

MEHR WISSEN – BESSER LEBEN

# **DIAGNOSE BRUSTKREBS**

## IMPRESSUM

### Herausgeber

Krebsverband Baden-Württemberg e. V.  
Adalbert-Stifter-Straße 105 · 70437 Stuttgart  
Tel. 0711 848-10770 · Fax 0711 848-10779  
info@krebsverband-bw.de  
www.krebsverband-bw.de



krebsverband.bw



Krebsverband Baden-Württemberg

### Autorinnen

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger  
Dr. med. Andrea Petzold  
Dr. med. Caroline Karpowitz  
Prof. Dr. med. Mechthild Krause  
Dr. med. Maren Goeckenjan  
Dr. med. Theresa Link

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der Technischen Universität Dresden  
Anstalt des öffentlichen Rechts des  
Freistaates Sachsen

Wir danken der Sächsischen Krebsgesellschaft e.V.,  
die diese Broschüre dem Krebsverband Baden-  
Württemberg e.V. zum Nachdruck zur Verfügung  
stellte.

### Gestaltung

Kreativ plus GmbH, Stuttgart  
www.kreativplus.com

### Druck

Druckerei Raisch GmbH + Co. KG  
Reutlingen

### Bildnachweise

Christina-Hohner-Photography,  
iStock

### Disclaimer

Diese Broschüre wurde von ausgewiesenen  
Fachärzten aus dem Bereich der Onkologie  
auf ihre inhaltliche Richtigkeit geprüft.  
Sie richtet sich an medizinische Laien und  
erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.  
Die Broschüre gibt einen Überblick zum Thema  
Brustkrebs, die den Betroffenen als Entscheidungs-  
hilfe dienen soll. Sie ersetzt jedoch nicht das  
persönliche Gespräch mit dem Arzt, d. h.  
individuelle Diagnostik, Therapie und Beratung  
sind unerlässlich.

### Alle Rechte vorbehalten

© 2021 Krebsverband Baden-Württemberg e. V.

Stand: Mai 2021

Mit freundlicher Unterstützung





Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,  
sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die Diagnose Brustkrebs stellt für die meisten Betroffenen einen massiven Einschnitt in ihr bisheriges Leben dar. Alles Gewohnte und viele zukünftige Ziele scheinen zunächst in Frage gestellt. Stattdessen muss man sich plötzlich mit einer Erkrankung auseinandersetzen, die oft als bedrohlich empfunden wird. Das bedeutet nicht nur, dass man sich Diagnostik- und Therapiemaßnahmen unterzieht, sondern auch mit dem Arzt einzelne Behandlungsmöglichkeiten bespricht und gemeinsam plant. Dies ist meist eine große Herausforderung.

Ein Patentrezept für den „richtigen“ Umgang mit einer Krebserkrankung gibt es nicht. Aber jeder kann einen Weg für sich finden.

Wichtig ist, dass Sie sich aktiv darum kümmern und Ihr Leben selbst in die Hand nehmen. An dieser Stelle möchte Sie unsere Patientenbroschüre „Diagnose Brustkrebs“ unterstützen: In ihr werden medizinische Informationen rund um das Thema Brustkrebs verständlich aufbereitet. Außerdem unterstützt Sie der Ratgeber bei der Bewältigung Ihrer Sorgen, indem er Ängste anspricht und Empfehlungen zum Umgang mit der Erkrankung gibt.

Daneben ist Brustkrebs jedoch auch eine Erkrankung, der man sehr gut mit Früherkennungsmaßnahmen begegnen kann. Ein Schwerpunkt der Broschüre liegt daher auch auf der Früherkennung der Brustkrebserkrankung.

Erläutert wird zudem, wie man die Prognose nach einer Brustkrebsdiagnose durch gesunde Lebensweise verbessern kann.

Es ist uns ein großes Anliegen, Sie über die Erkrankung Brustkrebs gut zu informieren und Sie während der Therapie und darüber hinaus optimal zu begleiten und wünschen Ihnen alles Gute.

Ihr  
Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Martens  
Vorstand des Krebsverbandes  
Baden-Württemberg

Ihre  
Ulrika Gebhardt  
Geschäftsführerin des Krebsverbandes  
Baden-Württemberg

Zur besseren Lesbarkeit werden in dieser Broschüre personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, generell nur in der im Deutschen üblichen männlichen Form angeführt, also z. B. „Teilnehmer“ statt „TeilnehmerInnen“ oder „Teilnehmerinnen und Teilnehmer“.

Dies soll jedoch keinesfalls eine Geschlechterdiskriminierung oder eine Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes zum Ausdruck bringen.

# INHALT

7	Einführung
8	Epidemiologische Daten
10	Allgemeines zu Brustkrebs
12	Risikofaktoren
15	Erblicher Brust- und Eierstockkrebs (BRCA-Mutation)
22	Früherkennung
25	Wie erkenne ich Brustkrebs – Mögliche Symptome
26	Diagnostik bei Auffälligkeiten
32	Histopathologischer Befund
37	Behandlung von Brustkrebs
37	· Operation
43	· Strahlentherapie
46	· Systemtherapie
47	· Chemotherapie
49	· Antihormonelle Therapie
52	· Zielgerichtete Therapie
55	Metastasierter Brustkrebs
67	Beratung zum Fertilitätserhalt
70	Sexualität und Brustkrebs
77	Was kann ich tun, um die Prognose zu verbessern?
82	Nachsorge bei Brustkrebs
85	Was ist bei Wiederauftreten der Erkrankung zu tun?
86	Möglichkeiten der Palliativmedizin
87	Bildnachweis
88	Psychosoziale Krebsberatungsstellen



# EINFÜHRUNG

**Nach einer neuen Schätzung des Robert Koch-Instituts wurden 2016 in Deutschland rund 492.000 Krebserkrankungen diagnostiziert. Etwa die Hälfte der bösartigen Tumoren betrafen Brustdrüse (68.900), Prostata (58.800), Dickdarm (58.300) und Lunge (57.500). Erfreulicherweise beobachten wir für viele Krebsarten eher rückläufige Erkrankungsraten, aber trotzdem steigt die Gesamtzahl der Krebserkrankungen aufgrund der Alterung der Gesellschaft. Daher wird für das Jahr 2020 eine Zunahme der neudiagnostizierten Krebserkrankungen auf rund 510.000 Erkrankungsfälle prognostiziert.**

In den letzten Jahrzehnten konnte die Prognose bei Nachweis von Brustkrebs extrem verbessert werden, indem individualisiert und zielgerichtet, in Abhängigkeit von der Art der Brustkrebserkrankung therapiert wird.

Dieser Ratgeber möchte Ihnen dabei helfen, wichtige Fragen zu Brustkrebs, insbesondere auch zu modernen Untersuchungsmethoden, Behandlungsmöglichkeiten und Betreuungskonzepten zu beantworten. Dieser Ratgeber soll Teil von vielen Angeboten sein.

Das Wissen ist ständig im Fluss, sodass der Ratgeber nur den Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Erstellens widerspiegeln kann. So haben sich auch in den letzten Jahren und Jahrzehnten große Änderungen in der Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs ergeben. Wir empfehlen Ihnen, dass Sie sich bei allen Fragen immer zuerst an ihren behandelnden Arzt/Ärztin wenden. Das individuelle Gespräch und eine auf Sie zugeschnittene Therapie steht im Vordergrund.

## EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

**Jährlich erkranken in Deutschland circa 69.000 Frauen und 700 Männer an Brustkrebs entsprechend der aktuellen Veröffentlichung des Robert-Koch-Institutes. Brustkrebs ist bei Frauen weiterhin die häufigste Krebserkrankung mit knapp 30 %, Gebärmutterkrebs ist derzeit die 5-häufigste Krebserkrankung und Eierstockkrebs steht an 8. Stelle der weiblichen Krebserkrankungen.**

Die Wahrscheinlichkeit für Frauen, im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom zu erkranken, liegt bei 13 %. Das bedeutet circa jede 8. Frau wird in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken. Der Altersgipfel der Neuerkrankungen liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Brustkrebs hat eine hohe 5-Jahres-Überlebensrate von fast 90 %. Es gibt eine Vielzahl an Frauen, in Deutschland geschätzt mehr als 500.000 Frauen, die als Langzeitüberlebende mit den Folgen der Erkrankung und der Therapie leben.

Es gibt Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit in den verschiedenen Ländern in Europa, aber auch Unterschiede zwischen Europa und Asien. So ist die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, in Europa und Nordamerika sehr viel höher als beispielsweise in Asien.

Brustkrebs kann auch Männer betreffen. Aber nur ca. 1% von allen Brustkrebserkrankungen wird bei Männern festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl des männlichen Brustkrebses und der damit geringen vorhandenen Studiendaten orientiert sich die Therapie an der Therapie des weiblichen Brustkrebses. Erfreulicherweise gibt es aber gerade in den letzten Jahren immer mehr Studien, an denen auch Männer mit Brustkrebs teilnehmen können, sodass auch Männer Zugriff auf innovative Therapien erhalten.

Nach wie vor ist Todesursache Nr. 1 in Deutschland Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems, gefolgt an 2. Stelle von Krebs. Trotz der stark verbesserten





Abbildung 1: Robert Koch-Institut

Prognose ist aufgrund der hohen Fallzahl hierbei Brustkrebs die Krebserkrankung, an der die meisten Frauen versterben, gefolgt von Lungen- und Darmkrebs. Trotzdem die Zahl der Erkrankungen an Brustkrebs in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat, versterben heute weniger Patienten an Brustkrebs als noch vor 20 Jahren. Frauen nehmen bewusst an Vorsorgeuntersuchungen teil. Hier ist unter anderem das Mammografie-Screening zu nennen mit 2-jährlichen Mammografien vom 50. – 70. Lebensjahr. Durch die Vorsorgeuntersuchungen nimmt die Zahl an kleineren Tumoren bei Erstdiagnose deutlich zu, was die Prognose entscheidend verbessert hat. Darüber hinaus gab es einen großen Fortschritt in der medikamentösen, der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung.

Ziel ist es, die Heilungschancen weiter zu verbessern. Darüber hinaus wird versucht, wenn sich bereits Tochtergeschwülste gebildet haben (metastasierete Erkrankung), durch eine moderne Systemtherapie eine Chronifizierung der Erkrankung mit möglichst guter Lebensqualität zu erreichen.

