BRUSTKREBS

Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2023

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

Unter Mitwirkung des AGO-Patientenforums:
Brustkrebs Deutschland e. V., brustkrebs-muenchen e. V., Mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V., Facebookgruppe „Triple Negativ“, Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband e. V., Förderverein Brustzentrum – Die Revierinitiative, Netzwerk Männer mit Brustkrebs e. V., Mamma Mia! – Die Krebsmagazine, BRCA-Netzwerk e. V., Allianz gegen Brustkrebs e. V.

Brustkrebs
Patientenratgeber zu den
AGO-Empfehlungen 2023

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

Brustkrebs Deutschland e.V.
Eisai GmbH
MSD Sharp & Dohme GmbH

Brustkrebs

Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2023

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

© 2023 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 (vorhersagende) 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) 57
Strahlentherapie (Radiotherapie) 62
Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement 69
Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen 83
Brustkrebsnachsorge 89
Wiederauftreten von Krebs am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv) 93

Antihormontherapie-basierte Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung 96
Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung mit Hilfe der Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen 102
Osteoonkologie und Knochengesundheit. 111
Metastasierte Brustkrebserkrankung: Therapie unter besonderen Gesichtspunkten 115
Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) 119
Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen 122
Gynäkologische Probleme. 127
Gesundheitskompetenz und Kommunikation 131
Wörterbuch. 138
Was bedeutet die Tumorklassifikation?. 144
Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2023 148
Kontakt. 150

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 Krankheitssituationen die gleiche Informationsbasis wie Ihr Arzt oder Ihre Ärztin zu haben. Dafür haben wir die AGO-Empfehlungen gemeinsam mit Patientenvertreter:innen 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 („Therapieschemata“). 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 2023) sind in 26 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

Brustkrebserkrankung

Definition verschiedener Situationen

Frühe Brustkrebserkrankung

- 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 Brustkrebserkrankung

- 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
- Stillen (eine Gesamtstillzeit von 1,5 bis 2 Jahren, alle Geburten zusammengerechnet, erniedrigt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken)
- Hormontherapie postmenopausaler Beschwerden (die Vorteile und Risiken sollten in jedem einzelnen Fall genau abgewogen werden); besonders von Östrogen/Gestagen-Kombinationen
- dichter Brustdrüsenkörper (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 Gewebsentnahme gesichert), insbesondere Risikoläsionen mit und ohne Atypien (ADH, LIN), Milchgangskrebs (DCIS), eigentlicher Brustkrebs

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

Antibabypilleneinahme (orale Kontrazeptiva) erhöht 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 genetisch betroffene Frauen (*BRCA 1/2*-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. Eine alleinige Östrogeneinnahme erhöht dieses Risiko nicht, dafür allerdings das Risiko einer Erkrankung der Gebärmutterschleimhaut.

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 genetische (= erbliche) Belastung vor. Gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen in der Familie und ein junges Erkrankungsalter sind Hinweise darauf.
- Bei rund 5 % aller Frauen mit Brustkrebs lassen sich Veränderungen (= Mutation) in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* (*BRCA1/2* = breast cancer gene 1/2 = Brustkrebs-Gen 1/2) nachweisen, welche neben Brustkrebs auch Eierstockkrebs und andere Krebserkrankungen (z. B. Bauchspeicheldrüsenkrebs) verursachen kann. Mutationen des *PALB2*-Gens sind 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 werden 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 eingehen.

Folgende familiäre Risikosituationen können auf eine erbliche Belastung hinweisen und sind in die Kriterien für eine Zertifizierung aufgenommen worden:

Über den QR-Code gelangt man zur Checkliste für erbliche Belastung bei Brustkrebs:

(https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Checklisten-und-Algorithmen/checkliste_erbliche_belastung_brust_gyn-220118.xlsx&tcid=98969)

Wer sollte das Angebot für eine genetische Testung erhalten?

Es sollten Frauen ein Angebot erhalten, deren Familienanamnese eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- mindestens 3 Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter*
- mindestens 2 Frauen mit Brustkrebs, eine davon im Alter 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*
- 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 PARP-Inhibitoren); nur Testung BRCA1 und BRCA 2, ggf. PALB2

---

* 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.

Liegt eine solche Situation in der Familie vor, kann eine genetische Testung angeboten werden. Hierzu sollte vorab eine ausführliche und nicht-direktive Beratung erfolgen, die Sie in die Lage versetzen soll, eine eigenständige Entscheidung für oder gegen die genetische Testung zu treffen.

Es gibt in Deutschland ausgewiesene Zentren, in denen Familien mit Verdacht auf einen familiären Brust- oder Eierstockkrebs (Mammakarzinom, Ovarialkarzinom; FBEK) 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 Brustzentrum arbeitet mit einem FBEK-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
Sonographie der Brust	≥ 25 Jahre	alle 6 Monate
Mammographie	≥ 40 Jahre	alle 12 bis 24 Monate
MRT-Mammographie	≥ 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 umfasst jährliche Sonographien und MRT-Untersuchungen.

Für *BRCA*-Mutationsträgerinnen kommt gegebenenfalls auch eine vorsorgliche (besser: das Erkrankungsrisiko senkende) Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes in Betracht. Eine aktuelle Studie gibt erste Anhalte dafür, dass dies für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen einen Überlebensvorteil bedeuten kann. Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen wurde dies bisher nicht gezeigt. Diese Daten zeigen, wie wichtig eine spezialisierte Beratung von Mutationsträgerinnen im Hinblick auf die Inanspruchnahme der risikoreduzierenden 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 Eierstockkrebserkrankungen 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 bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationen nicht indiziert.

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

Eine vorsorgliche, risikoreduzierende 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 vorsorgliche Entfernung der anderen Brust nicht empfohlen.

Da die individuellen Krebsrisiken je nach betroffenem Gen und familiärer Situation sehr unterschiedlich sein können, ist es wichtig, dass vor Durchführung einer vorsorglichen 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. Mittlerweile werden zudem noch weitere Genveränderungen untersucht, die das Risiko für eine Erkrankung verändern könnten und deswegen bei der Überlegung für eine vorsorgliche Entfernung der Brust berücksichtigt werden sollten.

In der metastasierten Situation sind die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib zur Behandlung zugelassen. Eine aktuelle Studie zeigt eine Wirksamkeit von Olaparib auch bei der Primärerkrankung an Brustkrebs bei Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation.

Früherkennung und Diagnostik

Früherkennung

- Die Mammografie (Röntgenuntersuchung der Brust) ist die wichtigste Methode zur Früherkennung von Brustkrebs. Sie wird Frauen ohne Beschwerden und Symptomen in der Altersgruppe von 50–69 Jahren im Mammografie-Screening-Programm (Reihenuntersuchung ohne ärztliche Untersuchung) alle 2 Jahre empfohlen.
- Die alleinige Ultraschalluntersuchung ist für die Früherkennung nicht geeignet.
- Die Ultraschalluntersuchung wird empfohlen:
  - bei Frauen mit familiär hohem Risiko als Ergänzung zur Mammographie
  - bei Frauen, bei denen in der Mammografie dichtes Drüsengewebe vorliegt
  - bei Frauen mit auffälligen Befunden in der Mammografie
- Die MRT-Untersuchung wird zur Früherkennung nur bei Frauen mit familiär hohem Risiko empfohlen.

Männern werden keine Früherkennungsuntersuchungen empfohlen.

Diagnostik

Bei Frauen und Männern mit Symptomen und Beschwerden werden neben der ärztlichen Untersuchung folgende bildgebende Verfahren empfohlen:

- Mammografie, ggf. Tomosynthese/3D-Mammografie (dreidimensionale Röntgenbilder) oder Kontrastmittel-Mammografie (höhere Sensitivität und Spezifität höhere Verlässlichkeit der Untersuchungsergebnisse)
- Ultraschalluntersuchung einschließlich der Achselhöhle
- Die MRT-Untersuchung kann durchgeführt werden, wenn durch die Mammographie und die Ultraschalluntersuchung keine, zufriedenstellende Aussage erzielt wird.

- Die Ultraschall-Elastografie (ergänzende Untersuchung der Gewebedichte) sowie die 3-D-automatisierte Ultraschalluntersuchung sind keine Routineverfahren. Sie können in ausgewählten Einzelfällen hilfreich sein.
- 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.

Bei erhöhtem Risiko auf Absiedlungen von Krebszellen im Körper (Fernmetastasen) und/oder Beschwerden und bei geplanter Chemo- und Antikörperbehandlung empfehlen die derzeitigen Leitlinien die bildgebende Diagnostik mit CT Lunge, CT Abdomen und Knochenszintigrafie.

Pathologie

- Ob eine Veränderung der Brust gut- oder bösartig ist, kann nicht durch eine Ultraschalluntersuchung 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 werden aus einem fraglichen Herd in der Brust zunächst mehrere Stanz- oder Vakuumbiopsien gewonnen. Deren mikroskopische Untersuchung durch die Ärzte für Pathologie legt fest, ob es sich um einen gut- oder bösartigen Tumor handelt. Falls es ein bösartiger Tumor ist, und das sind in der weiblichen Brust in den allermeisten Fällen Karzinome (vom Epithel ausgehend, machen ca. 80 % aller bösartigen Tumore aus), 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 Ultraschallbefund.
- Schließlich wird die Ausbreitung erfasst:
  - hat der Tumor Lymph- und Blutgefäße (L1 bzw. V1) infiltriert oder
  - liegen Absiedelungen in einem oder mehreren axillären Lymphknoten vor.
- Das Ausbreitungsstadium wird nach dem TNM-System angegeben (siehe dazu auch im Anhang Seite 136). T1–4 bezeichnet dabei die Tumorgröße, N das Ausmaß der befallenen axillären Lymphknoten, 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 entnommenen Gewebes 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 erfolgt:

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

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 und ggf. Bestrahlung 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 Wachstumsgeschwingkeit.
- Der Trend geht zur individuellen Risikoabschätzung anhand genauerer Kenntnis der Tumorbiologie. Das Gen-Profiling 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.

- Genexpressionstests stellen anhand verschiedener Marker fest, welches Rezidivrisiko bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen besteht und ob dieses eine Chemotherapie erfordert. Validierte Genexpressionstests wie z. B. Oncotype DX®, MammaPrint®, Endopredict® oder Prosigna®, kommen bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zum Einsatz, um die Entscheidung zu erleichtern, ob eine Chemotherapie angezeigt ist oder nicht, falls die klassischen klinisch-pathologischen Faktoren wie Grading, Ki-67, Tumorgröße, Nodalstatus keine eindeutige Risikoeinschätzung ermöglichen.

