingelegt werden und über die eine radioaktive Quelle eingeführt wird) oder eine intraoperative Bestrahlung möglich. Bei konventionell fraktionierter Bestrahlung kann die Boost-Bestrahlung parallel zur Bestrahlung der gesamten Brust ohne Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit verabreicht werden (simultan integrierter Boost).
- 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.

Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie des Tumorbetts nach brusterhaltender Operation bei Frauen mit niedrigem Rückfallrisiko (Teilbrustbestrahlung)

- Bei der Teilbrustbestrahlung (= partial breast irradiation) 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 (s.o.) und eine Teilbrustbestrahlung von außen (perkutane Bestrahlung). Auch eine einmalige intraoperative Bestrahlung während der Entfernung des Brusttumors ist möglich, wobei dies nur für Patientinnen über 70 Jahren als Option gesehen wird.
- Wegen der Verkleinerung der Bestrahlungsfelder ist in der Regel eine Verkürzung der Behandlung möglich. Die Anzahl und Häufigkeit der Bestrahlungssitzungen sind von der gewählten Technik abhängig.

Strahlentherapie der Achselhöhle

Ein Lymphknotenbefall ist hier als das Vorliegen von Metastasen >2 mm (= Makrometastasen) zu verstehen.

Eine Strahlentherapie der Achselhöhle sollte in jedem Fall erfolgen

- 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 „ACOSOG Z0011-Kriterien“ nicht erfüllt sind (Tumorgöße höchstens 5 cm, keine tastbaren Lymphknoten, R0, höchstens zwei befallene Wächterlymphknoten, kein Tumorwachstum außerhalb der Lymphknotenkapsel, keine neoadjuvante Chemotherapie),

- bei kompletter Brustentfernung (Mastektomie) mit positivem Wächterlymphknoten ohne weitere Lymphknotenoperation.

Eine Strahlentherapie der Achselhöhle ist individuell für jeden Fall abzuwägen

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

Eine Strahlentherapie der Achselhöhle sollte nicht erfolgen

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

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

- Die Empfehlung zur Mitbestrahlung der örtlichen Lymphabflussregion 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.
- Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege neben dem Brustbein sollte nicht parallel zu einer Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab oder bei deutlichen Begleiterkrankungen im Bereich des Herzens erfolgen.

Eine Strahlentherapie der o.g. Lymphabflusswege sollte erfolgen

- bei klinisch nachgewiesenem Befall dieser Lymphknotenstationen
- bei 4 oder mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle
- bei 1–3 befallenen Lymphknoten bei Patientinnen vor den Wechseljahren und G2–3 oder Hormonrezeptor-Negativität,
- bei 1–3 befallenen Lymphknoten bei Patientinnen, bei denen der Tumor in der inneren Hälfte der Brust oder hinter der Brustwarze sitzt, mit G2–3 oder Hormonrezeptor-Negativität.

- bei Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms.
- bei Befall in der Tiefe der Achselhöhle (Level III), bezogen auf die Lymphabflusswege am Schlüsselbein

Eine Strahlentherapie der o.g. Lymphabflusswege kann erwogen werden

- bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind: vor Abschluss der Wechseljahre, Tumorsitz in der inneren Hälfte der Brust oder hinter der Brustwarze, G2-3 und Hormonrezeptor-Negativität.

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 (moderat 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.

- Olaparib wurde bislang ebenfalls erst nach Abschluss der Bestrahlung eingesetzt. Aufgrund des Wirkmechanismus gibt es Grund zur Annahme, dass bei gleichzeitiger Gabe vermehrte Nebenwirkungen auftreten könnten.

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	Herzerkrankung	Gefäßerkrankung	
Alkylantien													
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3	
Antimetabolite													
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2	
5-Fluorouracil	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3	
Capecitabin	4	3 (Li-pom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4	
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-	4	-	-	2	2	
Platin-Komplexe													
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4	
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-	
Anthrazykline/Anthrachinone													
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5	
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 Gebärmutter Schleimhaut, 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 Lungenentzündung, 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 Lungentzündung, 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 Lokalthérapien z. B. Menthol-haltige Salben oder Anti-depressiva-haltige Zubereitungen diskutiert.
 - Alternativ Akupunktur und auch medikamentöse Therapie mit leichten Antidepressiva (Duloxetin) oder je nach Symptomatik auch Schmerzmitteln (Opiate).