## ALLGEMEINES ZU BRUSTKREBS

**Unter Brustkrebs (Mammakarzinom) versteht man bösartige (maligne) Tumore, die vom Drüsengewebe ausgehen. Die Brust ist in Brustdrüsengänge und in Läppchen aufgeteilt. In bis zu 90% der Fälle geht bei Brustkrebs die Erkrankung von den Milchgängen (Ductuli) und in ungefähr 10% der Fälle von den Läppchen (Lobuli) aus.**

Häufig werden anstelle von Krebs von vielen Menschen die Worte „Tumor“ oder „Geschwulst“ verwendet. Hier ist zu beachten, dass Tumor und Geschwulst übersetzt „Schwellung“ heißt und dass Tumor nicht gleichzusetzen ist mit bösartig. Tumore, Schwellungen oder Knoten können auch gutartig sein. Deswegen ist es wichtig, zu wissen, ob ein gutartiges (benignes) oder bösartiges (malignes) Geschehen vorliegt. Im Gegensatz zu einem Tumor ist eine Krebserkrankung immer bösartig. Charakteristisch für eine Krebserkrankung ist, dass die Krebszellen sich unkontrolliert vermehren. Diese Zellen haben die Fähigkeit, nicht nur lokal in das umgebende Gewebe einzudringen, sondern auch über das Lymphsystem in Lymphknoten einzuwandern und über das Blut an entfernten Organen Tochtergeschwülste (Metastasen) zu bilden. Am häufigsten treten Metastasen in Knochen, Lunge und Leber auf. Prinzipiell kann aber jedes Organ betroffen sein.

Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs. Daher ist extrem wichtig, dass der Pathologe, der das Gewebe unter dem Mikroskop untersucht, eine Vielzahl an Faktoren beurteilt. Wichtig ist neben dem Ursprung des Karzinoms die Bestimmung der Hormonrezeptoren, des Wachstumsfaktorrezeptors HER2-neu und des Proliferationsfaktors Ki67.

Bei einem Carcinoma in situ handelt es sich um eine Vorstufe von Brustkrebs. Hier ist die komplette operative Entfernung gleichgesetzt mit der Heilung der Erkrankung.

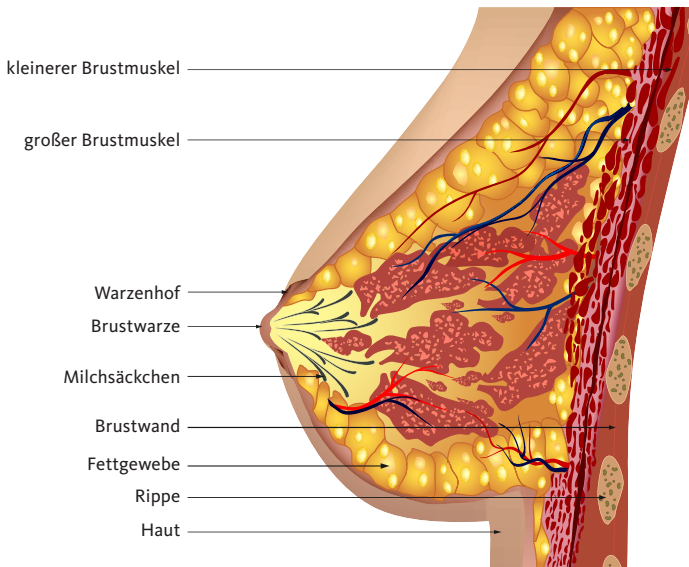


Abbildung 2: Anatomie der Brust

Erst wenn die Basalmembran (die unterste Schicht des Epithels) durchbrochen ist, besteht ein klassisches invasives Karzinom mit dem potenziellen Risiko einer Metastasierung. Bei Nachweis von Metastasen ist das Risiko höher an der Brustkrebskrankung als an einer anderen Todesursache zu versterben.

Die Brust der Frau ist im Laufe des Lebens zahlreichen Veränderungen ausgesetzt: Brustentwicklung von der Präpubertät, von Pubertät zur erwachsenen Frau, innerhalb des Menstruationszyklus, während der Schwangerschaft, ggf. unter Einnahme von Hormonen, z. B. der Antibabypille oder auch nach den Wechseljahren. Auch eine Hormonersatztherapie, eingesetzt bei Wechseljahresbeschwerden, beeinflusst die Brust der Frau. Das Verhältnis von Fett- und Drüsengewebe verschiebt sich im Laufe des Lebens. Jüngere Frauen haben einen höheren Anteil an Drüsengewebe, während nach den Wechseljahren das Drüsengewebe schrittweise durch Fettgewebe ersetzt wird. Auch der Anteil des Bindegewebes kann sich ändern. So haben vorwiegend junge Frauen ein dichteres Brustdrüsengewebe, was die Beurteilung der Bildgebung beeinflussen kann.

Das Wachstum und die Entwicklung der Brust werden durch die weiblichen Hormone bzw. Botenstoffe, wie dem Östrogen und dem Gestagen beeinflusst.

## RISIKOFAKTOREN

**Viele Frauen fragen sich, ob sie für das Auftreten ihrer Krebserkrankung verantwortlich sind.**

Auch wenn wir mittlerweile eine Vielzahl von Risikofaktoren für Brustkrebs kennen, kann man nie eindeutig von einem bestimmten Verhalten auf das Auftreten einer Krebserkrankung schließen. Häufig ist es ein multifaktorielles Geschehen vorliegend und auch Frauen mit vorbildlichem, gesundem Lebensstil können an Brustkrebs erkranken.

Extrem wichtig ist es zu vermitteln, dass der Patient nicht selbst schuld an der Krebserkrankung ist. Eine Vielzahl an Faktoren kann bei der Entstehung einer Krebserkrankung eine Rolle spielen.

Untersuchungen haben gezeigt, dass neben dem weiblichen Geschlecht, das fortgeschrittene Alter und eine familiäre Vorbelastung zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen. Die allermeisten Brustkrebserkrankungen treten jedoch in Familien auf, wo sonst niemand an Brustkrebs erkrankt ist.

Hormone können das Erkrankungsrisiko beeinflussen: Eine frühe erste und eine späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt gelten als Risikofaktoren. Die langfristige Einnahme einer Antibabypille und auch einer Hormonersatztherapie bei Wechseljahresbeschwerden kann das Risiko an Brustkrebs zu erkranken erhöhen. Daher sollte kritisch abgewogen werden, ob postmenopausal eine Hormonersatztherapie wirklich nötig ist oder nicht. Bei ausgeprägten Wechseljahresbeschwerden sollte diese möglichst nur kurzfristig angewendet werden.

Sehr dichtes Brustdrüsengewebe, bestimmte gutartige Brustveränderungen oder eine vorausgegangene Brustkrebserkrankung zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren.

Ein Teil der Brustkrebserkrankungen ist auf ein erhöhtes genetisches Risiko zurückzuführen. Sind nahe Verwandte an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt, steigt das Risiko, selbst zu erkranken. Ebenso steigt das Brustkrebsrisiko nach einer Strahlentherapie des Brustkorbs im Kindes- oder Jugendalter.

Auch Lebensstilfaktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel sowie Alkohol sind Risikofaktoren. Außerdem kann Rauchen das Risiko geringfügig erhöhen.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist Übergewicht. Dies erklärt sich dadurch, dass Östrogene im Fettgewebe produziert werden. Aufgrund dessen haben Ernährungsberatungen und Sport einen hohen Stellenwert, um das Risiko zu minimieren.

**Tabelle 1:** Häufigste Risikofaktoren aufgeführt

1.	BRCA 1-, BRCA 2- Mutation (breast cancer gen) (RR 7)
2.	Frauen mit früherer Mammakarzinomerkrankung (RR 5)
3.	Familiäre Belastung (Mutter, Schwester) (RR 4)
4.	Atypische duktales/lobuläre Hyperplasie (RR 3)
5.	Andere Krebserkrankungen in der Vorgeschichte (RR 3)
6.	Deutliches Übergewicht (RR 2)
7.	Kinderlosigkeit, späte Erstgebärende (> 30 J) (RR 2)
8.	Frühe Menarche (1. Periode <12 J), späte Menopause (>52 J) (RR 2)
9.	Alter über 50 Jahre (RR 2)
10.	Hormonsubstitution (RR 1,5)

*(RR bedeutet Relative Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung)*

Das Wachstum der Brustkrebszellen wird auch von Hormonen beeinflusst. Es können bei bis zu 70 % der Mammakarzinome vermehrt Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren (ER oder PR) nachgewiesen werden. Diese Mammakarzinome werden als Hormonrezeptor-positiv (HR-positiv) bezeichnet. Circa 20% sind HER2-neu (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor2) positiv, d. h. HER2-neu wird überexprimiert. Wenn dieser Wachstumsfaktor an der Oberfläche der Zellen vorhanden ist, kommt eine gegen HER2-gerichtete Antikörpertherapie infrage. Der Rezeptorstatus des Mammakarzinoms stellt sowohl einen wichtigen prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf als auch ein wichtiges Charakteristikum zur Wahl der bestmöglichen Brustkrebstherapie dar.

Daneben beeinflusst das Alter der Patientin die Prognose. So sind prämenopausale Patientinnen häufiger von aggressiven Tumoren, wie z. B. triple-negativen Tumoren (Hormonrezeptor-negativ und HER2-neu negativ), betroffen als postmenopausale Patientinnen.



# ERBLICHER BRUST- UND EIERSTOCKKREBS (BRCA-MUTATION)

**Von den ca. 69.000 Frauen, die in Deutschland jährlich neu an Brustkrebs erkranken, sind ungefähr 5% auf Mutationen in den Brust- und Eierstockkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 zurückzuführen. Weitere 5 – 15% sind auf andere Gene zurückzuführen, deren Bedeutung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht hinreichend bekannt sind. Eierstockkrebs, welcher viel seltener auftritt (derzeit ca. 7.800 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland), scheint häufiger genetisch bedingt zu sein. Bei Patienten mit Eierstockkrebs wurden in über 20% Mutationen im BRCA1 oder BRCA2-Gen festgestellt.**

Das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs beträgt bis zum 80. Lebensjahr 70% und für Eierstockkrebs 20 – 40% bei Vorliegen einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation. BRCA1/BRCA2-Familien bestehen meist aus sehr jungen an Brustkrebs erkrankten Frauen. Die Hälfte erkrankt bereits vor dem 45. Lebensjahr. Darüber hinaus treten häufig triple-negative Erkrankungen bei BRCA1- und sogenannte Luminal-B-Tumore (HR positiv/Her2neu negativ, hohes KI67) bei BRCA2-Mutationsträgerinnen auf. Neben Brust- und Eierstockkrebs sind das Pankreaskarzinom (Karzinom der Bauchspeicheldrüse) oder bei Männern das Prostatakarzinom häufiger zu finden.