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 luminalen Karzinom unter bestimmten Voraussetzungen (Grading, Ki-67) ersetzt. 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 derzeit nur in der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) unter bestimmten Voraussetzungen.

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, Kombinationen von Wirkstoffen, die aufgrund von Erfahrungen bzw. Versuchen funktionierten, aber nicht zielgerichtet waren, zu testen. In den letzten Jahren sind wir Zeugen einer revolutionären Umwälzung in der onkologischen Therapie geworden, die durch die spezifisch gegen Zielmoleküle gerichtete medikamentöse Behandlung herbei-

geführt wurde. Der therapeutische Schlag soll gegen die Schwachstellen eines Tumors gerichtet werden. Diese können Oberflächenmarker, mutierte Onkogene (Gene, die die Entstehung von Krebs fördern können) oder Tyrosinkinasen (Enzyme, die in Zellen vorkommen und bei der Entstehung von Krebs eine wichtige Rolle spielen) sein, die 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 Tumorwachstum gezielt hemmen lässt. Circa 75% der Mammakarzinome sind positiv für den Östrogenrezeptor und 15% für HER2. Ist keiner der beiden Rezeptoren vorhanden und fehlt auch der Progesteronrezeptor, liegt ein sogenannter triple-negativer Tumor vor, der besonders aggressiv ist. Aktuell wurde eine Untergruppe der HER2-negativen Mammakarzinome mit vorhandenem aber gering ausgebildetem HER2 (HER2-low) beschrieben.

Spezifisch gegen Zielmoleküle gerichtete Therapien haben die präzise und korrekte Identifikation potenzieller Angriffspunkte im Tumor zur Voraussetzung.

Bei der feingeweblichen Untersuchung 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-L1 Status** im Tumorgewebe (beim triple-negativen Karzinom): Bei PD-L1 Positivität ist die Therapie mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel in der Erstlinie möglich
- **PD-L1CPS Status** im Tumorgewebe (beim triple-negativen Karzinom): Bei PD-L1CPS > 10% ist die Therapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie in der Erstlinie möglich.

Weitere Informationen können möglicherweise therapierelevant sein:

- ESR1 Mutation (im Blut): Mit endokriner Resistenz assoziiert. Die Bestimmung ist sinnvoll, falls bereits eine Aromatasehemmertherapie erfolgt ist und eine erneute Monotherapie mit einer solchen geplant ist.

Falls im Therapieverlauf z. B. im Rahmen eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard ein molekulares Genpanel analysiert wird, sollten folgende Gene und Parameter mitbe-

stimmt werden, da sie therapierelevant sein könnten:

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

Es ist zu erwarten, dass die Liste potenzieller Zielmoleküle 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 (vorhersagende) Faktoren

Definition: Prognosefaktoren erlauben, die Heilungsaussichten abzuschätzen. Prädiktive Faktoren erlauben das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie abzuschätzen.

Klassische Prognosefaktoren (bei frühem – nicht metastasiertem – Mammakarzinom)

- Tumorgröße
- Anzahl befallener Lymphknoten in der Achselhöhle
- Tumorabsiedlungen im Körper
- Typisierung und Differenzierung des Tumors
- Differenzierungsgrad des Tumors (Grading)
- Alter der Patientin
- Hormonrezeptorstatus, Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PR)
- HER2-Status
- Zellteilungsverhalten (Proliferationsaktivität, *Ki-67*)
- Nachweis von Tumorzellen in Lymphgefäßen, bzw. in Blutgefäßen, im Tumor bei der pathologischen Untersuchung unter dem Mikroskop
- Die klassischen Prognosefaktoren werden bei der Erstdiagnose vom behandelnden Arzt und vom Pathologen festgestellt. Für die Bestimmung von den Rezeptoren sollte eine konsequente Qualitätssicherung im Pathologieinstitut vorgehalten werden.
- Resektionsstatus (Ziel ist die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes)
- Das Auftreten einer Komplettremission (vollständiges Verschwinden des Tumors nach einer neoadjuvanten Behandlung)
- Weitere Scores können für verschiedene klinische Situationen zusätzlich bestimmt werden (z. B. CPS-EG Score, Predict®-Algorithmus, CTS5 Clinical Treatment Score).

Lifestyle

- Regelmäßiger Alkoholkonsum (≥ 6 g/Tag) und mehr noch Übergewicht (Body-Mass-Index ≥ 25 kg/m^2) können die Prognose verschlechtern.

Mit den klassischen Prognosefaktoren Tumorgröße, Grading, Anzahl befallener Lymphknoten und den drei Rezeptoren ER, PR und HER2 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 HER2 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 Multigensignaturen eingesetzt.

Genexpressionsprofile (Multigensignaturen)

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 eine Therapie beeinflusst werden.

Prädiktive Faktoren dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

Prädiktive Faktoren

Für eine antihormonelle Behandlung

- Menopausenstatus: Ist die Patientin vor oder nach den Wechseljahren?
- 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 vor den Wechseljahren)
- Für den Einsatz der Aromatasehemmer ist ebenso der Menopausenstatus entscheidend (Einsatz nur nach den Wechseljahren oder wenn die Wechseljahre künstlich durch Ausschalten der Eierstöcke herbeigeführt wurden)
- Die Bestimmung des *Ki-67* vor Therapie und nach einer zwei- bis dreiwöchigen antihormonellen Therapie kann bei hormonsensiblen Tumoren das Therapieansprechen auf die antihormonelle Therapie voraussagen

Für eine Antikörpertherapie/anti-HER2-Therapie

- HER2-Status (verschiedene Testverfahren möglich)

Für Chemotherapie

- Bei hormonempfindlichen Tumoren mit 0-3 befallenen Lymphknoten können niedrige, mittlere und hohe Risikowerte bei den kommerziell erhältlichen Genexpressionstests (Multigensignaturen) helfen, im Gespräch mit der Patientin den möglichen Nutzen, aber auch die Nebenwirkungen, inklusive möglicher Langzeitnebenwirkungen (auf das Herz bzw. das blutbildende Knochenmark) der Chemotherapie zu erläutern.

- Die Ergebnisse der genannten Untersuchungsverfahren dienen insbesondere dann als Basis für die Entscheidung, wenn die klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren keine Therapieentscheidung ermöglichen.
- Bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten muss der Lymphknotenbefall als Risikofaktor in die Überlegungen mit einbezogen werden. Es gibt Studien mit Multigensignaturen, deren Ergebnisse auch bei diesen Patientinnen zur Entscheidungsfindung beitragen können. Allerdings ist die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bezüglich des Verzichtes auf eine Chemotherapie auf Frauen über 50 Jahre beschränkt. Bei Frauen unter 50 Jahren ist in dieser Situation (1-3 Lymphknotenmetastasen) die Aussagekraft der Multigentests eingeschränkt.

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])
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchungen werden beim fortgeschrittenen Brustkrebs nach heutigem Kenntnisstand nicht als Routine-Untersuchungsmethode eingesetzt und sollten nur im Einzelfall zum Einsatz kommen.
- 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.
- Eine Liquid Biopsy (Nachweis von Tumorbestandteilen aus dem Blut) ist zurzeit mangels fehlendem klinischen Nutzen noch nicht zu empfehlen.

Prädiktive (vorhersagende) 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 interdisziplinär 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 triple-negativen 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

B3-Befunde (Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial) sind Gewebeveränderungen, die selbst keine Krebsvorstufen darstellen. Es besteht aber eine Ungewissheit, ob sie weitergehende Veränderungen verdecken (sog. „Upgrade“) oder ein erhöhtes Risiko für eine spätere Krebserkrankung bedeuten. 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.
- Wird eine FEA in der Stanz-Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist eine operative Entfernung oft notwendig.

- Wenn der Befund in der Stanz- oder Vakuumbiopsie nur klein ist und die Veränderung in der Bildgebung komplett entfernt wurde, kann jedoch auf eine Operation verzichtet werden.
- Wird die FEA nach einer Brustoperation im Geweberand festgestellt, ist keine weitere Operation notwendig, wenn der bildgebende Befund entfernt wurde.
- Frauen nach Diagnose einer FEA haben für die Zukunft kein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

ADH (atypische duktale Hyperplasie)

- Wird eine ADH in der Stanz-Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist eine operative Entfernung notwendig.
- In wenigen ausgesuchten Fällen (wenn kein Herdbefund sondern nur Mikrokalk vorlag, wenn die Läsion klein ist UND wenn die Veränderung komplett entfernt wurde) kann auf eine operative Entfernung verzichtet werden.
- Wird eine ADH im Geweberand bei Operation eines Brustkrebses oder eines DCIS nachgewiesen, ist kein weiterer operativer Eingriff nötig.

LIN (lobuläre intraepitheliale Neoplasie)

- Wird eine LIN in der Stanz-Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist eine operative Entfernung oft notwendig.
- In wenigen ausgesuchten Fällen (beim sog. „klassischen LCIS“ mit geringer Größenausdehnung) kann auf eine operative Entfernung verzichtet werden.
- Wird eine LIN im Geweberand bei Operation eines Brustkrebses oder eines DCIS nachgewiesen ist (mit wenigen Ausnahmen) kein weiterer operativer Eingriff nötig.

Papillome

- Papillome sind zumeist gutartige Veränderungen und kommen in den größeren Milchgängen kurz vor der Brustwarze vor.

- Wird ein Papillom in der Stanz-/ Vakuumbiopsie nachgewiesen, wird in der Regel (insbesondere bei multiplen Papillomen oder bei Vorliegen sogenannter Atypien) eine komplette Entfernung empfohlen.
- Bei kleinen Papillomen ohne Atypien kann in manchen Fällen auch auf die Operation verzichtet werden.

Besonderheiten bei ADH und LIN

- Frauen mit ADH und LIN haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.
  - ADH: 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren sowohl in der betroffenen als auch in der nicht-betroffenen Brust
  - LIN: etwa 7-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren sowohl in der betroffenen als auch in der nicht-betroffenen Brust

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 B3-Läsionen, die mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko einhergehen (wie die LIN oder die ADH) kann nach ausführlicher Information und Aufklärung eine präventive hormonelle Medikamentenbehandlung 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)

Das DCIS ist eine Brustkrebs-Frühform in den Milchgängen, die noch nicht in das umgebende Gewebe hineingewachsen ist („in situ“ = „am Ort“, nicht-invasiv).