Neutropenie (Abfall der weißen Blutkörperchen)

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

- Neben dem Einsatz von Antibiotika kommen – insbesondere bei Chemotherapie-regimen, die mit einem erhöhten Risiko eines starken Abfalles der weißen Blutkörperchen verbunden sind – Medikamente zum Einsatz, welche die Ausschüttung von weißen Blutkörperchen aus dem Knochenmark beschleunigen (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren = G-CSF).
- Bei älteren Patientinnen, 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 Antibiotikaprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen am Kiefer empfohlen.

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

Diese Symptome können bei allen Therapien gegen Brustkrebs auftreten oder bei bestehenden Symptomen verstärkt werden.

- Als Ursache sollten zunächst organische Ursachen (Anämie, Tumorprogression, Nebenwirkungen oder Interaktionen von Medikamenten) ausgeschlossen werden.
- Studien belegen, dass sich diese Beschwerden, die die Lebensqualität unter der Behandlung beeinträchtigen, nach Beendigung der Behandlung im Verlauf bessern.
- Psychologische Unterstützung und insbesondere Verhaltenstherapie sind Maßnahmen, die unterstützend gegen diese Beschwerden eingesetzt werden können.
- Medikamentöse Therapien können vor allem gegen Depressionen oder Schlafstörungen mit Erfolg durchgeführt werden.

- Gegen Fatigue und Depressionen sind körperliche Bewegung und Training (Sport) zu empfehlen.

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 Wort Phyllon (Blatt) ab, aufgrund seines gelappten, histologischen Erscheinungsbildes.
 - Im Vordergrund steht die lokoregionäre Ausbreitung und weniger das Risiko einer potentiellen Metastasierung. Daher ist die primäre Operation mit ausreichend breitem, tumorfreien Sicherheitsrand wichtig, der nach aktuellen Veröffentlichungen mind. 1 mm betragen sollte. Eine zusätzliche Bestrahlung kann zur Verringerung des Lokalrezidivrisikos (ohne Einfluss auf das Überleben) sinnvoll sein, vor allem bei Borderline- und malignen Phylloidentumoren, jüngerem Alter der Patientin und knappem Schnittrand. Eine Operation der Axilla ist bei klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten nicht notwendig.
- (Angio-)Sarkome
 - sind sehr aggressive Tumore, die vom Bindegewebe und nicht vom Drüsengewebe der Brust ausgehen.
 - Eine Operation muss unbedingt mit tumorfreiem Sicherheitsabstand erfolgen.
 - Eine Chemotherapie kann erwogen werden, auch wenn die Datenlage hierzu nicht eindeutig den Nutzen beweist.
- metaplastische Karzinome
 - seltene, rasch wachsende Tumore, die unbedingt in einem Zentrum behandelt werden sollten.
 - meistens ist aufgrund der Tumorgöße eine Entfernung der Brustdrüse mit weitem Sicherheitsabstand notwendig
 - Die medikamentöse Behandlung erfolgt wie bei triple-negativen Tumoren, wobei die neoadjuvante Chemotherapie eher kritisch gesehen wird, da sie schlecht auf

- die Chemotherapie ansprechen und die Gefahr des Weiterwachsens besteht, wodurch die Gefahr besteht, dass der Tumor nicht mehr operiert werden kann.
- Es wird jedoch 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 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 bösartiger Tumor 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.
- Dennoch muss immer auch nach anderen Tumoren im Körper gesucht werden.
- Wird kein anderer Krebs gefunden, erfolgt die Behandlung wie bei einer Brustkrebskrankung.
- Die 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 ist häufiger triple-negativ und insgesamt aggressiver.
- Die Art der lokalen und der systemischen Therapie richtet sich jedoch in erster Linie nach der Biologie, Ausbreitungsgrad und genetischen Risikofaktoren.
- Eine Chemotherapie ist häufiger bei jungen Frauen angezeigt, auch bei Tumoren mit hormonabhängigem Wachstum ohne HER2-Nachweis.
- Eine antihormonelle Therapie und/oder Antikörpertherapie kommt zusätzlich zum Einsatz, wenn die Tumorbiologie dies erfordert (Rezeptor-Positivität bzw. HER2-Nachweis im Tumor).
- Das Alter ist ein zusätzlicher Risikofaktor und wichtig bei der Entscheidung Strahlentherapie nach Brustentfernung.
- Allen Patientinnen unter 50 Jahren mit einem triple-negativen Tumor sollte eine genetische Testung auf BRCA 1/2 angeboten werden mit eventueller anschließender genetischen Beratung. Wichtig ist zudem 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