## Therapierelevanz einer BRCA1-/2-Mutation

Für die Behandlung ist die Kenntnis des BRCA1/2-Status zunehmend relevant. Dabei ist es wichtig, zwischen den vererbten (germline) Keimbahnmutationen (gBRCA1/2) und einer im Tumor entstandenen somatischen Mutation (sBRCA1/2) zu unterscheiden.

Über die Feststellung, dass BRCA<sub>1/2</sub>-assoziierte Krebserkrankungen besser auf eine Chemotherapie mit Carboplatin ansprechen, hat sich Carboplatin in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) etablieren können.

PARP-Inhibitoren (PARPi) stehen als gezielte Therapie für Anlageträgerinnen zur Verfügung. Zunächst konnten sie bei Patienten mit einem Eierstockkrebsrezidiv als Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Chemotherapie, später auch bei Ersterkrankung eines Eierstockkrebses eingesetzt werden. Dies brachte einen bis dato nie nachgewiesenen Effekt der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Olaparib und Talazoparib sind PARP-Inhibitoren, die in der Europäischen Union für das Keimbahn-BRCA<sub>1/2</sub>-assoziierte metastasierte Mammakarzinom zugelassen wurden. Auch die operative Therapie des Brustkrebses kann bei Vorliegen einer BRCA<sub>1/2</sub>-Mutation von der Standardtherapie abweichen und ggf. wird in Kombination mit einer Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes die Gegenseite ebenfalls entfernt. Dabei ist es wichtig, die Prognose der Ersterkrankung zu berücksichtigen.

## Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs


Ende der 90er Jahre wurde das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, als Registerstudie gegründet. Derzeit gibt es in Deutschland 23 Zentren des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. In Sachsen sind dies die Zentren am Uniklinikum Dresden und Leipzig. In allen Zentren werden Risikopatientinnen nach einheitlichem Standard interdisziplinär beraten und betreut. Bislang sind über 45.000 Risikofamilien mit über 25.000 DNA-Proben dokumentiert. Damit verfügt das Konsortium über die weltweit umfangreichste Datenbank zum familiären Brust- und Eierstockkrebs. An der Identifikation weiterer Risikogene wird geforscht.



## Indikation zur genetischen Beratung und Genanalyse

Der beste Indikator für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer BRCA1-/2-Mutation ist die Familienanamnese. Mit etwa 40% werden Mutationen am häufigsten in Familien mit Eierstockkrebs und in Familien mit männlichem Brustkrebs vorgefunden. In reinen Brustkrebsfamilien finden sich zum Teil niedrige Detektionsraten für Mutationen. Hier gilt, je jünger die Betroffene ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer BRCA1-Mutation.

In Familien ohne weitere Brust- oder Eierstockkrebserkrankung konnten für das TNBC mit Erkrankung bis zum 49. Lebensjahr und bei Eierstockkrebs bis zum 79. Lebensjahr Mutationsnachweisraten von mindestens 10% nachgewiesen werden. Daher stimmten die Vertragskrankenkassen des Konsortiums einer molekulargenetischen Untersuchung im Rahmen der Konsortialbetreuung zu.



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DGK e.V.

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

### Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden?

(Teil 1 von 2)

Oxford LOE: 2b   GR: B   AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)\*

- **mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter**
- **mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Lebensjahr) erkrankt ist**
- **mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen**

\* **Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei  $\geq 10\%$ . Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive populations-basierter Untersuchungen).**

Abbildung 3 / Teil 1: Aktuelle Kriterien für genetische Beratung im Rahmen des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEBEN  
HEILEN

## Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden?

(Teil 2 von 2)

Oxford LOE: 2b    GR: B    AGO: ++

**Familien mit (je aus einer Familienseite)\***

- **mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter unter 50 J. (= vor dem 51. LJ).**
- **mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau unter 35 J.**
- **mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs**
- **Weitere empfohlene Kriterien**
  - eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahre
  - eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
  - bei therapeutischer Relevanz (e.g. PARPi)

\* **Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei ≥ 10 %. Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive Populations-basierter Untersuchungen).**

Abbildung 3 / Teil 2: Aktuelle Kriterien für genetische Beratung im Rahmen des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Lange Zeit bestand die Gendiagnostik für familiären Brust- und Eierstockkrebs ausschließlich aus den beiden Genen *BRCA1* und *2*. Im Jahr 2010 wurde das 3. Risikogen, *RAD51C*, vom Deutschen Konsortium beschrieben. Das *RAD51C*-Gen war der langersehnte Beweis für die Existenz weiterer Risikogene und lenkte den Blick auf die DNA-Doppelstrangreparatur (homologe Rekombination) und ihrer Bedeutung für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs. In die DNA-Doppelstrangreparatur sind auch weitere Gene eingebunden, wie zum Beispiel *ATM*, *CHEK2* oder *TP53*. Mit der Umstellung der Technik des Nachweises der Genveränderungen auf das Next-Generation Sequencing (NGS) konnte die Brustkrebsanalyse als Panel-Analyse auf 10 Hauptgene erweitert werden, die nun routinemäßig untersucht werden.

Es wird zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass die neuen Gene mit einem moderateren Brustkrebsrisiko und nur zum Teil mit einem erhöhten Eierstockkrebsrisiko einhergehen. Aus klinischer Sicht ist notwendig, über den alleinigen Nachweis der Risikoerhöhung hinaus den klinischen Nutzen einer genetischen Untersuchung zu belegen, d. h. nachzuweisen, dass die genetische Untersuchung durch das Angebot spezifischer präventiver Maßnahmen

letztendlich zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist dies aufgrund der niedrigen Fallzahlen für alle 8 Risikogene noch nicht erfolgt und somit stellt diese Fragestellung ein Hauptforschungsgebiet des Konsortiums dar. Es ist wichtig Daten zu aufgetretenen Erkrankungen, dem klinischen Verlauf und zu Früherkennungsmaßnahmen oder Risikoreduzierenden Operationen zu generieren. Insgesamt ist die Beratung zur klinischen Konsequenz nach einer Genanalyse damit erheblich komplexer geworden. Für den klinischen Umgang mit Anlageträgerinnen von Mutationen in den neuen Genen wurde im Jahr 2017 eine erste Konsensempfehlung des Deutschen Konsortiums publiziert. Diese ist auch auf der Website des Deutschen Konsortiums einzusehen. Über eine Registerstudie und mit dem Angebot zur Teilnahme an einem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) unter Studienbedingungen wird das Deutsche Konsortium einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die neuen Gene zu klassifizieren und angemessene Präventionsstrategien zu entwerfen.

 [www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/)

## Gezielte Prävention Risikoreduzierende Operationen und IFNP

In die klinische Beratung zur Prävention bei erblicher Disposition gehen bereits jetzt verschiedene weitere Parameter ein, da die Effizienz der präventiven Maßnahmen hängt sowohl vom erwarteten Tumortyp als auch von Früherkennungsmöglichkeiten abhängt. Bei Vorliegen einer BRCA<sub>1</sub>-Mutation und einem zu erwartenden aggressiveren Karzinom, wie beispielsweise dem TNBC, nimmt die primäre Prävention mit risikoreduzierenden Operationen einen höheren Stellenwert ein, als z. B. im Falle einer BRCA<sub>2</sub>-Mutation und einem zu erwartenden hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, dessen Therapie im Falle einer frühen Feststellung möglicherweise keine Chemotherapie benötigt. Prophylaktische risikoreduzierende Operationen der Brust sind in erster Linie bei Trägerinnen einer BRCA<sub>1</sub>-/<sub>2</sub>-Mutation indiziert, denn hier sind die Erkrankungsrisiken im Vergleich zu anderen Genen am höchsten und die Senkung der Sterblichkeit durch prospektive Daten belegt. Bei der Beratung sollte neben dem Lebenszeitrisko auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit in einem überschaubaren Zeitraum, z. B. das Zehnjahresrisiko, und das aktuelle Alter berücksichtigt werden. Dies gilt allerdings

hauptsächlich für gesunde Anlageträgerinnen, da für an Brustkrebs Erkrankte insbesondere das Fernmetastasierungsrisiko der Ersterkrankung relevant ist. Das Risiko für eine Zweiterkrankung hängt sehr stark vom betroffenen Gen und dem Alter bei der Ersterkrankung ab. Der Beginn und die Dauer des IFNP mit u. a. jährlichem MRT der Brust, orientiert sich an dem erwarteten altersabhängigen Erkrankungsrisiko.

Zukünftig werden über die Kenntnis weiterer Faktoren, z. B. genetischer als auch nicht genetischer Einflussfaktoren, die Empfehlungen zu präventiven Maßnahmen noch individueller angepasst werden können.

## Lebensstil und Brustkrebsrisiko bei BRCA1- und 2

Es ist ein mehrfach beobachtetes Phänomen, dass Frauen, die nach 1940 geboren wurden ein höheres Erkrankungsrisiko aufweisen als Frauen, die vor dem 2. Weltkrieg geboren wurden. Die Erbanlagen haben sich in der Zeit kaum verändert, sodass anzunehmen ist, dass der seither geänderte Lebensstil eine wesentliche Rolle spielt. Aus großen epidemiologischen Studien ist für die Allgemeinbevölkerung bekannt, dass körperliche Bewegung, Normalgewicht etc. vor einer Brustkrebserkrankung schützen können. Dies ist nicht einfach auf Trägerinnen einer BRCA-Mutation übertragbar.

Da prämenopausaler Brustkrebs in der Allgemeinbevölkerung viel seltener auftritt, ist kaum bekannt, dass ein hoher Body-Mass-Index (BMI) prämenopausale Frauen vor Brustkrebs sogar schützen kann. Adipositas, d. h. extremes Übergewicht, ist für postmenopausale Frauen aber ein Risikofaktor. Da die meisten Frauen mit BRCA1- und BRCA2-Mutation vor dem 50. Lebensjahr erkranken, könnte dies für die spezielle Situation der Anlageträgerinnen relevant sein.