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 Schnittrand 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 hormonsensiblem (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. Die Operation kann vor oder nach einer medikamentösen Therapie durchgeführt werden.

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

- Der Krebsknoten muss entfernt werden, nicht die Brust! 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 sonographisch gut sichtbar sind, während der Operation auch mit Ultraschall aufgesucht und entfernt werden.

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

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

Wenn die Entfernung der Brustdrüse erforderlich ist,

- kann in der gleichen Operation ein verzögerter Wiederaufbau mit einem vorübergehend platzierten Gewebeexpander („Platzhalter“ für die Dehnung und Vergrößerung von Haut und Unterhautgewebe) gefolgt von einem späteren Austausch durch ein Implantat oder
  durch ein in gleicher Operation platziertes Implantat 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, ob Lymphknoten in der Axilla befallen sind oder nicht. 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 oder der ersten vom Tumor erreichten Lymphknoten/s in der Achselhöhle. Dies ist so sicher wie die Entfernung aller Lymphknoten, führt aber zu deutlich weniger Beschwerden. Um die Wächterlymphknoten zu finden, ist es bislang notwendig, diese mit einer geringen Menge einer radioaktiven Substanz (Technetium-99m, ^{99m}Tc) durch die Nuklearmediziner zu markieren. Inzwischen sind auch andere Markierungsoptionen möglich, die bereits in Studien untersucht wurden.

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

Bei der brusterhaltenden Operation des DCIS (ductales Carcinoma in situ = Krebsvorstufe, nicht-invasiver Brustkrebs) ist die SLNE nicht sinnvoll. Wird allerdings eine Entfernung des gesamten Drüsenkörpers geplant, kann die Entfernung des Wächter-Lymphknotens diskutiert werden.

Weiteres Vorgehen nach Entfernung der Wächterlymphknoten:

- Sind die Wächterlymphknoten nicht befallen, werden keine weiteren Lymphknoten entfernt.
- Ergibt die feingewebliche Untersuchung nach brusterhaltender Operation einen Krebsbefall von maximal zwei Wächterlymphknoten, müssen keine weiteren Achsellymphknoten operiert werden, vorausgesetzt, dass nach der brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung sowie eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erfolgt.
- Ergibt die feingewebliche Untersuchung einen Krebsbefall 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 auch bestrahlt werden.
- Bei einem Befall eines oder mehrerer Wächterlymphknoten und geplanter Entfernung der Brust (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 Lymphknoten in der Axilla, deren Tumorbefall durch eine Punktion in örtlicher Betäubung vor der Operation 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 mit feingeweblichem Nachweis (Biopsie) eines Krebsbefalls hatten, können diese bei der Biopsie durch einen Markierungsclip, -ring, -seed 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“, targeted axillary dissektion = TAD), kann auf eine operative Entfernung weiterer 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.

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 in aller Regel keinen Krebs und keine inneren Erkrankungen oder Allergien.
- Bei Auftreten einer unklaren Schwellung der rekonstruierten Brust, meist aufgrund einer Flüssigkeitsansammlung (Serom) um das Implantat, sollte der Facharzt aufgesucht werden. In seltenen Fällen kann es sich hierbei um bösartige Befunde handeln (als BIA-ALCL oder Brust-Implantat-assoziiertes anaplastisches Lymphom bekannt), die nach rechtzeitiger und adäquater Behandlung meist einen sehr günstigen Krankheitsverlauf aufweisen. Extrem selten (Einzelfälle) ist das Implantatkapsel-assoziierte Plattenepithelkarzinom. Über genaue Krankheitsverläufe und Prognose ist bisher wenig bekannt.
- Eine Bestrahlung vor oder nach der Rekonstruktion kann das kosmetische Ergebnis verschlechtern und kann zu höheren Komplikationen (z. B. Wundinfektionen) führen. Es besteht aber keine Gefährdung der Sicherheit in Bezug auf das Wiederauftreten des Brustkrebses. Bei einer Bestrahlung sollte die Eigengewebsrekonstruktion 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 der 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:

- der Art des Tumors
- gesundheitlichen und körperlichen Voraussetzungen der Patientin
- bisher erhaltener oder geplanter Behandlung
- dem Wunsch und den Vorstellungen der Patientin
- den gegebenenfalls stattgefundenen 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 aufdehnbare Silikonprothese unter die Haut (+/- Muskel) eingebracht. Nach ausreichender Dehnung des Expanders durch Befüllen mit Kochsalzlösung erfolgt der Austausch in einer weiteren Operation 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.
- Es besteht auch die Möglichkeit einer sog. Netzverpflanzung (Omentum Flap), die sowohl gestielt als auch frei möglich ist. Bei diesem Verfahren wird das „große Netz“, eine von Bauchfell (Peritoneum) überzogene fett- und bindegewebsreiche Struktur, die vom quer verlaufenden Teil des Dickdarms schürzenartig herabhängt, verwendet.

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, wie auch die Sterblichkeit bei *BRCA1*
- erfordert eine sorgfältige Beratung

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

Generelle Überlegungen

Eine antihormonelle Therapie ist eine der Behandlungsgrundlagen für Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien.

- Alle Brustkrebspatientinnen mit vorhandenen Hormonrezeptoren sollten eine antihormonelle Therapie erhalten, wenn keine triftigen 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 Brustkrebserkrankung erfolgen, da sich dadurch entscheidet, ob eine antihormonelle (= endokrine) Therapie durchgeführt werden kann.

- Eine Brustkrebserkrankung gilt als Hormonrezeptor-positiv, wenn Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor vorhanden sind. Die Anzahl der positiven Tumorzellen korreliert mit der Prognose.
- Je nach Vorhandensein der Rezeptoren gelten Tumoren als endokrin nicht sensitiv (keine Rezeptoren auf den Tumorzellen), als endokrin fraglich sensitiv (1–10 % der Zellen haben Rezeptoren) und hormon sensitiv (> 10 % der Zellen haben Rezeptoren).
- Fehlt der Östrogenrezeptor bei vorhandenem Progesteronrezeptor gilt der Tumor als Hormonrezeptor-positiv, 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 herbeigeführten 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-Analoga).
- Die antihormonelle Behandlung ist eine wichtige Säule der Therapie eines hormonsensitiven 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 ergibt 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 Antihormontherapie 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 antihormonellen 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), d. h. für die Jahre 1 bis 5

- Standardmedikament der antihormonellen Therapie in der Prämenopause bei niedrigem Rückfallrisiko 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 (GnRH-Agonisten, GnRH-Analoga).
- 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 antihormonelle Therapie (= EAT) vor den Wechseljahren (prämenopausal), d. h. für die Jahre 5 bis 10

- Diese sollte nur bei erhöhtem 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.
- Eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der endokrinen Therapie erhöht das Rezidivrisiko nicht. Der frühzeitige SS-Eintritt (auch mit ART) ist besonders günstig.
- Der Einsatz von GnRHa zur Aufrechterhaltung der Eierstockfunktion trotz 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 Eierstockfunktion ist die Kombination einer antihormonellen 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 Rückfallrisiko 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 es ein 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 antihormonelle 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 Gebärmutterschleimhautkrebs
  - 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
  - Ausdünnen 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 antihormoneller Therapie ist klar geregelt: zunächst sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen, gefolgt von der antihormonellen Therapie. Allerdings hat sich diese Sequenz im Zeitalter der Antikörper-Drug Konjugate wie z. B. TDM1 leicht verändert, weil eine antihormonelle Therapie simultan mit der TDM1 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 Hormonrezeptor-positiven 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 bezüglich 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 metastasenfreie Überleben nach 12 Jahren im Aromatasehemmerarm 97,7 % und im Tamoxifenarm 95,9 % (jeweils in Kombination mit der Ovarialfunktionssupression). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied von 1,9 % mit 97,1 % im Aromatasehemmerarm verglichen mit 95,2 % im Tamoxifenarm (auch jeweils mit Ovarialfunktionssupression kombiniert). Das metastasenfreie 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 Ovarialfunktionssupression) zu sehen. Bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen in beiden Studien SOFT und TEXT war der absolute Unterschied für das metastasenfreie 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 Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom wie folgt zu lösen: Tamoxifen wird empfohlen bei niedrigem Rezidivrisiko für die Dauer von 5 Jahren. Bei erhöhtem Rezidivrisiko empfiehlt die Kommission eine Ovarialfunktionssupression

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 Ovarialfunktionssupression 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 Ovarialfunktionssupression 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 antihormonelle Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen“ haben wir aktuell um die adjuvante, antihormonell basierte Therapie erweitert.
Neue Daten von gezielten Therapien bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom haben dazu geführt, dass die adjuvante antihormonell basierte Therapie mit CDK 4/6-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren neu sortiert wurde. 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 Hormonrezeptor-positiven Karzinom und erhöhtem Rückfallrisiko, bei denen eine Keimbahnmutation in den Genen BRCA 1 oder BRCA 2 nachgewiesenen 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 Hormonrezeptor-positivem (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), Nachweis eines erhöhten Ki-67 Wertes, undifferenzierter (also aggressiver) Tumor (G3), erhöhtes Risiko aufgrund des genomischen Profils eines Tumors, Multigentest) empfohlen.
- Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren ist der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zur Antihormontherapie bei Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten sorgfältig abzuwägen. Neben den oben genannten klinisch-pathologischen Faktoren ist der Einsatz eines Multigentests zu bedenken, zusätzlich der Einsatz einer 3-4-wöchigen Antihormontherapie (Induktionstherapie). Bei Ansprechen des Karzinoms auf diese kurze antihormonelle Therapie, kann das zu einem Abfall der Zellteilung gemessen am Ki-67 führen. Diagnostiziert wird der Abfall durch eine erneute Biopsie

oder die operative Entfernung des Karzinoms. Gemeinsam mit dem Ergebnis des Multigentests Oncotype DX (Daten der ADAPT-Studie) kann der zusätzliche Nutzen einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen antihormonellen Therapie besser abgeschätzt werden.