- Ca. 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 und Brusterkrankungen
- Mittlere Zeit bis zum Auftreten der Erkrankung nach Implantateinlage bei ca. 8 Jahren
- Symptome sind meist Schwellung und Serom, lange nach der eigentlichen Operation
- Prognose der Erkrankung ist gut
- Bei Auftreten von Schwellung und Spätserom: Abklärung durch Ultraschall und Zytologie
- Operation: Entfernung des Implantats und der kompletten Implantatkapsel ggfs. beidseitig
- 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
- Eine Bestrahlung der Brustwand sollte stadienabhängig erwogen werden.

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
- der Erkennung und Behandlung der Nebenwirkungen (wie z. B. Knochenbrüchigkeit, Herzschwäche, Müdigkeit, sexuelle Beschwerden, Lymphödem, gestörte Wahrnehmung, Zweiterkrankungen) und der Veranlassung notwendiger Behandlungen,
- Zur Identifikation einer möglichen Herzschwäche sollte bei möglicherweise herzscheidigenden Therapien (z.B. Anthrazykline, anti-HER2 Therapien) eine Echokardiografie-Kontrolle 6, 12, 24 Monate nach Beendigung der medikamentösen Behandlung und jährlich bis zu 5 Jahren nach Abschluss der zytotoxischen Therapie (v. a. bei Vorliegen der Risikofaktoren) erfolgen, danach alle 5 Jahre.
- Die Teilnahme an Interventionsprogrammen in der Nachsorge (z.B. Lifestyle, Therapietreue etc.) sollte ermöglicht werden.

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 (Therapieadhärenz, Überprüfung des aktuellen Menopausenstatus und ggf. Anpassung der Therapie)
- Zweitmeinung zur Primärtherapie
- Allgemeine Beratung (z.B. zum erblichen Brustkrebs, zur endokrinen Therapie, zur risikoreduzierenden Operationen, zum Brust-Wiederaufbau)

Empfohlene Interventionen im Rahmen der Nachsorge

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

- Einstellen eines erhöhten Blutzuckers (Diabetes mellitus Typ II)
- Optimierung des Körpergewichts (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 von schädlichem Stress

Routine-Nachsorgeuntersuchungen

Empfohlene Untersuchungen:

- Erfragen der Krankengeschichte und von Beschwerden
- körperliche Untersuchung
- Anleitung zur (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 invasivem und nicht invasivem (DCIS) Mammakarzinom (modifiziert nach ASCO-ACS Empfehlungen 2016, NCCN 2021, ESMO 2019 und S3-Leitlinie 2017)

Klinische Untersuchung		Nachsorge/Follow-up*					Screening/Follow-up
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	>5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		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		6,12,24 Monate und jährlich bis 5 Jahre nach Abschluss der kardiotoxischen Therapie, danach alle 5 Jahre (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	5–10%
An der Brustwand	nach kompletter Brustentfernung	2–4%
In der Achselhöhle	nach Achselhöhlen-OP mit >10 Lymphknoten	1–2%
	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 anamnestiche Faktoren:
 - junges Alter
 - Symptome bei Erstdiagnose
 - Übergewicht (erhöhter Body-Mass-Index)
- 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 durch eine Computertomografie des Brustkorbes und Bauchraumes und eine Skelettszintigraphie erfolgen, in speziellen Fällen kann auch eine PET-CT zum Einsatz kommen.

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

- Größtmögliche 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, dieses Vorgehen könnte mit einem erhöhten Risiko eines erneuten Wiederauftretens einhergehen 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

- Größtmögliche Sicherheit ist erreichbar durch komplettes Entfernen des Rezidivs.
- Bestrahlung der Brustwand oder des Lymphabflusses wird in Abhängigkeit der Vorbestrahlung und der Tumorsituation empfohlen.

Systemische Behandlung

- Eine antihormonelle Therapie bei hormonabhängigen Tumoren (ER und/oder PR nachgewiesen und damit positiv bewertet) sollte regelhaft erfolgen, 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 hormonabhängigen (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 Brustkrebserkrankung 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 Brustkrebserkrankung 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 Brustkrebskrankung 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 Brustkrebserkrankung 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 Brustkrebserkrankung (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.
- Endokrine Therapiemaßnahmen haben wenig schwere Nebenwirkungen. Manche der Kombinationspartner dagegen haben mehr Nebenwirkungen. Daher muss bei ihrem Einsatz immer der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden.