Zu den bekannten nicht genetischen Einflussfaktoren für Brustkrebs gehört auch die frühe Menopause. Lange haben retrospektive Daten den Eindruck erweckt als würde die frühzeitige risikoreduzierende operative Entfernung der Eierstöcke und Eileiter auch das Brustkrebsrisiko von BRCA1-/2-Anlageträgerinnen bis zu 50 % senken. Eine erste prospektive Studie konnte diesen Zusammenhalt jedoch nicht bestätigen. Allerdings wird das Risiko für Eierstockkrebs, der häufig lebenslimitierend ist, dramatisch gesenkt. Der

Zeitpunkt der Menopause ist für Anlageträgerinnen wahrscheinlich weniger relevant.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann Ratsuchenden mit erhöhtem Brustkrebsrisiko nur allgemein ein gesunder Lebensstil analog der Erkenntnisse für die Allgemeinbevölkerung empfohlen werden. Falls eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt, kann derzeit die Teilnahme an der LIBRE-Studie empfohlen werden, wo der Einfluss von intensiver sportlicher Aktivität und Ernährung bei Anlageträgerinnen überprüft wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das lebenslange Erkrankungsrisiko beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs so hoch ist, dass spezifische Präventionsmaßnahmen gerechtfertigt sind. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs stellt eine einheitliche interdisziplinäre Versorgung von Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland sicher mit dem Ziel, des Nutznachweises für Präventionsmaßnahmen und des stetigen Erkenntnisgewinns auf dem Gebiet der Gendiagnostik.



# FRÜHERKENNUNG

**Die Vorsorge bei nicht erblich bedingtem Brustkrebs besteht aus der Selbstuntersuchung der Brust, Früherkennungsuntersuchungen beim Frauenarzt und dem Mammografie-Screening.**

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm bietet Frauen ab 30 Jahren die Möglichkeit einer jährlichen Tastuntersuchung beim Arzt.

Frauen zwischen 50 und 69 Jahren werden im Rahmen es Mammografie-Screening-Programms alle zwei Jahre zu einer Röntgenuntersuchung der Brust eingeladen.

## 1. Selbstuntersuchung

Diese wird häufig empfohlen, auch wenn sie laut derzeitiger Datenlage nicht die Prognose beeinflussen kann. Einmal im Monat sollten Frauen ihre Brüste eingehend betrachten und auf Knoten hin abtasten. Da die Frauen selbst ihre Brust am besten kennen, besteht die Möglichkeit, Veränderungen frühzeitig zu bemerken.

Die Selbstuntersuchung sollte bei Frauen, die noch ihre Regelblutung haben, in der 1. Zyklushälfte erfolgen. Jede neu aufgetretene Veränderung, die Sie bemerken, sollten Sie Ihrem Frauenarzt zeigen, der dann entscheiden kann, ob es sich um eine harmlose Veränderung handelt oder ob weitere Untersuchungen notwendig sind.

Die Selbstuntersuchung der Brust sollte als erstes mit der Betrachtung beginnen – im Stehen vor dem Spiegel von vorne und von der Seite mit erhobenen Armen, mit seitlich in die Hüfte eingestützten Armen und hängenden Armen. Es ist hier auf Rötungen, Vorwölbungen, Orangenhaut, ekzematöse Veränderungen der Brustwarze, Veränderung der Position der Brustwarzen,

Absonderung von Sekret aus der Brustwarze und neu aufgetretenen Einziehungen der Brustwarze zu achten.

Das Abtasten der Brust, Achselhöhlen und Schlüsselbeinregion sollte sowohl im Stehen als auch im Liegen erfolgen.

Es bietet sich an, die Tastuntersuchung strukturiert durchzuführen, indem z. B. bei Rechtshändern die linke Hand im Stehen als Wiederlage unter die jeweilige Brust gehalten wird und mit der rechten Hand vom Brustansatz jeweils Richtung Brustwarze zirkulär ausgestrichen wird, z. B. im Uhrzeigersinn. Die Untersuchung gestaltet sich nach dem Duschen einfacher, wenn die Haut noch etwas feucht ist.

Außerhalb des Stillens auftretende vor allem blutige Absonderungen aus der Brustwarze sollten weiter abgeklärt werden.



Abbildung 4: Abtasten der Brust. Vgl. unsere Kurzanleitung zur Selbstuntersuchung unter: <https://www.krebsverband-bw.de/mehr-wissen-besser-leben/broschueren>

Untersuchungskurse für die Brustselbstuntersuchung werden u. a. an zahlreichen Krankenhäusern angeboten.

## 2. Früherkennungsuntersuchung beim Frauenarzt

Bei der jährlichen Vorsorgeuntersuchung beim Frauenarzt sollte ab dem 30. Lebensjahr oder bei etwaigen Auffälligkeiten jederzeit die Tastuntersuchung der Brust durchgeführt werden.

## 3. Mammografiescreening

Nach Einführung des Mammografie-Screening-Programms in Deutschland für Frauen vom 50. bis 69. Lebensjahr stiegen die Erkrankungsraten in der entsprechenden Altersgruppe zunächst sprunghaft an. Seit 2009 gehen diese allerdings wieder kontinuierlich zurück und lagen 2016 nur noch leicht über dem Ausgangsniveau. Als Folge konnte gezeigt werden, dass in der jeweiligen Altersgruppe inzwischen etwa 25 Prozent weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren erkranken als vor Einführung des Screenings. Dies scheint sich auch auf die Brustkrebssterblichkeit positiv auszuwirken.

Im Rahmen des Mammografiescreenings füllt die Teilnehmerin einen Fragebogen aus. Wenn hier keine Auffälligkeiten angegeben sind, werden im Anschluss durch eine erfahrene Röntgenassistentin je zwei Aufnahmen von jeder Brust angefertigt. Die Patientin geht im Anschluss nach Hause und wird i. d. R. innerhalb von einer Woche über das Ergebnis der Untersuchung schriftlich informiert.

Die Röntgenaufnahmen der Brust werden von mindestens zwei Ärzten unabhängig voneinander beurteilt. Ergibt sich bei der Auswertung ein auffälliger Befund, wird die Patientin zur Abklärungsdiagnostik in die Screeningeinheit einbestellt, wo ein Arztgespräch und entsprechende weiterführende Untersuchungen stattfinden.



# WIE ERKENNE ICH BRUSTKREBS? MÖGLICHE SYMPTOME

**Im Frühstadium einer Krebserkrankung bestehen typischerweise keine Beschwerden oder Schmerzen. Ziel ist es, durch regelmäßige Untersuchungen frühzeitig neu aufgetretene Knoten festzustellen und abzuklären zu können.**

In der folgenden Tabelle sind entsprechende Anzeichen dargestellt, die einzeln oder kombiniert auftreten können und bei welchen sich die Frauen zur weiteren Abklärung beim Frauenarzt vorstellen sollten. Diese Anzeichen können aber auch komplett fehlen, bei zum Beispiel einer sehr frühen Krebserkrankung.

**Tabelle 2:** Mögliche Zeichen für Brustkrebs

Neu tastbare Verhärtung / Knoten in der Brust
Schwellungen / Knoten in den Achselhöhlen oder im Bereich des Schlüsselbeins
Einseitige Veränderung der Größe oder Form einer Brust im Vergleich zur Gegenseite
Nicht abklingende Hautveränderungen wie Rötung und Überwärmung, Orangenhaut
Verdickungen / Einziehungen der Haut, Einziehungen der Brustwarze
Absonderung von Sekret aus der Brustwarze, vor allem einseitig
Abweichung der Brustwarze aus der gewohnten Position

Im Falle von Auffälligkeiten, bei denen es sich um eine Krebserkrankung oder Vorstufe handeln könnte, sollte eine zeitnahe Probeentnahme mittels Stanzbiopsie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.

# DIAGNOSTIK BEI AUFFÄLLIGKEITEN DER BRUST

## 1. Diagnostik der Brust

Jeglichem Anzeichen, welches auf Brustkrebs hindeuten könnte, sollte durch weitere Untersuchungen nachgegangen werden. Nicht jeder neu tastbare Knoten ist definitiv durch Brustkrebs bedingt (Tumore können gut- oder bösartig sein). In der Vielzahl der Fälle handelt es sich um gutartige Tumore, die keinen weiteren Handlungsbedarf nach sich ziehen.

Um einen bösartigen Tumor, eine Krebserkrankung oder Vorstufen auszuschließen, sollte bei allen fraglichen Befunden eine weitere Abklärung erfolgen. Das Wichtigste ist zuerst das Gespräch mit dem Arzt / der Ärztin. Es werden hierbei entsprechende Symptome abgefragt, bisherige Erkrankungen, Voroperationen und Medikamenteneinnahmen erfasst. Gerade die Einnahme von Blutverdünnern kann bei einer Stanzbiopsie zu einer verstärkten Nachblutung führen.

Nach dem Gespräch erfolgt eine ausführliche klinische Untersuchung der Brust und der zugehörigen Lymphabflusswege im Bereich der Achselhöhle und entlang der Schlüsselbeine. Danach werden weitere notwendige Untersuchungen veranlasst, die bei der Unterscheidung zwischen gut- und bösartiger Erkrankung helfen sollen.

Wenn sich der Verdacht auf einen Brustkrebs erhärtet, sollten im Rahmen der Bildgebung der Tumorsitz und die Größe festgestellt werden. Eine Stanzbiopsie bestätigt die Diagnose. In Abhängigkeit von Größe und Art des Tumors ist es wichtig abzuklären, ob der Krebs bereits Tochtergeschwülste (Metastasen) in andere Körperregionen gestreut hat.

## 1.1 Mammografie

Die Mammografie ist häufig der erste Schritt zur Abklärung unklarer oder verdächtiger Befunde der Brust. Bei der Mammografie werden die Brüste nacheinander durch eine speziell ausgebildete Röntgenassistentin zwischen zwei Plexiglasscheiben positioniert und geröntgt. Die Mammografie erfolgt in zwei Ebenen, da heißt es werden von jeder Brust zwei Aufnahmen angefertigt. Für den Arzt ist es wichtig zu sehen, ob eine Veränderung in der Brust sich auf dem Röntgenbild in mehreren Positionen (Ebenen) darstellt.

Während der Röntgenaufnahme wird auf die Brust für eine kurze Zeit ein gewisser Druck ausgeübt, was von manchen Frauen als unangenehm schmerzhaft empfunden wird. Der Druck ist aber sehr wichtig – zum einen wird dadurch die ohnehin geringe Strahlenbelastung noch weiter verringert, zum anderen haben die entstehenden Mammografieaufnahmen eine höhere Qualität und erlauben so dem auswertenden Arzt / Ärztin eine treffsichere Diagnose. Bei bekannter Schmerzhaftigkeit kann vor Untersuchung ein Schmerzmittel verabreicht werden.