- Wenn eine Chemotherapie anhand der oben genannten Faktoren auf jeden Fall 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 ein übermäßiges Auftreten 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 Hormonrezeptor-positiven Tumoren wird nach Ende der Chemotherapie eine adjuvante Antihormontherapie (siehe Kapitel „Antihormonelle Therapie“) empfohlen.
- Bei HR+/HER2-Tumoren mit „hohem Risiko“ und bei triple-negativen 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 eingeordnet. 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, vor allem auf das Herz, 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 HER-positiven 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 beim HER2-positiven Brustkrebs gleich wirksam sind.

- Bei Patientinnen mit Befall von mehr als drei Lymphknoten kann 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.

Postneoadjuvante (nach neoadjuvanter Chemotherapie) Chemotherapie

- Bei Patientinnen mit ungenügendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ist vor allem, aber nicht ausschließlich bei Patientinnen mit höherem Rückfallrisiko (z. B. Stadium II-III) postneoadjuvant (nach neoadjuvanter Therapie und Operation der Brust) bei triple-negativem Karzinom eine Capecitabin-Therapie und bei HER2-positivem Karzinom eine Behandlung mit T-DM1 zu empfehlen. Bei Hormonrezeptor-positiven/HER2-positivem Karzinom kann bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko nach Trastuzumabtherapie eine zusätzliche 1-jährige Therapie

mit Neratinib angeboten werden (siehe dazu im neoadjuvanten Kapitel). Platinhaltige Chemotherapien können in der adjuvanten Situation bei einem triple-negativen Karzinom eingesetzt werden. Da es dazu jedoch nur spärliche Daten gibt, ist es besser, Platin vor der Operation, also neoadjuvant, zu geben. Für Patientinnen mit einer Keimbahnmutation (im Blut nachweisbar) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 ist bei fehlendem kompletten Ansprechen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie die Therapie mit dem PARP Inhibitor Olaparib für 1 Jahr zugelassen. Für den Einsatz einer Olaparibtherapie bei Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Karzinomen sollten vor Beginn der Therapie noch zusätzliche Kriterien für das Rückfallrisiko überprüft werden. Bei triple-negativen Karzinomen mit höherem Rückfallrisiko (Stadium II-III), die neoadjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, sollte die Pembrolizumabtherapie weiter fortgeführt und für 1 Jahr komplettiert werden (siehe dazu im neoadjuvanten Kapitel).

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 EC. 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 Tumorgröße 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 (Herz-) 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

- Pertuzumab: Dies ist ein neuer Antikörper, der ebenfalls gegen den HER2-Rezeptor gerichtet ist. Eine Therapie mit Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) wird anhand der Daten aus der Aphinity-Studie insbesondere bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten empfohlen.
- Neratinib: Dieser Tyrosinkinasehemmer kann in Einzelfällen bei der Behandlung des HER2-positiven und hormonrezeptorpositiven Brustkrebses bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko im Anschluss an eine 1-jährige Trastuzumab-Therapie eingesetzt werden. Eine relevante Nebenwirkung sind häufige Durchfälle.
- Olaparib: Dieser PARP-Inhibitor ist postneoadjuvant für Patientinnen sinnvoll, die bei Triple-Negativität keine komplette Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie erreicht haben. Bei Patientinnen mit HER2-negativen und hormonrezeptorpositiven Tumoren werden zusätzlich Kriterien für ein hohes Rückfallrisiko gefordert.
- Pembrolizumab: Dieser Checkpointinhibitor kommt postneoadjuvant nach neoadjuvantem Einsatz beim triple-negativen Karzinom zum Einsatz.

- 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) medikamentösen Therapie, gestreute Tumorzellen im gesamten Körper bekämpft werden. Schließlich ist der Tumor in der Brust nicht das Hauptproblem, es sind eventuell gestreute Tumorzellen im gesamten Körper. Zudem kann so die Wirkung dieser Therapie auf den Brusttumor und die eventuell befallenen Lymphknoten beurteilt werden.
- 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 Subtypen des Tumors abhängig: z. B. führt eine fehlende Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegativ) und das Vorhandensein des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) mit der zusätzlich zur Chemotherapie gegebenen Antikörpertherapie zu einem noch 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 und die Achselhöhlenlymphknoten weniger ausgedehnt operiert werden.

- Um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie direkt beurteilen zu können und die Therapie ggfs. anpassen 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 angezeigt ist, d. h., dass die gleiche medikamentöse Therapie auch nach der Operation durchgeführt werden würde. Die Prognose verschlechtert sich dadurch nicht. Das Gegenteil kann unter Umständen der Fall sein:
  Nach neoadjuvanter/präoperativer Chemotherapie kann, bei ungenügendem Erfolg, eine weitere medikamentöse Therapie nach der Operation die Heilungsrate verbessern. Daher sollte eine Chemotherapie, sofern sie gebraucht wird, bevorzugt vor der Operation durchgeführt werden.
- Bei Patientinnen mit einem entzündlichen (inflammatorischen) Brustkrebs wird immer eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen.

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 Anzeichnen auf der Haut) erfolgen. Auch Tumor-befallene Achselhöhlenlymphknoten sollten vor der neoadjuvanten Chemotherapie markiert werden. Die Markierung ist notwendig, um die Tumorregion und die Achselhöhlen-

lymphknoten 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 (triple-negative Tumoren) kann Carboplatin als Bestandteil der Chemotherapie (unabhängig von der Diagnose einer *BRCA1/2*-Mutation) hilfreich sein.
   - Seit Kurzem kann bei triple-negativen Patientinnen eine Immuntherapie, der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab, in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden.
4. Planung der Operation nach der neoadjuvanten Chemotherapie und Verkleinerung des Tumors in den neuen Tumorgrenzen. Auch bei einer zu erwartenden Komplettremission wird ein Teil des ehemaligen Tumorbettes entfernt werden müssen.
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 einige 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 erneuten 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 in 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 sind 14 Gaben Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) alle 3 Wochen zu empfehlen.
- Bei Patientinnen mit triple-positivem Brustkrebs (hormonrezeptorpositiv und HER2-positiv) stellt der anti-HER2-Wirkstoff Neratinib (ein Tyrosinkinase-Inhibitor) eine weitere Option dar, welche 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.
- Bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, bei denen bereits innerhalb der neoadjuvanten Chemotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Immuntherapie) begonnen wurde, sollte die Behandlung unabhängig vom Ansprechen über insgesamt 1 Jahr (9 Zyklen) fortgeführt werden.
- Bei Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs sind 6–8 Zyklen Capecitabin („Tablettenchemo“) zu empfehlen.
- Bei Patientinnen mit einer BRCA1/2 Mutation, entweder einem triple-negativen (Tumorgröße >2cm oder positive Achselhöhlenlymphknoten) oder einem hormonrezeptorpositiven Brustkrebs mit hohem Restrisiko für einen Erkrankungsrückfall steht der PARP-Inhibitor Olaparib für 1 Jahr zur Verfügung.
- Bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Tumor und einem hohen Restrisiko für einen Erkrankungsrückfall steht der CDK 4/6-Inhibitor Abemaciclib für 2 Jahre zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie (Antihormontherapie) zur Verfügung.

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. Die Bestrahlung wird typischerweise wochentags (Montag bis Freitag, 5x pro Woche) verabreicht. Diese Aufteilung der Strahlendosis wird auch als Fraktionierung bezeichnet.

Der Nutzen einer Strahlenbehandlung lässt sich bisher nicht durch Genexpressionsanalysen (Untersuchung auf spezielle Eigenschaften und Funktionen der Krebszellen)

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 Tumoroperation. Sie trägt somit zur Heilung der Krebserkrankung durch die Vernichtung möglicherweise noch im Operationsgebiet verbliebener Tumorzellen bei.
- Palliative Therapie: Wenn eine Heilung nicht mehr erreicht werden kann und Symptome durch ein Fortschreiten der Erkrankung, z. B. Knochenschmerzen, bestehen (metastasierte Situation):
  Bei Patientinnen mit Brustkrebs, bei denen sich in anderen Organen Tochtergeschwülste (Metastasen) gebildet haben, kann eine örtliche Bestrahlungsbehandlung krankheitsbedingte Beschwerden wirksam lindern (z. B. Schmerzen bei Knochenmetastasen, Funktionsausfälle bei Hirnmetastasen) bzw. Komplikationen durch die Metastasen (z. B. Knochenbrüchen) vorbeugen.

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

- Standardmäßig soll nach einer brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung der gesamten Brust erfolgen. Diese soll in 15–16 Behandlungssitzungen über 3–5 Wochen erfolgen (sog. moderate Hypofraktionierung). Alternativ kann eine Behandlung mit 25–28 Sitzungen über 5–6 Wochen durchgeführt werden (sog. konventionelle Fraktionierung). Eine stark verkürzte Bestrahlung der ganzen Brust in 5 Sitzungen über eine oder 5 Wochen (sog. Ultra-Hypofraktionierung) ist aktuell kein Standard, kann aber in Einzelfällen erwogen werden.
- Je nach Rückfallrisiko (insbesondere bei jüngeren Patientinnen, G3, Tumorgröße > 2 cm oder triple-negativer bzw. HER2-positiver Erkrankung) sollte eine zusätz-

liche 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. Alternativ 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 bestimmen 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.

Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie nach Mastektomie (Entfernung der Brustdrüse) (Postmastektomie-Radiotherapie „PMRT“)

- Eine adjuvante Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie wird nur bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt.
  - Die Bestrahlung der Brustwand erfolgt in der Regel mit einer moderaten Hypofraktionierung über 3 Wochen. Dies ist auch bei erfolgter Brustrekonstruktion möglich. Alternativ kann eine konventionelle Fraktionierung über 5-6 Wochen angewendet werden. Die Ultra-Hypofraktionierung wird nicht standardmäßig empfohlen, kann aber in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen.
- Eine adjuvante Strahlentherapie der Brustwand soll durchgeführt werden
  - bei einer Tumorgröße von über 5 cm (pT3), insbesondere wenn weitere Risikofaktoren vorliegen
  - bei Tumoren mit Befall der Haut und/oder der Brustwand (pT4)
  - wenn nach der Operation noch Tumorreste vorhanden sind, die durch eine erneute Operation nicht beseitigt werden können (R1/2 Status),
  - wenn 1–3 befallene Lymphknoten in der Achselhöhle nachgewiesen wurden und weitere Risikofaktoren vorliegen
  - bei Nachweis von 4 und mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle (unabhängig von sonstigen Risikofaktoren),
  - bei erheblicher Tumorausdehnung (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.