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 (insbesondere bei anhaltender Remission)
- 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 weiter für 1–2 Jahre 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 Metastasen-Risikos und zu einer Verbesserung des Überlebens beitragen kann. Das betrifft allerdings nur Brustkrebspatientinnen nach der Menopause. Eine solche prophylaktische Therapie stellt auch einen Schutz gegen eine Osteoporose dar. Die Krankenkasse bezahlt diese prophylaktische Therapie meistens nicht.

Folgende Dosierungen können in der adjuvanten Situation zur Senkung des Metastasen-Risikos 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 Fernabsiedlungen (Metastasen) sinnvoll (M1-Situation)?

- Grundsätzlich sollte eine Operation des Tumors in der Brust bei Vorliegen von Fernmetastasen nur in ausgesuchten Situationen erfolgen und nachdem die medikamentöse Therapie ihre Wirkung gezeigt hat. Bei Patientinnen, die eine sehr begrenzte Anzahl und Größe von Metastasen haben und ein sehr gutes Ansprechen auf eine systemische Behandlung zeigen, kann in ausgewählten Fällen eine lokale Behandlung des Brusttumors in Erwägung gezogen werden mit der Absicht dadurch eine Heilung erzielen zu können.
- Darüber hinaus kann eine Operation an der Brust sinnvoll sein, wenn dadurch weitere lokale 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 (Leberlappens) ist dann eventuell angezeigt, wenn die Lebergeschwulst komplett entfernt werden kann oder nur wenige Metastasen vorliegen, keine weiteren Fernabsiedlungen vorliegen und insgesamt das Verhalten des Tumors auf ein langsames Wachstum schließen

lässt (z. B. positive Hormonrezeptoren, Chemotherapie-sensible 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). Mit Hilfe der videoassistierten Thorakoskopie (VATS) können Lungenherde nicht nur bioptisch gesichert, sondern vollständig entfernt werden.

Als Alternativen für eine Operation kommen unter Umständen infrage:

- Entfernung einzelner Metastasen durch lokale Behandlungsverfahren
 - Hochfrequenzbehandlung (RFA)
 - Mikrowellenablation (MWA)
- Die irreversible Elektroporation (IRE), die Laser-induzierte interstitielle Thermo-therapie und der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) finden bislang seltener Anwendung. Die Kryoablation ist mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen verbunden und findet eher keine Anwendung mehr.
- Eine gezielte Bestrahlung der Absiedlungen z. B. durch eine stereotaktische Bestrahlung oder eine selektive interne Radiotherapie (SIRT=TARE transarterielle Radioem-bolisation) und die Kombination aus Chemotherapie und Verschluss von Tumor-gefäßen, die den Tumor ernähren (Chemoembolisation=TACE) sind weitere lokale Verfahren, die in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen können.

Maligner (bösartiger) 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 operative 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, die nachfließende Flüssigkeit 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 entlastet 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 Fernabsiedlungen, die Beschwerden aufgrund von örtlich begrenztem Wachstum bereiten, ist die Möglichkeit einer streng begrenzten örtlichen Bestrahlung zu prüfen.
- Es können Lymphknotenmetastasen in der Achselhöhle der nicht an Brustkrebs erkrankten Seite (kontralateral) auftreten. Diese können zeitgleich zur Ersterkrankung, aber auch zeitlich versetzt ohne und mit einer weiteren Metastasierung vorkommen. Die Behandlung ist individuell, je nach zusätzlichen Befunden und zeitlichem Auftreten, vorzunehmen. In jedem Fall sollte eine bösartige Erkrankung der bislang gesunden Brust oder ein bislang nicht bekannter Tumor anderen Ursprungs (CUP) zuvor ausgeschlossen werden.

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 unterschiedliche 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 Rückenmarkskanals (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

Die Tatsache, dass Sie sich mit Fragen der Ernährung, einer gesunden Lebensführung und möglichen ergänzenden Therapie beschäftigen, ist ein Zeichen des aktiven Umganges mit Ihrer Erkrankung. Allerdings sollten Sie immer mit Ihrem Arzt darüber sprechen, welche zusätzliche Maßnahmen Sie unternehmen oder unternehmen wollen, um unliebsame Überraschungen z.B. durch Interaktion Ihrer Zusatztherapien mit der onkologischen Basistherapie zu vermeiden. In diesem Kapitel möchten wir Sie kurz informieren, was an komplementären Maßnahmen sinnvoll sein kann.