Die Mammografie ist die einzige Methode, die nachgewiesenermaßen die Sterblichkeit von Brustkrebs senken kann. Durch sie werden mehr als 90% der Vorstufen und die Mehrzahl der Brustkrebserkrankungen erkannt. Nur mit der Mammografie können z. B. auffällige Mikroverkalkungen als Zeichen für bösartige Tumore erkannt werden.

Studien konnten zeigen, dass für die Früherkennung und für die erfolgreiche Behandlung von Brustkrebs regelmäßige Mammografien entscheidend beitragen können. Aufgrund dessen wird ab dem 50. Lebensjahr alle zwei Jahre eine Mammografie im Rahmen des Mammografiescreenings empfohlen. Vor dem 50. Lebensjahr sollten nur Hochrisikopatientinnen regelmäßig einer röntgenologischen Untersuchung der Brust unterzogen werden (s. Kapitel Familiärer Brust- und Eierstockkrebs).

Die durch die Röntgenuntersuchung entstehende Strahlenbelastung ist dank moderner Technik sehr gering und auch bei wiederholten Mammografien ist nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko durch die Strahlenbelastung zu rechnen. Die Strahlenbelastung einer üblichen Mammografie entspricht der einer Strahlenbelastung eines Interkontinentalfluges.

## 1.2 Ultraschall der Brust (Mammasonografie)

Die Ultraschalluntersuchung allein ist nicht zum Screening geeignet. Sie hilft bei der Beurteilung von Tastbefunden und mammografisch sichtbaren Verdichtungen in der Brust zur Entscheidung, ob es sich um Zysten oder Tumore handelt. Das heißt, die Korrelation von Mammografie, Tastuntersuchung und Mammasonografie ist wichtig. Mikroverkalkungen können durch die Ultraschalluntersuchung nicht dargestellt werden. Eine Ultraschalluntersuchung ist, gerade bei großen Brüsten, zeitlich aufwendig und als ergänzende Untersuchungsmethode nach der Mammografie zu werten.

## 1.3 Mamma-MRT (Kernspintomografie der Brust)

Bei der Magnetresonanztomografie der Brust oder Kernspintomografie werden mithilfe eines Magnetfeldes Schnittbilder von der Brust erzeugt. Es handelt sich hier um eine ergänzende Methode, die nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden soll, wenn mithilfe der Mammografie und Mammasonografie keine ausreichende Aussage getroffen werden kann. Sie kann mitunter bei sehr dichtem Brustdrüsengewebe nötig sein.

Die Mamma-MRT hat einen großen Stellenwert bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs, wo sie bei Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation schon ab dem 25. Lebensjahr jährlich im Rahmen des Intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogrammes (IFNP) empfohlen wird.

Die Kernspintomografie der Brust kann eine wertvolle Zusatzmethode bei der Unterscheidung zwischen Narbe und Karzinomrezidiv nach Brustkrebs-erkrankung sowie zur Abklärung von Implantatdefekten oder auffälligen Befunden bei liegendem Implantat sein.

## 1.4 Galaktografie

Die Galaktografie ist eine röntgenologische Darstellung der Milchgänge mithilfe von Kontrastmittel. Sie wird durchgeführt, wenn es zu auffälligen Absonderungen aus der Brustwarze kommt, um Veränderungen in den Milchgängen darzustellen.

Letztendlich können mit all diesen bildgebenden Verfahren Veränderungen der Brust festgestellt werden. Ob es sich um gut- oder bösartige Veränderungen handelt, kann nur im Rahmen der Untersuchung einer Gewebeprobe definitiv festgelegt werden. Diese wird durch einen Pathologen unter dem Mikroskop untersucht.

## 1.5 Histologische Sicherung mittels Biopsie (Stanzbiopsie oder Vakuumsaugbiopsie)

Üblicherweise sollte die histologische Sicherung mittels Stanz- oder Vakuumsaugbiopsie erfolgen. Das Gute an dieser kleinen Gewebeprobeentnahme ist, dass nicht nur geklärt werden kann, ob es sich um einen gut- oder bösartigen Tumor oder eine hochgradige Vorstufe (Carcinoma in situ) handelt, sondern dass im Falle eines bösartigen Tumors zusätzlich der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor), Herzneu-Status und Proliferationsmarker Ki67 bestimmt werden können. All diese Befunde helfen, das weitere Vorgehen zu planen. Wenn beispielsweise von einem Niedrigrisiko auszugehen ist, es sich um einen kleinen Tumor handelt und die Hormonrezeptoren positiv sind, wird zunächst die Operation angestrebt. Bei speziellen Subtypen – wenn der Herzneu-Status positiv ist oder bei triple-negativen Tumoren – sollte die Behandlung mit einer Chemotherapie (neoadjuvante Chemotherapie) vor der eigentlichen Operation der Brust erfolgen.

Die Biopsie wird meist unter Ultraschallsicht durchgeführt. Wenn sich der Befund in der Ultraschalluntersuchung nicht hinreichend darstellen lässt, kann die Sicherung auch mammografisch gestützt oder, in seltenen Fällen, MRT-gesteuert stattfinden. Der Eingriff findet üblicherweise ambulant unter örtlicher Betäubung statt und ist komplikationsarm. Anschließend wird ein Druckverband appliziert, um das Risiko für einen Bluterguss zu verringern. Sehr selten kann es zu Infektionen kommen.

Die Frauen brauchen nicht zu befürchten, dass durch diese Punktion bösartige Zellen verschleppt werden können. Untersuchungen haben gezeigt, dass es durch die Stanzbiopsie nicht zu einem Streuen des Tumors kommt.

## 1.6 Diagnostische Exzisionsbiopsie

Ist durch die beschriebenen diagnostischen Methoden keine eindeutige Unterscheidung zwischen gut- oder bösartig möglich, ist in seltenen Fällen die primäre Entfernung des gesamten Herdes nötig. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn es sich um zystische Befunde handelt. Eine diagnostische Exzisionsbiopsie kann in örtlicher Betäubung, aber auch in Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Auch ein Widerspruch zwischen dem Ergebnis der radiologischen Untersuchung (Mammografie/Sonografie) und dem Ergebnis der pathologischen Untersuchung erfordert die Entfernung des gesamten auffälligen Areals bzw. Tumors.

## 2. Zusätzliche Diagnostik bei Brustkrebs

Ist die Diagnose Brustkrebs gestellt, sollte vor dem Beginn der Behandlung mittels Bildgebung geklärt werden, ob der Brustkrebs bereits über die Blut- oder Lymphbahnen gestreut hat. Tochtergeschwülste (Metastasen) sind am häufigsten im Knochen, aber auch in Lunge und Leber zu finden. Letztendlich können aber alle Organe potenziell befallen sein. Beim Ultraschall des Oberbauches wird unter anderem die Leber beurteilt. Diese Untersuchung sollte, um eine bessere Beurteilung zu ermöglichen, in nüchternem Zustand erfolgen. Die Suche nach Metastasen kann mittels Röntgen-Thorax, Ultraschall der Leber, Skelettszintigrafie, ggf. auch CT vom Brustkorb und Bauchraum und in Ausnahmefällen Positronenemissionstomografie (PET-CT) erfolgen. Beim Röntgen-Thorax handelt es sich um eine Röntgenuntersuchung der Lunge in zwei Ebenen. Mit der Untersuchung soll ausgeschlossen werden, dass Tochtergeschwülste in der Lunge vorliegen. Bei Hochrisikotumoren wird häufig primär ein CT vom Brustkorb und Bauchraum durchgeführt. Des Weiteren kann Größe und Form des Herzens beurteilt werden und es kann untersucht werden, ob Flüssigkeit zwischen Lunge und Brustfell vorliegt.

In der Skelettszintigrafie, auch Knochenszintigrafie genannt, sollen Absiedelungen in den Knochen ausgeschlossen werden. Hierbei wird ein schwach radioaktiv markiertes Medikament in die Vene gespritzt. Das Medikament verteilt sich im Körper und wird am Knochen mit vermehrtem Knochenstoffwechsel angelagert. Nach einigen Stunden können diese Stellen mit einer

speziellen Kamera, die die Radioaktivität misst, sichtbar gemacht werden. Eine Erhöhung des Knochenstoffwechsels kann ein Zeichen für eine Knochenabsiedelung der Brustkrebskrankung sein, aber auch andere Ursachen können zu einem vermehrten Knochenstoffwechsel führen. Im Verdachtsfall ist dann eine gezielte Röntgenuntersuchung oder auch ein CT / MRT der entsprechenden Regionen angezeigt.

Die Computertomografie (CT) ist eine Schichtaufnahme mit Bildern verschiedener Regionen, z. B. vom Brustkorbbereich (Thorax) oder vom Bauchraum (Abdomen). Es sollen hier unter anderem Tochtergeschwülste in Lunge und Leber ausgeschlossen werden. Der hohen Qualität der Darstellung steht eine relativ hohe Strahlenbelastung gegenüber. Um die Aussagekraft der Untersuchung weiter stärken zu können, wird üblicherweise ein jodhaltiges Kontrastmittel während der Untersuchung über die Vene appliziert.

Bei Positronenemissionstomografie/PET-CT handelt es sich um eine Kombination aus Positronenemissionstomografie (PET) und einer Computertomografie (CT). Mithilfe der PET-Untersuchung wird die Verteilung schwach radioaktiv markierten Zuckers im Körper sichtbar gemacht. Auffällige Bilder werden mit CT, in seltenen Fällen auch mit MRT korreliert, um so die diagnostische Aussagekraft zu steigern. Das PET-CT ist speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Die Echokardiografie / Ultraschalluntersuchung des Herzens ist angezeigt, wenn Medikamente gegeben werden sollen, die potenziell das Herz schädigen können (beispielsweise Chemotherapien mit Anthrazyklinen oder Antikörpertherapie mit Trastuzumab). Werden solche Medikamente eingesetzt, sollen vor und während der Behandlung (üblicherweise alle 3 Monate) regelmäßig Ultraschalluntersuchungen des Herzens durchgeführt werden.

Die Knochendichtemessung / Osteodensitometrie untersucht die Dichte des Knochens. Einige Medikamente, wie zum Beispiel Aromatasehemmer, haben Auswirkungen auf den Knochen. Deshalb ist im Einzelfall die Knochendichtemessung vor Beginn einer entsprechenden Behandlung sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung angebracht. Findet sich eine Verminderung der Knochendichte (Osteopenie) oder sogar ein Knochenschwund (Osteoporose) erhalten Patientinnen zusätzlich Medikamente, die Knochenbrüche verhindern und den Knochen stärken sollen.