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 befallenem Wächterlymphknoten (= Sentinel-Lymphknoten) ohne weitere Lymphknotenoperation und brusterhaltender Operation, wenn die „ACOSOG Z0011-Kriterien“ nicht erfüllt sind (Tumorgröße 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.

- Die Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt in der Regel mit einer konventionellen Hypofraktionierung über 5-6 Wochen, alternativ kann die moderate Hypofraktionierung über 3 Wochen angewendet werden. Die Ultra-Hypofraktionierung wird bei einer Lymphabflussbestrahlung nicht empfohlen.
- Eine Strahlentherapie der 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 (supra-/infraklavikulär),
  - bei 1-3 befallenen Lymphknoten bei Patientinnen, bei denen der Tumor in der inneren Hälfte der Brust oder hinter der Brustwarze sitzt oder bei Hormonrezeptor-Negativität (Mammaria interna-Gebiet).
  - bei Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms.
  - bei Befall in der Tiefe der Achselhöhle (Level III), bezogen auf die Lymphabflusswege am Schlüsselbein
- Eine Strahlentherapie der 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 bei linksseitigem Tumorsitz und deutlichen Begleiterkrankungen im Bereich des Herzens 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 eine 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 Lungenkrebserkrankung steigen. Daher wird empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Supportive (unterstützende) 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	Stoffwechel- 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 (Lipom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline/Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
Liposomales Doxorubicin	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4

Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neubildungen, sekundäre Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkrankungen	Stoffwechel- und Ernährungs-Störung	Psychiatrische Erkrankung	Erkrankung des Nervensystems	Augenerkramkungen	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. Knochenerkr.	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-Trakt es (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallenerkr.	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Haarausfall)	Skelettmus.-, Bindegew.- u. Knochenerkr.	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-/Doxo-rubicin	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, Kardio-myopathie
Taxane											
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-	periphere Neu-ropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien
nab-Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-	periphere Neuro-pathie (CIPN)
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-	Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie

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. Knochenerkr.	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), SELTEN: Blutungen aus der Gebärmutter, Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut, Venenthrombosen, Embolien, Verschlechterung der Sehkraft. Ein Besuch beim Augenarzt vor Beginn der Behandlung ist sinnvoll. Eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung mit Ultraschall der Gebärmutter ist ratsam.

Aromatasehemmer

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

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

- Osteoporose, Knochenbrüche, Hitzewallungen

Nebenwirkungsprofile zielgerichteter Substanzen

Antikörper-Therapie

- Trastuzumab: Allergie bei erster Anwendung; Herzschwäche
- Pertuzumab: Durchfall
- Bevacizumab: Blutdruckerhöhung, Blutungen, vermehrte Eiweißausscheidung im Urin, Kieferknochenschwund (v. a. bei Kombination mit Bisphosphonaten)

Tyrosinkinase-Hemmer gegen HER2-Rezeptor

- Lapatinib, Neratinib, Tucatinib: Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag, Müdigkeit

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

- Trastuzumab-Deruxtecan: Lungenerkrankungen, Abfall der weißen Blutkörperchen, Übelkeit
  T-DM1: niedrige Blutplättchen, Anstieg der Leberwerte, atypische Lungenentzündung, periphere Neuropathie
- Sacituzumab-Govitecan: Übelkeit, Erbrechen, Abfall der weißen Blutkörperchen

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 (Entzündung der Mundschleimhaut), atypische Lungenentzündung, Anstieg des Blutzuckers, Infektionen, Hautausschlag

CDK4/6-Inhibitoren

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

PARP-Inhibitor

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

Übelkeit und Erbrechen

Während früher Übelkeit und Erbrechen als Folge der Chemotherapie häufig waren und die Lebensqualität der Patientinnen sehr stark beeinflussen konnten, gibt es heute mehrere hochwirksame Medikamente (Antiemetika), 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/m^2
  - Gesamtdosis: Doxorubicin: max. 500 mg/m^2
- Verkapseltes Doxorubicin (peg-liposomal/lipsomal) 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 Lokaltherapien z. B. Menthol-haltige Salben oder Antidepressiva-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 Chemotherapieregimen, 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 Gebärmutterschleimhautkrebs etwas erhöht.

Palliative Therapie

Zur Symptomkontrolle im metastasierten Stadium sollte eine unterstützende Therapie nach palliativmedizinischen Kriterien zusätzlich zur standardgemäßen Antitumor-Therapie frühzeitig erwogen werden.
Zur supportiven Therapie, Schmerztherapie und antiemetischen Therapie existieren jeweils eigene Leitlinien.

Brustkrebs in besonderen Situationen – besondere und seltene Erkrankungsformen

Phylloide Tumoren, (Angio-)Sarkome und metaplastische Karzinome

- Phylloide Tumoren
  - sind meist gutartig. Der Name leitet sich vom griechischen Wort Phyllon (Blatt) ab, aufgrund seines gelappten Achselhöhle 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 Phylloidestumoren, jüngerem Alter der Patientin und knappem Schnittrand. Eine Operation der Achselhöhle 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
  - sind seltene, rasch wachsende Tumore, die unbedingt in einem Zentrum behandelt werden sollten.
  - Meistens ist aufgrund der Tumorgröße eine Entfernung der Brustdrüse mit weitem Sicherheitsabstand notwendig
  - Die medikamentöse Behandlung erfolgt wie bei triple-negativen Tumoren, wobei die neoadjuvante Chemotherapie (Chemotherapie vor der Operation) eher kritisch

gesehen wird, da sie schlecht auf die Chemotherapie ansprechen. Es besteht die Gefahr, dass der Tumor weiterwächst und dann 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 die 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 Axilladissektion (Entfernung des Brustdrüsengewebes und der Achsellymphknoten) 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 Brustkrebserkrankung.
- Die Prognose ist ähnlich wie beim Brustkrebs mit der entsprechender 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 (≤ 40 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).
- Eine Unterbrechung (max. 2 Jahre nach mind. 18 Monate Vortherapie) der antihormonellen Therapie bei Kinderwunsch hat keinen kurzfristigen Überlebensnachteil.
- Das Alter ist ein zusätzlicher Risikofaktor und wichtig bei der Entscheidung, ob eine Strahlentherapie nach der Brustentfernung empfohlen wird.
- Allen Patientinnen unter 50 Jahren mit einem triple-negativen Tumor sollte eine genetische Beratung und anschließende genetische Testung auf BRCA 1/2 angeboten werden. 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 abgestillt 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 einen 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.
- Die Chemotherapie erfolgt 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 ist zu bevorzugen.
- Bei Unwirksamkeit oder Gegenanzeigen der Tamoxifentherapie werden Aromatasehemmer nur in Kombination mit GnRH Analoga empfohlen.
- 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)

- ist sehr selten: 0,04–0,5 % aller bösartigen Brusterkrankungen
- betrifft 0,6–1,2/100 000 Frauen mit Brustimplantaten pro Jahr und Brusterkrankungen
- Die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Erkrankung nach Implantateinlage liegt bei ca. 8 Jahren.

- Symptome sind meist Schwellung und Serom, sie treten lange nach der eigentlichen Operation auf.
- Die 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 dazu,

- ein Wiederauftreten der Erkrankung im Bereich der betroffenen Brust und der Gegenseite und auch von Tochtergeschwülsten (Metastasen) frühzeitig zu erkennen,
- den Erfolg der medikamentösen Nachbehandlung zu prüfen
- Nebenwirkungen (wie z. B. Knochenbrüchigkeit, Herzschwäche, Müdigkeit, sexuelle Beschwerden, Lymphödem, gestörte Wahrnehmung, Zweiterkrankungen) zu erkennen und notwendige Behandlungen zu veranlassen,
- die Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern

Inhalte der Nachsorge

- Beratung zu möglichen psychischen und sozialen Problemen, die in Folge der Erkrankung auftreten können (Schwangerschaft, Konzentration, Sexualität, Lebensqualität, Wechseljahresbeschwerden, Angst vor Wiederauftreten); Einbeziehen von Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde, Betreuer)
- regelmäßige Kontrolle der aktuellen Antihormontherapie (bspw. Therapieadhärenz, Überprüfung des aktuellen Menopausenstatus) und ggf. Therapieanpassung
- Zweitmeinung zur Primärtherapie
- Individuelle Beratung zu Risikofaktoren und therapeutischen Maßnahmen (z. B. zum erblichen Brustkrebs, zur endokrinen Therapie, zu risikoreduzierenden Operationen, zum Brust-Wiederaufbau)
- Motivation zur Teilnahme an Interventionsprogrammen in der Nachsorge (z. B. Lifestyle, Therapietreue etc.)

Empfohlene Interventionen im Rahmen der Nachsorge

Individuelle Beratung zur Veränderung des persönlichen Lebensstils und zur Vermeidung von Erkrankungen, die den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen können

- Regelmäßige Blutzuckerkontrollen und Einstellen eines erhöhten Blutzuckers (Diabetes mellitus Typ II)
- Optimierung des Körpergewichts (bei BMI <18,5 und > 30)
- Ernährungsoptimierung: Nächtliche Nahrungskarenz (zwischen der letzten Mahlzeit am Tag und der nächsten am Folgetag sollten mindestens 13 Stunden liegen), bewussterer Umgang mit Fetten in der Nahrung (mindestens 15 % weniger Kalorien durch Fett), denn bei hormonabhängigen Brustkrebs ist eine fettreduzierte Ernährung mit einem besseren Gesamtüberleben verbunden
- Verzicht auf Rauchen (durch Rauchen 2 x erhöhte brustkrebsspezifische, 4 x erhöhte nicht-brustkrebsspezifische Sterblichkeit)
- Alkoholkonsum verringern (Alkoholeinnahme reduzieren auf unter 6g/d)
- Regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivität
- Stressbelastung reduzieren
- Regelmäßige Routine-Nachsorgeuntersuchungen im Rahmen der Nachsorge
- Erfragen der Krankengeschichte und von Beschwerden
- körperliche Untersuchung
- gynäkologische 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)

- Knochendichtemessung zu Therapiebeginn und regelmäßig bei Frauen mit frühen Wechseljahren und Frauen unter Aromatasehemmer-Einnahme
- Um bei möglicherweise herzschädigenden Therapien (z. B. Anthrazykline, anti-HER2 Therapien) eine Herzschwäche rechtzeitig zu erkennen, sollte während der Behandlung eine Echokardiografie-Kontrolle nach 6, 12 und 24 Monaten erfolgen. Nach Beendigung der medikamentösen Behandlung sollte der Herzultraschall für die nächsten fünf Jahre (insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren) einmal jährlich erfolgen, danach alle fünf Jahre.