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. Jede Therapie muss auch hinsichtlich ihres Therapieziels beurteilt werden; manche Substanzen oder Verfahren lindern einfach die Therapie-Nebenwirkungen, für andere wird ein eigenständiger onkologischer Effekt diskutiert (mehr Remissionen, weniger Rückfälle).

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

Akupunktur oder Elektroakupunktur sollte bei folgenden Beschwerden unterstützend in Erwägung gezogen werden:

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

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 (Selen) und Spurenelementen und nicht hochdosierten Vitaminpräparaten einschließlich Vitamin D ohne einen nachgewiesenermaßen bestehenden Mangelzustand. Für Vitamin D und Selen wird am ehesten ein eigenständiger die onkologische Therapie unterstützender Effekt diskutiert.
- Einnahme 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, Mariendistelextrakt)
- Ingwer kann in die Wirkung von Medikamenten gegen Übelkeit und Erbrechen verstärken.
- Kurzzeitfasten kann möglicherweise die Lebensqualität verbessern und Fatigue vermindern.
- Phytotherapeutische 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 chemotherapiebedingter 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 chemotherapiebedingter 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 gynäkologischen 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 Gelenksbeschwerden. Möglich ist, dass sie auch gegen Hitzewallungen, Depressionen und Angst bzw. Schlafstörungen wirken. 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-Isolflavonoide können bei Schlafstörungen und lokal gegen Scheidentrockenheit eingenommen werden. Rotklee-Isolflavonoide 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 Gelenksbeschwerden 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 Wertehaltung 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 essenzielle 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 oder Ihren Arzt 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/dem Arzt zu entscheiden, führt nachweislich zu verbesserten Behandlungsergebnissen. Vielfach wird dabei von Entscheidung „auf Augenhö-

he“ gesprochen. Allerdings sollte damit nicht gemeint sein, dass die PatientInnen/Ratsuchenden so kompetent wie die Ärztin/der Arzt sein sollen, sondern es ist die inhaltliche Augenhöhe gemeint: die ÄrztInnen bleiben die medizinischen ExpertInnen, 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 Partizipativen 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	klinisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie	
pT	vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
ypT	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
	TX	Tumorgröße kann nicht beurteilt werden
	T0	kein Tumor
	Tis	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 (Nodalstatus) regionär, d.h. Achsel bis Schlüsselbeinregion	
cN	klinisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie	
pN	vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
ypN	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom Pathologen am Gewebe beurteilt	
	NX	Nodalstatus kann nicht beurteilt werden
	N0	kein Lymphknotenbefall
	N1, N2, N3	zunehmend Lymphknoten mit Tumorbefall

M	Beurteilung der Fernmetastasen (meist Leber, Lunge, Knochen, Hirn)	
	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	MO	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 Tumorfrischgewebe bestimmt und können für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ein niedriges Rezidiv-Risiko vorhersagen (wenn beide Werte unterhalb des Schwellenwertes liegen).

uPA < 3 ng/mg

PAI-1 < 14 ng/mg

Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2022

- Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg
PD Dr. Malgorzata Banys-Paluchowski, Lübeck
Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut
Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin
Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf
Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg
Prof. Dr. Nina Ditsch, Augsburg
PD Dr. Eva Fallenberg, München
Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen
Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf
Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld
Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock
PD Dr. Oleg Gluz, Mönchengladbach
Prof. Dr. Nadia Harbeck, München
Prof. Dr. Jörg Heil, Heidelberg
Prof. Dr. Jens Huober, St. Gallen
Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
Prof. Dr. Cornelia Kolberg-Liedtke, Essen
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
Prof. Dr. Tjoung-Won Park-Simon, Hannover
Prof. Dr. Toralf Reimer, Rostock
Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Köln
Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg
Prof. Dr. Florian Schütz, Speyer
Prof. Dr. Hans Peter Sinn, Heidelberg
Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt (Main)
Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer, Homburg
Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen
Prof. 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. Volker Hanf, Fürth
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg
Prof. Dr. Volker Möbus, Königsstein
Dr. Björn-Wieland Lisboa, Düsseldorf
Dr. Mahdi Rezai, Duisburg
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



**Brustkrebs
Deutschland e.V.**
Prognose Leben

www.brustkrebsdeutschland.de