## HISTOPATHOLOGISCHER BEFUND

1. Von einem **invasiven Karzinom** wird gesprochen, wenn der Krebs in das die Drüsenzellen umgebende Bindegewebe eingewachsen ist. Damit besteht die Möglichkeit, dass Krebszellen sich bereits über das Blut- oder Lymphgefäßsystem ausgebreitet haben mit dem Risiko für Tochtergeschwülste.
2. **Histologischer Subtyp des Tumors**

In ca. 80 % der Fälle liegt ein sogenanntes NST-Karzinom (nicht spezifischer Subtyp, früher invasiv duktales Karzinom genannt) vor. Diese Krebserkrankung geht von den Milchgängen aus. Solange die Basalmembran, eine den Milchgang umgebende Zellschicht, nicht durchbrochen ist, handelt es sich um ein sogenanntes duktales Carcinoma in situ (DCIS). Dies ist eine nicht invasive, hochgradige Vorstufe des eigentlichen Brustkrebses. Es wird typischerweise mammografisch anhand von Mikrokalk festgestellt. Aus dieser Vorstufe kann sich typischerweise mit nur kurzer Latenzzeit ein invasives Karzinom entwickeln.

Am zweithäufigsten tritt das invasiv lobuläre Mammakarzinom auf, welches von den Drüsenläppchen (Lobuli) ausgeht. Häufig tritt es multizentrisch auf, das heißt, es sind mehrere Quadranten der Brustdrüse betroffen. In 30 % besteht ein beidseitiger Befall.

Wenn hier die Basalmembran nicht durchbrochen ist, spricht man von einem lobulären Carcinoma in situ (LCIS). Hier ist seltener Mikrokalk zu finden und es besteht eine längere Latenzzeit bis zum Auftreten eines invasiven Karzinoms.

Auch Mischformen und seltenere histologische Formen wie invasiv tubuläre, invasiv papilläre oder invasiv muzinöse Mammakarzinome können vorliegen.



Eine seltene aggressive Form ist das sogenannte inflammatorische oder „entzündliches Mammakarzinom“. Es liegt keine echte Entzündung vor. Verursacht wird die Rötung und Überwärmung der Haut durch eine diffuse Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphgefäße. Histologisch sichern lässt sich dieses Karzinom durch eine Punchbiopsie der Haut. Das inflammatorische Mammakarzinom ist eine seltene, aggressive Form mit schlechterem Gesamtüberleben, bei welchem auf jeden Fall eine primäre Chemotherapie angezeigt ist. Anschließend kann hier leider kein brusterhaltendes Vorgehen empfohlen werden.

Eine weitere seltene Form der Brustkrebserkrankung ist der sogenannte Morbus Paget, welcher sich in den Milchgängen ausbreitet. Dieser äußert sich meist in ekzematösen Hautveränderungen.

### 3. TNM-System

Nach Vorlage der klinischen, bildgebenden und pathologischen Befunde wird der Brustkrebs nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Hier werden drei verschiedene Faktoren berücksichtigt: die Größe des Tumors (T), die Zahl der befallenen Lymphknoten (N – Nodus, lateinisch für Lymphknoten) und das Bestehen von Tochtergeschwülsten oder Fernmetastasen (M – Metastasen). Diese Klassifikation definiert das Stadium der Erkrankung und ist entscheidend für die Wahl der geeigneten Therapie.

Eine weitere Form der Klassifizierung des Brustkrebses ist die Einteilung nach Stadien. Hierbei werden Informationen aus der TNM-Klassifikation zugrunde gelegt. Die Tumoren werden in Stadium I bis IV klassifiziert, wobei Stadium I das kleinste Stadium ist (Stadium IV = Tumor mit Fernmetastasierung M<sub>1</sub>, jegliches T, jegliches N).

**Tabelle 3:** TNM-Klassifikation des Brustkrebses

<b>T</b>	<b>Primärtumorgröße</b>
T <sub>0</sub>	kein Primärtumor nachweisbar
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ, nicht invasiv
T <sub>1</sub>	bis 2 cm
T <sub>1mic</sub>	Mikroinvasion bis 0,1 cm
T <sub>1a</sub>	> 0,1 cm, aber ≤ 0,5 cm
T <sub>1b</sub>	> 0,5 cm, aber ≤ 1,0 cm
T <sub>1c</sub>	> 1,0 cm, aber ≤ 2,0 cm
T <sub>2</sub>	> 2,0 cm, aber ≤ 5,0 cm
T <sub>3</sub>	> 5 cm
T <sub>4</sub>	jede Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut
<b>N</b>	<b>Befallene Lymphknoten</b>
N <sub>0</sub>	keine
N <sub>1</sub>	1 – 3 in der Achsel
N <sub>2</sub>	4 – 9 in der Achsel
N <sub>3</sub>	10 oder mehr in der Achsel oder unter/über dem Schlüsselbein
<b>M</b>	<b>(Fern-) Metastasen</b>
M <sub>0</sub>	keine nachweisbar
M <sub>1</sub>	nachweisbar (meist Lunge, Leber, Knochen)

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe des Tumors (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N) und eine eventuelle Fernmetastasierung. TNM-Klassifikation für Brustkrebs:

#### 4. Grading

Vereinfacht ausgedrückt, beschreibt das Grading die Veränderung der Zellen im Vergleich zu den ursprünglichen gesunden Zellen. Angegeben werden die Differenzierungsgrade G<sub>1</sub> bis G<sub>3</sub>, wobei G<sub>1</sub> einem gut differenzierten Tumor entspricht, bei welchem sich die Zellen nur wenig verändert haben, und G<sub>3</sub> einem Tumor entspricht, bei welchem sich die Tumorzellen bereits sehr stark verändert haben. Das Grading ist ein weiterer prognostischer Faktor und ebenfalls entscheidend für die weitere Therapie.

## 5. Rezeptoren

Immunhistochemische Methoden ergänzen die eben aufgezeigten Untersuchungen. Das Gewebe wird standardmäßig auf Hormon- (Östrogen und Progesteron) und den Her2/neu- Rezeptor untersucht. Das Vorhandensein dieser Rezeptoren gibt wichtige Aufschlüsse über die weitere mögliche Therapie, hat aber auch prognostische Bedeutung.

Werden der Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor nachgewiesen, spricht man von einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. In diesem Fall erhalten die Patientinnen eine sogenannte endokrine (anti-hormonelle) Therapie.

Ist der Her2/neu- Rezeptor nachweisbar (Her2/neu positives Karzinom), erhalten Patienten zusätzlich zur Chemotherapie eine Antikörpertherapie gegen diesen Rezeptor. Ki67 ist ein weiterer Parameter, der an der Stanzbiopsie bestimmt werden kann. Ki67 beschreibt die Vermehrungstendenz der Tumorzellen.

## Wie geht es weiter? Behandlung von Brustkrebs

Nach Ausschluss von Tochtergeschwülsten (Fernmetastasen) erfolgt in der Regel sowohl eine Behandlung mittels Operation und Strahlentherapie als auch eine medikamentöse systemische Therapie. Die Reihenfolge der einzelnen Behandlungsschritte wird individuell für jede Patientin entsprechend der Eigenschaften des jeweiligen Tumors festgelegt.

Entscheidende Punkte sind die Größe des Tumors, der Befall regionaler Lymphknoten, das Vorhandensein von Fernmetastasen und die pathologischen Merkmale des Tumors (Subtyp/ Tumorbiologie). Die Behandlung hängt aber auch von den Nebenerkrankungen, dem Alter und der Leistungsfähigkeit der Patientin ab.

Große Fortschritte konnten durch zielgerichtete Therapien (im Englischen auch targeted therapy genannt) erreicht werden. Es wird fortlaufend weiter geforscht mit dem Ziel, die derzeit schon gute Prognose noch weiter zu verbessern bei best möglicher Lebensqualität.

Ist ein Tumor relativ klein und besteht kein aggressiver Subtyp, so steht typischerweise die Operation mit Brusterhaltung gefolgt von einer Strahlentherapie, am Anfang der Therapie. Bei Hormonrezeptorpositivität folgt dann eine endokrine Therapie. Wenn bereits durch die Tumorstanze feststeht, dass eine Indikation (Notwendigkeit) zur Chemotherapie besteht, sollte die Chemotherapie vor der eigentlichen Operation (neoadjuvante Chemotherapie) erfolgen. Somit kann nicht nur erreicht werden, dass relativ große Tumore nach Chemotherapie brusterhaltend operiert werden können, sondern man kann auch nachweisen, ob die entsprechende Chemotherapie gut angesprochen hat. Zusätzlich ist natürlich auch der Wunsch der Patientin zwingend in die Entscheidung zum Therapieablauf einzubeziehen.



# BEHANDLUNG VON BRUSTKREBS

## Die Operation der Brust

Die vollständige Entfernung des erkrankten Gewebes ist erforderlich. In Abhängigkeit der Größe und dem Verteilungsmuster der Veränderung in der Brust ist dies als brusterhaltende Operation oder aber durch Entfernung der gesamten Brustdrüse zu realisieren. Nach einer brusterhaltenden Operation schließt sich zwingend die Strahlentherapie an, um das Risiko für den Rückfall (Rezidiv) der Erkrankung zu minimieren. Mit dieser Behandlungseinheit (Operation und Bestrahlung) resultiert eine vergleichbare lokale Sicherheit wie durch die Entfernung der gesamten Brustdrüse. Durch eine radikale Operation ergibt sich jedoch keine Verbesserung der Gesamtprognose der Erkrankung. Der überwiegende Anteil der Frauen mit Brustkrebs kann mit den entsprechenden operativen Techniken brusterhaltend behandelt werden. Ziel ist die vollständige Entfernung des Tumors, was als Ro-Resektion bezeichnet wird. Das bedeutet: in der mikroskopischen Untersuchung finden sich keine Krebszellen im Schnitttrand.

### 1. Brusterhaltende Operation

Die Entfernung des bösartigen Tumors (Segmentresektion) erfolgt unter Erhalt der Brust.

Der Brustkrebs muss von einem Saum gesunden Gewebes umgeben sein. Ein Mindestabstand ist dabei nicht erforderlich. Sollte sich bei der Untersuchung des entfernten Gewebes im Labor im Schnitttrand Tumorgewebe finden, ist eine weitere Operation (Nachresektion) erforderlich.