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		invasiv: alle 3 Monate DCIS alle 6 Monate			invasiv: alle 6 Monate		invasiv: alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik ± Befunden ± Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					
Mammo-grafie und Sonografie	BET**	beidseits alle 12 Monate					
	Mastektomie	andere Seite: alle 12 Monate					
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 anamnestische 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)
  - Multizentrizität (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 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.

Antihormontherapie-basierte Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung

Antihormontherapie-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 hormonabhängigen Tumorzellen gehemmt, daher auch endokrine oder antihormonelle Therapie genannt.
- Ausnahme: lebensbedrohliche Situation durch drohenden Funktionsverlust eines Organs oder ausgeprägte, belastende Symptomatik. Aber ein drohender Organausfall und/oder symptomatische Metastasierung stellen nicht zwingend eine Indikation zur Chemotherapie dar. Eine endokrin-basierte Therapie kann bei hormonabhängiger Erkrankung individuell eingesetzt werden.
- Eine antihormonelle Behandlung und eine Chemotherapie sollten außer im Rahmen von Studien nicht gleichzeitig erfolgen. Eine antihormonelle Therapie im Anschluss an eine durchgeführte Chemotherapie ist dagegen als Erhaltungstherapie sinnvoll.
- Bei fehlender Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegative Tumore) ist eine Antihormontherapie nicht wirksam.
- Unter einer Antihormontherapie-basierten bzw. endokrin-basierten Behandlung versteht man die Kombination einer antihormonellen Therapie mit anderen zielgerichteten Substanzen. Dieses sind derzeit vor allem CDK4/6-Hemmer, aber auch mTOR-Hemmer, antiangiogenetische Substanzen oder PI3K-Hemmer (siehe weiter unten) sowie PARP-Hemmer und selektive Östrogenrezeptor-abbauende Substanzen (Selective Estogen Receptor Degrader, SERD).

- Der Hormonrezeptorstatus der Metastase ist nicht immer mit dem des ursprünglichen Tumors identisch, da dieser sich im Laufe der Erkrankung ändern kann.
- Falls möglich, sollte deshalb von der aktuellsten Metastase eine Gewebeprobe gewonnen werden, um den Rezeptorbefund neu zu bestimmen.
- Die Therapieentscheidungen sollten die vorangegangenen medikamentösen Behandlungen mit ihren jeweiligen Ansprechdauern, das Alter und andere Erkrankungen der Patientin sowie den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente berücksichtigen. Mutationen (genetische Veränderungen) im Östrogenrezeptor (z. B. ESR1) gewinnen zukünftig für die Therapieplanung an Bedeutung.
- Antihormonelle 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)

- Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-Analoga-Therapie (medikamentöse Blockade der Eierstockfunktion) kann analog zur postmenopausalen Patientin (nach den Wechseljahren) behandelt werden.
- Kombinationstherapien von CDK4/6-Inhibitoren, GnRH-Analoga und antihormoneller Therapie sind wirksam.
- Tamoxifen ist bei prämenopausalen Frauen auch als alleinige antihormonelle Therapie wirksam, wird aber meist mit der Ausschaltung der Eierstockfunktion (GnrH-Analoga) 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 dieses wirksamer ist (siehe unten).

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, Anastrazol, 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.
- Individuell kann je nach Ansprechen auf einen CDK4/6-Inhibitor bei Fortschreiten des Tumors erwogen werden, diesen fortzusetzen (treatment beyond progression) und nur den antihormonellen Partner zu wechseln (z. B. von Aromatasehemmer auf Fulvestrant und umgekehrt).
- Nach einem CDK4/6-Hemmer ist eine alleinige antihormonelle Therapie (Monotherapie) kaum noch wirksam und sollte nur in Einzelfällen gegeben werden.
- Eine Ausnahme stellen die sogenannten oralen SERDs dar, welche den Östrogenrezeptor nicht nur blockieren, sondern zerstören. Diese können nach Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor insbesondere bei längerem Ansprechen und dem Vorliegen einer ESR1 Mutation (siehe oben) nach erfolgter Zulassung eingesetzt werden.
- Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination eines Aromatasehemmers oder eines

antiöstrogenen Medikaments mit einem mTOR-Hemmer (Everolimus). Diese zielgerichtete Therapie (mTOR) blockiert Signalwege in Tumorzellen und kann Resistenzentwicklungen im Rahmen einer antihormonellen Therapie verhindern.
Sie hat Nebenwirkungen, die sorgfältig gegen den Nutzen abgewogen werden müssen. Resistenzentwicklung bedeutet, dass die Tumorzellen die Oberhand gewinnen, die keine Hormonempfindlichkeit mehr aufweisen.

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

Antihormonelle Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung in Kombination mit einer antiangiogenetischen Therapie

- Damit ein Tumor oder eine Metastase wachsen können, müssen Blutgefäße gebildet werden, die die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleisten.
- Bei einer antiangiogenetischen Therapie werden Medikamente gegeben, welche diese Neubildung von Gefäßen verhindern.
- Bevacizumab wird bisher als einziges antiangiogenetisch wirksames Medikament eingesetzt.
- Der Einsatz einer antiangiogenetischen Therapie zusammen mit einer endokrinen Therapie wird nicht empfohlen.
- Wurde dagegen eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab zusammen mit einer Chemotherapie begonnen, dann sollte nach Beendigung der Chemothera-

pie 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 antihormonelle 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.
- Allerdings kann die Kombination eines Aromatasehemmers mit den zwei Antikörpern (Trastuzumab und Pertuzumab = duale Therapie) je nach Situation (Therapiedruck) erwogen werden.
- Auch eine Behandlung mit der Kombination CDK4/6-Hemmer plus einer HER2-gerichteten Therapie ist relativ gut verträglich und effektiv (Abemaciclib plus Fulvestrant plus Trastuzumab), und kann in den hinteren Linien eingesetzt werden.

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.
- Antihormonelle 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 meist 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 oft über lange Zeit kontrollierbare Erkrankung mit einer möglichst 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 meist guter Lebensqualität zu erzielen.

Da die Therapieentscheidung nicht immer einfach ist und häufig mehrere Möglichkeiten mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen ausgewählt werden können, sollten Sie darauf achten, dass „Ihre Erkrankung“ in einem Tumorboard, dem mehrere Fachrichtungen angehören, eines zertifizierten Brustzentrums vorgestellt und diskutiert wird.

Ziel jeder Therapie in der metastasierten Situation ist es, einen hohen Nutzen bei geringem Nebenwirkungsspektrum 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 (vor oder nach den Wechseljahren)
- 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 antihormonellen 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 bzw. die Metastase kleiner oder verschwindet im Idealfall in der Bildgebung vollständig und die Beschwerden gehen zurück. Leider kommt es voraussichtlich 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 Wahl sind taxan- (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) oder anthrazyklinhaltige (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin) Therapien. Eine weitere Option bei fehlender Hormonabhängigkeit (hormonrezeptornegativem und HER2-negativem Brustkrebs, dem sogenannten triple-negativen Brustkrebs) sind platinhaltige Medikamente (Carboplatin), v. a. wenn eine Mutation in einem der Brustkrebsgene (*BRCA 1/2*) vorliegt.
- Auch die erneute Behandlung (Reinduktion) mit einem bereits früher angewendeten Zytostatikum, wie z. B. einem Taxan, kann 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 Abläufe in 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 Antihormontherapie eingesetzt. Alleine haben sie meist 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. Ein solches Medikament, 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 (*BRCA 1/2*) 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 hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen metastasierten Brustkrebs im Blut 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 verschieden 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 „Antikörper-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).
- Bei vorbehandelten Patientinnen kann der Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan (TDXD) eine weitere Behandlungsoption sein. Diese Substanz ist wie das T-DM-1 ein „Antikörper-Drug-Konjugat“. Interessant an der Substanz ist, dass es nicht nur beim HER2 3+ Brustkrebs eingesetzt werden kann, sondern auch beim HER2 1+ oder 2+ (sog. HER2-low). Bei Patientinnen mit CDK4/6-Vorbehandlung (siehe Kapitel endokrine Therapie bei metastasiertem hormonrezeptorpositiven Brustkrebs) bzw. Chemotherapievorbehandlung kann mit TDXD sogar eine Überlebenszeitverlängerung erreicht werden.
- 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, 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.
- T-Dxd war im Direktvergleich bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen wirksamer als T-DM1. Daher wird dieser Substanz der Vorzug gegeben.
- Behandlung von Patientinnen mit Hirnmetastasen bei HER2-positivem metastasierten Brustkrebs
  - Der Einsatz des Antikörper-Drug-Konjugats T-Dxd und T-DM1 kann zur Therapie von Hirnmetastasen erfolgen. 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 metastasieren 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 einer Chemotherapie 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.
- Ebenso wie beim HER2+ Brustkrebs kann auch beim HER2- Brustkrebs der Einsatz eines Antikörper-Drug-Konjugates erfolgreich sein. Sacituzumab Govitecan kann nach Vorbehandlung zum Einsatz kommen und zwar beim triple-negativen Brustkrebs als auch beim hormonabhängig wachsendem Brustkrebs. Hier muss aber eine ausgedehntere Vorbehandlung gegeben sein.
- Trastuzumab Deruxtecan, v. a. beim HER2-low hormonabhängig wachsendem Brustkrebs ist bei mehrfach vorbehandeltem Brustkrebs eine weitere sehr gute Behandlungsmöglichkeit.

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 Beispiel beim Checkpointinhibitor Atezolizumab in Kombination mit der Chemotherapie nab-Paclitaxel sowie bei Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Carboplatin mit oder ohne 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 (teilweise oder ganz Absterben des Unterkieferknochens) 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, damit er Vorsichtsmaßnahmen treffen kann (z. B. Antibiotika)

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 und Sie teilnehmen können.

Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Osteoonkologie

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. (oral=durch den Mund, z. B. Tablette, Kapsel)
- Clodronat 1500 mg i. v. alle 3–4 Wochen (i.v.=intravenös, z. B. Spritze in eine Vene)
- 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 (s.c.=subcutan, Spritze unter die Haut)

Vor dem Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab muss eine Untersuchung von Zähnen, Zahnfleisch und Kieferknochen erfolgen, um das Auftreten von Kieferosteonekrosen (Zerstörung 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 Tumortherapie 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.