Wichtig bei der Planung einer brusterhaltenden Operation ist das Verhältnis der Größe des Tumors zur Größe der Brust. Es ist wichtig, den resultierenden Defekt komplett im Inneren zu verschließen, um Flüssigkeitsansammlungen

zu vermeiden, die bei der anschließenden Strahlentherapie zu schmerzhaften Vernarbungen führen und die anschließenden bildgebenden Nachsorgeuntersuchungen beeinträchtigen. Zur Defektdeckung stehen eine Reihe unterschiedlicher Operationstechniken zur Verfügung. Daher ist die Planung einer Brusterhaltung immer eine individuelle Entscheidung zwischen Operateur und Patientin.

Das kosmetische Ergebnis hängt darüber hinaus auch von dem Sitz des Tumors ab. Befindet er sich direkt hinter der Brustwarze, ist deren Entfernung erforderlich.

Sollte sich durch die brusterhaltende Operation ein deutlicher Unterschied zur Gegenseite ergeben, ist die angleichende Operation der gesunden Brust möglich, wenn dies die Patientin wünscht. Die Kosten dafür trägt die Krankenkasse.

## 2. Die Mastektomie

Bei der Mastektomie (modifiziert radikale Mastektomie) wird die gesamte Brustdrüse mit Anteilen der überdeckenden Haut, die Brustwarze und der den großen Brustmuskel aufliegenden Hülle (Faszie) entfernt. Der Brustmuskel selbst bleibt erhalten. Es resultiert eine glatte Brustwand mit einer quer darüber verlaufenden Narbe.

Zum Ausgleich der fehlenden Brust wird ein Spezial-BH mit einer Epithese angepasst.

Wenn die gesamte Brust entfernt werden muss, sollte jede Patientin über die Möglichkeiten des Wiederaufbaus der Brust informiert werden. Diese Operation(en) kann/können entweder im Rahmen der Entfernung des Tumors (primärer Wiederaufbau oder Rekonstruktion) oder zu einem späteren Zeitpunkt (sekundärer Wiederaufbau oder Rekonstruktion) durchgeführt werden.

Bei gewünschter Rekonstruktion ist es möglich, die Haut der Brustdrüse und je nach Tumorlage auch die Brustwarze und den Warzenhof zu erhalten (Hautsparende Mastektomie). Wichtig ist jedoch auch hierbei, dass die

Schnittländer frei von Tumorzellen sind und wirklich die gesamte Brustdrüse entfernt wird, da in der Regel keine Nachbestrahlung erfolgen wird.

Die hauserhaltende Brustdrüsenentfernung führt im Vergleich zur modifiziert radikalen Operationsmethode nicht zu einem höheren Rückfallrisiko. Damit stellt sie bei gleicher Sicherheit eine verbesserte kosmetische Grundlage für die folgende Rekonstruktion dar.

### 3. Die Rekonstruktion der Brust

Der Brustwiederaufbau kann mit Implantaten oder Eigengewebe erfolgen.

Die Wahl der Methode, sowie der Zeitpunkt der Maßnahmen ist zum einen von den persönlichen Vorstellungen und körperlichen Gegebenheiten der Patientin abhängig, wird aber auch durch die für die Erkrankung erforderlichen Behandlungsschritte (Chemotherapie, Strahlentherapie) mit beeinflusst. Daher sind für die Planung einer Brustrekonstruktion mehrere zeitlich getrennte Aufklärungsgespräche erforderlich. Die Entscheidung für oder gegen rekonstruktive Schritte stellt eine im höchsten Maße individuelle Überlegung dar.

Bei der Implantatrekonstruktion wird ein Gelkissen in der Regel unter den Brustmuskel gelegt und dieser durch ein eingenähtes Netz verlängert und verstärkt.

Im Falle einer zurückliegenden Brustbestrahlung oder der Notwendigkeit der Strahlentherapie nach der Brustdrüsenentfernung (dies ist bei befallenen axillären Lymphknoten z. B. der Fall) sollte der Rekonstruktion mittels Implantat nicht der Vorzug gegeben werden. Die bestrahlten und damit geschädigten Gewebe führen zu einem höheren Risiko des Implantatversagens.

Mittel der Wahl sollte in diesen Fällen die Eigengewebsrekonstruktion sein. Dabei werden Fettgewebe und/oder Muskelgewebe verschoben bzw. verpflanzt. Ursprung dieser Gewebe stellt in erster Linie der Unterbauch, aber auch alternativ der Oberschenkel oder die Gesäßregion dar.

Auch eine Brustwarze kann durch Hautverpflanzung und/oder Tätowierung rekonstruiert werden.

## Die Operation der Lymphknoten

Brustkrebs kann sich sowohl über das Blutgefäßsystem als auch über die Lymphgefäße ausbreiten. Eine Untersuchung der Lymphknoten, die zur erkrankten Brustdrüse gehören (regionäre Lymphknoten), ist wichtig für die Feststellung des Tumorstadiums und die Ableitung der weiteren Behandlung. Die Lymphknoten in der Achselhöhle der betroffenen Seite werden daher sowohl bei der brusterhaltenden Operation als auch bei der Mastektomie operiert.

Die Entfernung von Lymphknoten kann Komplikationen, wie z. B. die Entstehung eines Lymphödems nach sich ziehen. Mit den fortschreitenden Erkenntnisgewinnen in der Behandlung des Brustkrebses und der Therapieentscheidung anhand der Tumorbiologie wurde es möglich, immer zurückhaltender in der Achselhöhle zu operieren. Damit sinkt für die betroffene Frau das Risiko von Spätschäden im Lymphabtransport.

Der Umfang der operativen Therapie in der Axilla wird bestimmt durch den Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aber auch vom Ansprechen etwaiger Lymphknotenmetastasen auf eine vor der Operation (neoadjuvant) durchgeführte Chemotherapie.

### 1. Wächterlymphknotenbiopsie (sentinel node biopsy)

Die Brustdrüse besitzt einen definierten Lymphabtransport (Gewebewasser) in die Achselhöhle. Bei Patientinnen mit Brustkrebs können auf diesem Wege Absiedlungen von Tumorzellen in die Lymphknoten der Axilla stattfinden.

Der Lymphknoten, der als erster betroffen ist (bzw. die Gruppe von Lymphknoten) bezeichnet man als Wächter- oder Sentinel-Lymphknoten.

Diese Wächterlymphknoten werden vor der Operation dargestellt, indem ein radioaktiv markiertes Medikament in die Brust gespritzt wird. Die Ausbreitung des Medikamentes erfolgt genauso, wie die Ausbreitung der Krebszellen. Der Operateur ist dann in der Lage, den Wächterlymphknoten mit einer speziellen Sonde durch die Haut aufzuspüren und gezielt über einen kleinen Schnitt zu entfernen. Diese Art der Markierung kann bei Bedarf mit



der zusätzlichen Markierung des Wächterlymphknotens durch einen blauen Farbstoff kombiniert werden. Die Doppelmarkierung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Wächterlymphknoten während der Operation gefunden wird.

Anstatt alle Lymphknoten aus der Achselhöhle zu entfernen (komplette axilläre Dissektion) werden also nur die radioaktiv und/oder blau markierten Wächterlymphknoten entfernt.

Dieses beschriebene Vorgehen findet immer dann Anwendung, wenn klinisch (Tastuntersuchung) und per Ultraschall kein Hinweis auf eine Mitbeteiligung der Lymphknoten an der Tumorerkrankung vorliegen.

Nach der Entfernung der/des Wächterlymphknotens ist das weitere operative Vorgehen in der Axilla abhängig von der Art der Brustoperation (Brusterhaltung oder komplette Brustdrüsenentfernung) und ob die Patientin bereits vor der Operation eine Chemotherapie erhalten hat (Neoadjuvanz).

Unter bestimmten Voraussetzungen macht sich im Falle eines Tumorbefalles des Wächters die weitere Entfernung von Lymphknoten erforderlich (insgesamt ca. 10 Stück). Dann hilft die sogenannte Schnellschnittuntersuchung (sofortige Beurteilung der Lymphknoten unter dem Mikroskop seitens des Pathologen) während der Operation.

Im Rahmen einer primären brusterhaltenden Therapie (ohne vorangegangene Chemotherapie) können bis 2 betroffene Wächterlymphknoten akzeptiert werden, ohne dass weitere Lymphknoten entfernt werden müssen. Die nachfolgende Strahlentherapie schafft hier die erforderliche Sicherheit.

Studien laufen, die untersuchen, ob bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligen Lymphknoten, ggf. auch auf die Entfernung von Wächterlymphknoten verzichtet werden kann. Diese Studienergebnisse stehen noch aus, sodass derzeitiger Standard in dieser Situation die operative Entfernung der Wächterlymphknoten darstellt.

## 2. TAD (targeted axillary dissection)

Es handelt sich hierbei um eine besondere Methode der Axillaoperation im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung (Chemotherapie vor Operation) einer Frau mit Brustkrebs. Patienten mit bei Diagnosestellung des Brustkrebses auffälligen Lymphknoten erhalten eine Punktion desselben mit dem Ziel der feingeweblichen Untersuchung. Im Rahmen dieser Gewebepunktion erfolgt die Einlage eines Markierungsclips in den punktierten Lymphknoten. Wenn sich der Befall des Lymphknotens bestätigt, entscheidet der Verlauf unter der Chemotherapie das operative Konzept. Bildet sich die Veränderung des Lymphknotens zurück (mittels Ultraschall zu beurteilen), dann kann nach der Chemotherapie eine eingeschränkte Operation in der Axilla durchgeführt werden: Es erfolgen die Wächterlymphknotenbiopsie und die Entfernung des clipmarkierten Lymphknotens.

Die Schnellschnittuntersuchung gibt Aufschluss über Befall oder Nichtbefall der entfernten Lymphknoten. Bei Nachweis von Tumorzellen in den entfernten Lymphknoten ist die weitere Entfernung von Lymphknoten erforderlich (insgesamt ca. 10 Stück).

Bei Tumorfreiheit ist keine weitere Lymphknotenentfernung erforderlich. Damit profitiert die Frau von der Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie auch auf die Lymphknotenmetastase durch die weniger radikale Operation in der Achselhöhle und hat so ein geringeres Risiko bezüglich der Ausbildung eines Lymphödems.