Lokale Behandlung von wenigen Tochtergeschwülsten in der Leber oder Lunge (Oligometastasierung)

- Jede lokale Behandlung (Operation, Bestrahlung oder Maßnahmen wie die Hochfrequenzbehandlung – RFA) in dieser Situation ist eine individuelle Entscheidung. Vor einem Eingriff sollte, wenn möglich, die histologische Untersuchung der Metastase durch eine Biopsie erfolgen.
- Fernmetastasen: Eine gezielte Bestrahlung der Absiedlungen z. B. durch eine stereotaktische Bestrahlung oder eine selektive interne Radiotherapie (SIRT=TARE transarterielle Radioembolisation) und die Kombination aus Chemotherapie und Verschluss von Tumorgefäßen, die den Tumor ernähren (Chemoembolisation=TACE)

sind weitere lokale Verfahren, die in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen können.

Merke

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

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 hervorgerufen, 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.
- Therapeutisch steht die 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) zur Verfügung.
- Das wiederholte Ablassen des Ergusses durch mehrfache Punktionen kann im Einzelfall die operative Verklebung des Rippenfells hinauszögern oder unnötig machen, daher ist ein kontinuierliches Ablassen durch Punktion 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 lokale 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 systemischen 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 können Chemotherapeutika direkt in den Herzbeutel eingebracht 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)

Allgemeines

- Das zentrale Nervensystem kann durch Absiedelungen von Tumorzellen entweder im Hirngewebe (Hirnmetastasen) oder im Bereich der Hirnhäute (Leptomengiosis carcinomatosa) befallen werden. Die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei Brustkrebs hat in den letzten Jahren zugenommen. Dies ist einerseits durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit Brustkrebs im Allgemeinen und andererseits durch die genauere und häufiger eingesetzte MRT-Diagnostik des Gehirns zu erklären. Bislang gibt es jedoch keinen Anhalt dafür, dass MRT-Untersuchungen des Gehirns bei beschwerdefreien Brustkrebspatientinnen mit dem Ziel einer Früherkennung von Hirnmetastasen die Überlebensraten verbessern würden.
- Patientinnen mit neu diagnostizierten oder progredienten Hirnmetastasen sollten in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung der Neurochirurgen diskutiert werden, so dass die optimale Therapie für die Hirnmetastasen unter Berücksichtigung der Gesamtsituation festgelegt werden kann.
- Mögliche Therapieoptionen bei Hirnmetastasen sind die Operation, die Bestrahlung sowie die Systemtherapie. Je nach Situation werden mehrere Therapieoptionen kombiniert.

Lokaltherapie (Bestrahlung und/oder Operation)

- Bei einzelnen oder wenigen Metastasen sollte eine gezielte Hochpräzisionsbestrahlung dieser Herde in einer einzigen oder wenigen Sitzungen erfolgen (stereotaktische Bestrahlung). Die stereotaktische Bestrahlung wurde vorrangig bei 1–4 Hirnmetastasen untersucht, kann aber auch in ausgewählten Fällen mit bis zu 10 Metastasen zum Einsatz kommen.
- Eine Operation sollte in Betracht gezogen werden, wenn es sich um eine einzelne Metastase im Hirn handelt, eine aktuelle Histologie erforderlich ist, ausgeprägte

Beschwerden durch die Metastase bestehen oder eine stereotaktische Bestrahlung durch die Metastasengröße (> 3–4 cm) eingeschränkt möglich ist.

- Nach einer operativen Entfernung von Hirnmetastasen sollte zur Senkung des lokalen Rezidivrisikos eine Nachbestrahlung des Tumorbetts (sowie ggf. eine stereotaktische Bestrahlung weiterer verbliebener Hirnmetastasen) angewendet werden.
- Eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung zur Operation oder stereotaktischen Bestrahlung kann das Auftreten weiterer Hirnmetastasen im Verlauf verzögern, ist jedoch mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko assoziiert (u. a. Konzentrations-/Merkfähigkeitsstörungen, Fatigue, Haarausfall).
- Eine Ganzhirnbestrahlung (ggf. in Kombination mit einer Dosisaufsättigung der bestehenden Metastasen) soll zum Einsatz kommen, wenn eine stereotaktische Bestrahlung nicht möglich ist. Bei guter Prognose sollte eine Schonung gedächtnisbildender Hirngebiete (sog. Hippocampus) zum Einsatz kommen.

Medikamentöse Therapie

- Je nach Gesamtsituation der Erkrankung und Allgemeinzustand kann eine rein Beschwerde-orientierte Behandlung (Kortison-haltige Medikamente, ggf. Mittel gegen epileptische Anfälle) erwogen werden.
- Bei den meisten Patientinnen erfolgt neben der lokalen Therapie (Strahlentherapie/Operation) eine zusätzliche Systemtherapie.
- Bei Patientinnen mit HER2-positiven Brustkrebs und asymptomatischen Hirnmetastasen kann eine alleinige Systemtherapie mit HER2-zielgerichteten Substanzen, die eine nachgewiesene Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen haben, eine Option darstellen.
- Bei Patientinnen mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen, die hierfür eine Strahlentherapie und/oder Operation erhalten, muss die aktuelle Systemtherapie bei ansonsten stabilen Metastasen außerhalb des Gehirns nicht geändert werden.

Leptomeningeosis carcinomatosa

- Der Einsatz einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie kann auch beim Befall der Hirnhäute durchgeführt werden.
- Aufgrund des zumeist verstreuten Ausbreitungsmusters entlang der Hirnhäute im Wirbelsäulenbereich kann ein Chemotherapeutikum innerhalb des Rückenmarkkanals (intrathekal) verabreicht werden.
- Liegt ein umschriebener, symptomatischer Befall vor, kann eine Bestrahlung als zusätzliche oder einzige Maßnahme sinnvoll sein. Diese erfolgt in der Regel als Ganzhirnbestrahlung und/oder als Bestrahlung von Herden im Bereich des Rückenmarkskanals. Eine Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse (Ganzhirn und gesamter Rückenmarkskanal) kann in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen.

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 keine 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 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 nachgewiesenen Vorteile, können aber in Einzelfällen verwendet werden. Ein Beleg für eine verbesserte Prognose konnte bisher nicht 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 eventuell 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 (= aus Pflanzen hergestellte Arzneimittel, die keine synthetischen Wirkstoffe enthalten) 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 Lungenkrebserkrankungen.
- 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 Hormonrezeptor-positivem 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 durch eine Brustkrebserkrankung erforderlichen Therapien können bei Frauen zu gynäkologischen Problemen und Beeinträchtigungen führen. Am häufigsten treten dabei sogenannte Wechseljahresbeschwerden auf. Dazu zählen beispielsweise:

- Hitzewallungen
- Gewichtszunahme
- Schlafstörungen
- trockene Scheide
- Stimmungsschwankungen

Grund für diese Probleme ist der Hormonentzug, der durch die antihormonelle Therapie oder auch durch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie entsteht.

Therapie von Wechseljahresbeschwerden

Eine Hormonersatztherapie ist nach einer Brustkrebserkrankung nicht empfohlen, da sich hierdurch das Rezidivrisko erhöhen kann. Auch ohne eine solche Therapie gibt es wirkungsvolle Möglichkeiten, um die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Dazu gehören

- Einnahme von Medikamenten, die sonst bei Depressionen, Epilepsie oder Bluthochdruck eingesetzt werden. Da diese Medikamente die Wirkung der antihormonellen Therapie beeinträchtigen können, eignen sich nicht alle für die Behandlung. Empfohlen werden Venlafaxin (ursprünglich zur Behandlung von Depressionen) oder – unter Tamoxifen – Gabapentin (häufig verwendet bei Nervenschmerzen). Melatonin (Hormon zur Steuerung des Tag-Nacht-Rhythmus) kann die Schlafqualität verbessern. Gelenkschmerzen bei Therapie mit Aromatasehemmern sprechen häufig gut auf Duloxetin (Wirkstoff zur Behandlung von Polyneuropathie) an. Bei anderen Substanzen, wie Oxybutynin (meist eingesetzt bei Überaktivität der Blase)

oder Pregabalin (zur Behandlung von Neuralgien), 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. Hier wären beispielsweise Yoga, Pilates oder auch Hypnoseformen zu nennen.
- Verhaltenstherapie
- Akupunktur oder Elektroakupunktur verbessern v.a. die durch Aromatasehemmer ausgelösten Gelenkbeschwerden. Viele Patientinnen berichten, dass sie auch gegen Hitzewallungen, Depressionen und Angst bzw. Schlafstörungen wirken. Deshalb kann sich bei diesen Symptomen ein Versuch lohnen.
- Bei Trockenheit in der Scheide und Beschwerden beim Geschlechtsverkehr sollen in erster Linie hormonfreie Feuchtigkeitsgele oder Gleitmittel verwendet werden, die die Beschwerden häufig lindern oder beseitigen. Zusätzliche Entspannungsübungen helfen nachweislich. Bei Fortbestehen der Beschwerden können auch ultraniedrig dosierte Östriol-Milchsäure-Präparate (E3) lokal in der Scheide verwendet werden. In Einzelfällen kann auch eine spezielle Laserbehandlung Linderung verschaffen.
- Die Wirkung pflanzlicher Medikamente ist nicht gesichert. Soja-Isoflavonoide können bei Schlafstörungen und lokal gegen Scheidentrockenheit eingenommen werden. Rotklee-Isoflavonoide wirken möglicherweise bei Hitzewallungen und Schlafstörungen. Allerdings können Rotklee und Soja-Produkte durch ihre hormonähnliche Wirkung die Wirksamkeit der antihormonellen Therapie herabsetzen, sodass sich eine negative Wirkung nicht ausschließen lässt. Bei Johanniskrautprodukten ist zu berücksichtigen, dass sie durch Aktivierung von körpereigenen Stoffwechselprozessen die Wirkung von endokrinen Therapien, Tyrosinkinaseinhibitoren (zielgerichtete Therapie, um das Tumorwachstum zu hemmen) und Chemotherapie beeinträchtigen können.
- Eine Mischung von Bromelain, Papain (Enzyme aus der Ananas- bzw. der Papaya-

pflanze), Selen und Lektin (Spurenelement bzw. pflanzliches Enzym) scheint die durch Aromatasehemmer bedingten Gelenkbeschwerden lindern zu können.

Fertilitätserhalt trotz Chemotherapie

Zehn Prozent aller Frauen erkranken im Alter von unter 40 Jahren an Brustkrebs und viele wünschen sich trotz der Erkrankung Kinder. Zwischenzeitlich gibt es Möglichkeiten, die Fertilität trotz Chemotherapie zu erhalten. Eine „Hormonspritze“ (GnRH-Agonisten) versetzt die Frauen dabei in die Wechseljahre. Beginnt die Behandlung ca. ein bis zwei Wochen vor der Chemotherapie, kann so die Funktion der Eierstöcke trotz Chemotherapie erhalten werden. Zusätzliche Maßnahmen zum Fertilitätserhalt sind die Entnahme von Eierstockgewebe oder Eizellen, die entsprechend kryokonserviert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Möglichkeiten sollte jeder Patientin im fertilen Alter eine entsprechende Beratung angeboten werden. Die Informationen dazu, wie die Fruchtbarkeit trotz Chemotherapie erhalten werden kann, bietet auch das Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen „Fertiprotekt“ (https://fertiprotekt.com).

Kontrazeption bei Brustkrebs

Grundsätzlich sind bei Brustkrebs die Pille oder Hormonspirale nicht erlaubt. Eine bereits liegende Hormonspirale kann für die Dauer der Therapie aber in der Gebärmutter verbleiben. Nicht-hormonelle Verhütungsmethoden wie Kondome können genutzt werden, sollten aber mit großer Sorgfalt auf Grund der geringeren Verlässlichkeit angewendet werden. Bei abgeschlossener Familienplanung kann auch eine Sterilisation sinvoll sein.

Sexuelle Gesundheit

Die Diagnose „Brustkrebs“ an sich, sowie die operative und medikamentöse Therapie beeinflussen das seelische und körperliche Befinden der Frau. So kann das Vertrauen in den eigenen Körper und das Bedürfnis nach und die Freude an Sexualität verloren gehen.

Die Patientinnen selbst und auch die betreuenden Ärzte sollten sich nicht scheuen, diese Themen, die noch immer zu den Tabuthemen gehören, bei den Nachsorgeuntersuchungen offen anzusprechen. Denn nur dann ist Hilfe und Unterstützung möglich.

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. Das Selbstbestimmungsrecht der Ratsuchenden und PatientInnen wird kontinuierlich gestärkt und gemeinsame Entscheidung(sfindung) von informierten PatientInnen und ÄrztInnen wurde gesetzlich verankert (z. B. 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. 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, 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 zur Stärkung der Gesundheitskompetenz sind deshalb u. a.:

- Ratsuchende und PatientInnen stärker in gesundheitliche Vorsorge, ärztliche Diagnostik und Therapie einzubinden
- Informierte PatientInnen in gemeinsame Entscheidungsfindung (partizipative Entscheidung) einzubinden
- Selbstbestimmung der Ratsuchenden/PatientInnen zu stärken
- Menschlichkeit, Zuwendung, Einfühlungsvermögen in eine verständliche Kommunikation einfließen zu lassen
- den Gesundheitszustand der gesamten Bevölkerung zu verbessern
- die Lebensqualität der einzelnen zu steigern

Kommunikation

Eine gelungene Kommunikation zwischen PatientInnen und ihren ÄrztInnen spielt eine entscheidende Rolle in der Prävention und Behandlung. Eine gute Kommunikationsfähigkeit stellt eine ärztliche Kernkompetenz und die Grundlage für eine vertrauensvolle

Arzt-PatientInnen Beziehung dar. Diese 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 ideellen und materiellen Stellenwert im Gesundheitswesen 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-Gespräches sind deshalb 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 und Behandlungsabläufen zum Verständnis helfen, bitten Sie Ihre/n 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 evte. 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.

Das deutsche Gesundheitssystem befindet sich mitten in einer digitalen Transformation. Um die vielfältigen Angebote nutzen zu können, wird für PatientInnen und Angehörige der Gesundheitsberufe die digitale Gesundheitskompetenz zu einer Schlüsselqualifikation. Diese zu stärken, um niedrigschwellige Zugänge zu zielgruppenspezifischen und auf individuelle Bedürfnisse abgestimmte Angebote zu machen, ist eine der aktuellen Herausforderungen im Gesundheitswesen.

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 Augenhöhe“ 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 arbeiten gleichberechtigt miteinander
- 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

Entscheidungscoaching ist eine nicht-direktive Unterstützung, die von Angehörigen von Gesundheitsberufen (z. B. ÄrztInnen, Pflegende) angeboten wird, damit sich PatientInnen aktiv an Gesundheitsentscheidungen beteiligen können.

Entscheidungscoaching durch Gesundheitsexperten, das durch verständliche und auf wissenschaftlichen Daten basierende Informationen unterstützt wird, kann eine deutliche Entscheidungsunterstützung für PatientInnen darstellen:

- dadurch werden die PatientInnen besser informiert
- dadurch können die PatientInnen ihre aktive Rolle bei der Entscheidungsfindung verbessern

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 IIα hemmen. Topoisomerase IIα 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
Chemotherapie	unspezifische Therapie, die schnell teilende Zellen (vor allem Krebszellen) abtötet
DCIS	Duktales Carcinoma in situ. Frühe Krebsform aus dem Milchgang (Ductus), die noch nicht als tatsächlicher Krebs gilt, da die Zellen noch nicht die Zellgrenzen zerstört haben. Häufig vergesellschaftet mit Mikrokalk.
Emesis	Erbrechen
Endokrine Therapie	Antihormonelle Therapie; wird bei Nachweis eines Hormonrezeptors eingesetzt.
ER (Östrogenrezeptor)	Eigenschaft der Tumorzelle; gibt bei Nachweis Hormonabhängigkeit an.
Fatigue-Syndrom	Müdigkeits-Syndrom; betrifft nicht nur Menschen mit Krebs. Beschreibt allgemeine Müdigkeit sowohl im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch der geistigen Möglichkeiten. Gehäuft bei Chemotherapie oder Bestrahlung.
Fernmetastase	Tochtergeschwulst; Ausbreitung des Tumors auf andere Organe (z. B. auf Lunge, Leber oder Knochen)
Gen	Chromosom, Erbgut

GnRH-Analogon	Medikament, das die Keimdrüsenfunktion (Frauen: Eierstöcke, Männer: Hoden) ausschaltet. Dies führt dazu, dass dort keine Geschlechtshormone 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.
Immuncheckpoint-inhibitor-Antikörper	Antikörper, die gezielt an Immunzellen andocken, damit diese Krebszellen erkennen und vernichten können.
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	Bösartiger Tumor
Klimakterium	Wechseljahre (1 Jahr lang keine Regelblutung mehr)
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
Luminal	Ein Tumor mit Hormonrezeptoren wird als luminaler Tumor bezeichnet.
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.
Mutation	Bei jeder Zellteilung kann es zu Fehlern kommen; gerade Tumorzellen teilen sich oft und hinterlassen fehlerhafte Kopien. Diese werden als Mutation bezeichnet.
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.
Pathologie	Lehre von krankhaften Vorgängen im Körper
PCR/Komplett-remission	Vollständige Rückbildung des Tumors
Postmenopause	Zeit nach den Wechseljahren

Postneoadjuvante Therapie	Weitere Chemo- bzw. Antikörpertherapie bei Nicht-Erreichen einer Komplettremission (non-Pcr), nach bereits vorgeschalteter Chemotherapie und anschließender Operation
Prämenopause	Zeit vor den Wechseljahren
PR (Progesteron-rezeptor)	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
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 Lymphknotengruppe 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
Systemisch	Eine Therapie den gesamten Körper betreffend

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.
Tumorbiologie	Beschreibung des Tumors hinsichtlich seiner Eigenschaften wie zum Beispiel Hormonrezeptorstatus und Teilungsgeschwindigkeit
Zielmoleküle	Angriffsziel im Tumorgewebe, der Hormonrezeptor ist zum Beispiel ein solches Zielmolekül
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	Tumorvorstufe („in situ“)
	T1	Größe < 2 cm
	T2	Größe 2 – 5 cm
	T3	Größe > 5 cm
	T4	Haut oder Muskel oder beides befallen
	T4d	sog. „inflammatorisches Mammakarzinom“ (ausgedehnter Befall der Hautlymphgefäße 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
	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen vorhanden
G	Grading (Wachstumstendenz der Krebszellen)	
	G1	langsam wachsend, den normalen Brustzellen ähnlich
	G2	schneller wachsend, den normalen Brustzellen noch etwas ähnlich
	G3	sehr schnell wachsend, den normalen Brustzellen wenig ähnlich
L	Beurteilung der Lymphbahnen um den Tumor herum	
	L0	Lymphbahnen ohne Krebszellen
	L1	Lymphbahnen mit Krebszellen
V	Beurteilung der Gefäße um den Tumor herum	
	V0	Gefäße ohne Krebszellen
	V1	Gefäße mit Krebszellen
R	Beurteilung der Resektionsränder (Schnittränder) um den Tumor herum	
	R0	Schnittränder ohne Tumorzellen
	R1	Schnittränder von Tumorzellen infiltriert

Hormonrezeptorstatus

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

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

HER2-Status

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

Bewertung Immunhistochemie:

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

Bewertung FISH/CISH:

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

Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2023

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. Andreas Hartkopf, Ulm
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. 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, Zürich
Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg
PD Dr. Rachel Würstlein, München

Wir danken folgenden Patientengruppen für die Mithilfe bei der Erstellung dieses Ratgebers:

Allianz gegen Brustkrebs e. V. (Annette Kruse-Keirath)
BRCA Netzwerk e. V. (Traudl Baumgartner)
Brustkrebs Deutschland e. V. (Renate Haidinger)
Facebookgruppe „Triple Negativ“ (Katrin Schüre)
Förderverein Brustzentrum – Die Revierinitiative (Barbara Kols-Teichmann)
Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband e. V. (Hedy Kerek-Bodden)
Mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V. (Brigitte Welter)
Mamma Mia (Eva Schumacher-Wulf)
Netzwerk Brustkrebs beim Mann e. V. (Peter Jurmeister)
Think-Pink Club (Nadja Will)

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