## 3. Axilladisektion

Bei der Entfernung der Lymphknoten aus der Achselhöhle (axilläre Lymphknotendisektion) wird das Fettgewebe in dem sich die Lymphknoten befinden zum Großteil aus einer definierten Region der Achselhöhle entfernt (ca. 10 Stück). Die in der Achselhöhle verlaufenden Nerven, die für die Beweglichkeit und die Berührungsempfindlichkeit des Armes verantwortlich sind, werden dargestellt und sorgfältig geschont.

Trotzdem kann es bei dieser Art der Operation bei bis zu einem Drittel der Patientinnen zu Spätfolgen kommen. Diese können von einer Beeinträchtigung der Beweglichkeit im Schulter–Arm–Bereich bis zu einer Veränderung

des Gefühls in dieser Region oder aber einem Lymphödem reichen. Das Risiko für diese Veränderungen steigt mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten.

Die Notwendigkeit zur Durchführung einer Axilladisektion ist insbesondere durch die TAD immer seltener geworden.

## Strahlentherapie

Energiereiche Strahlung kann Krebszellen zerstören oder zumindest in ihrem Wachstum hemmen. Nach jeder brusterhaltenden Operation, bei der der Tumor im Gesunden entfernt wurde, erfolgt routinemäßig die Behandlung der Brust mit ultraharten Röntgenstrahlen, sogenannten Photonen. Damit sollen nach der Operation möglicherweise zurückgebliebene Krebszellen zerstört und das Wiederauftreten des Tumors an gleicher Stelle verhindert werden. Die Bestrahlung erfolgt, sobald die Wundheilung abgeschlossen ist, also frühestens drei Wochen nach der Operation. Im Falle einer Chemotherapie wird erst nach deren Abschluss bestrahlt.

Die klassische Bestrahlung erfolgt an fünf Tagen in der Woche mit täglich einer Bestrahlung. Üblicherweise kommen die Patientinnen ambulant zu ihrem Termin. Je nachdem welches Bestrahlungsschema gewählt wird, umfasst die Dauer der Bestrahlung drei bis rund fünf Wochen: Noch bis vor wenigen Jahren galt die Bestrahlung mit sehr niedrigen Einzeldosen als einzig sinnvolles Behandlungskonzept. Heutzutage liegen Daten aus vier sehr großen Studien vor, die gezeigt haben, dass zumindest bei frühen Tumoren eine etwas höhere Einzeldosis bei gleichzeitig verkürzter Gesamtbehandlungszeit (eine sogenannte Hypofraktionierung) gleich gute Ergebnisse hinsichtlich Tumorkontrolle und später Nebenwirkungen erzielt. Die akute Hautreaktion war in einigen dieser Studien sogar geringer. Beide Behandlungsschemata sind daher möglich – geraten wird bei frühen Tumorstadien derzeit aufgrund der überwiegenden Vorteile aber zum verkürzten Schema (Hypofraktionierung). Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt bisher nach dem herkömmlichen Bestrahlungsschema, weil die Datenlage noch nicht ausreicht.

Damit nur das Gewebe bestrahlt wird, welches ein Risiko für das Wiederauftreten des Krebses in sich birgt, plant der Strahlentherapeut zusammen mit

einem speziell ausgebildeten Physiker anhand von in Bestrahlungsposition angefertigten CT-Schnittbildern die Bestrahlung für jede Patientin individuell. So wird ermöglicht, dass gesundes Gewebe, wie die Lunge oder das Herz, weitgehend geschont wird.

An mehreren Stellen in der Welt, auch in Deutschland, werden derzeit wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt, die überprüfen, unter welchen Bedingungen eine Bestrahlung der gesamten Brust durch eine Bestrahlung eines erkrankten Teils der Brust ersetzt werden kann. Nach dem bisherigen Erkenntnisstand kann eine solche Teilbrustbestrahlung unter bestimmten Voraussetzungen, wie dem niedrigen Risiko eines Rückfalls, eingesetzt werden. Das verhindert möglicherweise Nebenwirkungen und verkürzt die Dauer der Behandlung.

## Nebenwirkungen der Bestrahlung

Dank moderner Technik und Therapieplanung ist es heute möglich, genau festzulegen, welches Gebiet des Körpers durch die energiereichen Strahlen behandelt werden soll. Die Organe, die durch eine Bestrahlung der Brust geschädigt werden könnten, das Herz und die Lunge, werden daher weitgehend aus dem Bestrahlungsgebiet ausgeblendet. Deshalb ist die Bestrahlung heute im Vergleich zu früher ein schonenderes Behandlungsverfahren.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in frühe (während und bis 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung) sowie späte Nebenwirkungen unterteilt.

Frühe Nebenwirkungen betreffen in erster Linie die Haut. Abhängig vom Hauttyp der Patientin kann es während der Bestrahlung zu einem Austrocknen der Haut, einer Rötung bis zu Epitheliolysen (offene Stellen) oder einem Ödem (Schwellungen) kommen. Das kann ähnlich wie ein Sonnenbrand aussehen. Einige wenige Patientinnen weisen nach der Bestrahlung eine Hyperpigmentierung (Bräunung) oder Hypopigmentierung (Entfärbung) der Haut oder Brustwarze im Bestrahlungsfeld auf, die selten bestehen bleibt. Die Haut sollte im Bestrahlungsgebiet während der Behandlung und bis 3 Wochen danach nicht gereizt werden (z. B. mechanische Reize durch kräftiges Frottieren oder Lymphdrainage). Duschen und die Verwendung einer milden Seife sind aber erlaubt.

Trotz aller technischen Möglichkeiten zur Lungenschonung, kann manchmal eine bestimmte Form der Lungenentzündung in den Wochen nach der Bestrahlung auftreten. Der behandelnde Strahlentherapeut wird in seiner ersten Nachsorge sein Augenmerk darauf richten und nach Symptomen fragen. In aller Regel lässt sich diese Form der Lungenentzündung ambulant gut behandeln und geht mit milden Beschwerden einher.

Späte Nebenwirkungen der Radiotherapie treten erst Jahre nach Bestrahlung auf, wie z. B. eine Lungenfibrose (Verdichtung des Gewebes) der im Bestrahlungsfeld liegenden Lungenanteile, die aber die Leistungsfähigkeit der Patienten nicht einschränkt. Sehr selten kann bei einer Bestrahlung der linken Brust das Risiko für eine spätere Herzerkrankung etwas ansteigen.

### Was kann ich selbst tun?

Die Haut sollte im Bestrahlungsgebiet während der Behandlung und bis drei Wochen danach nicht gereizt werden (siehe oben). Die Hautpflege kann stattdessen mit Dexpanthenolhaltigen Cremes, Lotionen oder Schaum erfolgen. Das bestrahlte Areal sollte nicht durch beengende oder synthetische Kleidung bedeckt werden. Auch direkte Sonneneinstrahlung auf das bestrahlte Gebiet, Schwimmen und Saunabesuche sollten in dieser Zeit vermieden werden. Während der Bestrahlungsserie erfolgen regelmäßige Hautkontrollen durch den behandelnden Strahlentherapeuten. Je nach Nebenwirkungsgrad kann die Hautpflege individuell angepasst und intensiviert werden.



## Systemtherapie Standards und Risikostratifizierung

Durch große Fortschritte in der medikamentösen Therapie konnte in den letzten Jahrzehnten die Prognose relevant verbessert werden, sodass derzeit über 87% der Patientinnen geheilt werden können. Im Vordergrund steht eine subtypspezifische Therapie. Mit ca. 65% stellen die Hormonrezeptorpositiven (HR-pos.), HER2/neu negativen Mammakarzinome die größte Subgruppe dar. Eine HER2/neu Überexpression finden sich bei ca. 25% der Mammakarzinome. Die Gruppe der triple negativen Patientinnen (HR-neg./HER2/neu-neg.) (ca. 10%) hat bei fehlender zielgerichteter Therapieoption die schlechteste Prognose.

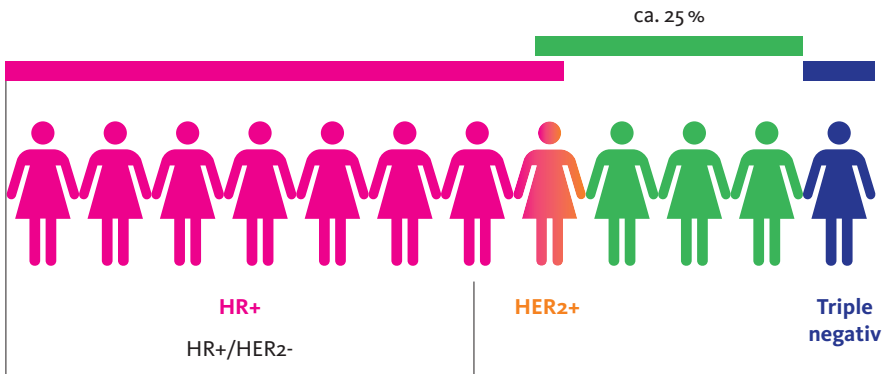


Abbildung 5: Einteilung des Mammakarzinoms in unterschiedliche Subtypen entsprechend der Immunhistochemie (HR+ = Hormonrezeptor-Positivität, HER2+ = HER2neu Überexpression, Triple neg. = HR-negative und HER2neu negative Tumore)

Das **Mammakarzinom ist eine systemische Erkrankung**, so ist es nicht ungewöhnlich, dass bereits sehr kleine Tumore metastasieren können. Aus diesem Grund kommt der medikamentösen Therapie ein hoher Stellenwert zu, während das Ausmaß der Radikalität der operative Therapie in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen hat.

## Chemotherapie

Unter Chemotherapie versteht man die Verabreichung von Medikamenten, die das Wachstum von Tumorzellen hemmen (Zytostatika). Üblicherweise wird die Chemotherapie ambulant verabreicht. Am häufigsten erfolgt die Therapie als Infusion oder in Form von Tabletten. Diese Medikamente wirken im ganzen Körper (systemisch). Vor allem sich schnell teilende Zellen, wie die Krebszellen, werden damit attackiert. Allerdings werden auch andere sich schnell teilende Zellen, wie die Zellen der Haarwurzeln, des Knochenmarks, der Magen- und Darmschleimhaut und der Mundschleimhaut angegriffen, was sich in den typischen möglichen Nebenwirkungen widerspiegelt. Diese sind Müdigkeit, Schwächung der Immunabwehr, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und allgemeines Unwohlsein. Mit entsprechenden Begleitmedikamenten (Supportiva) können diese Nebenwirkungen gut behandelt werden, sodass die Standardchemotherapien insgesamt gut vertragen werden. Eine enge Abstimmung und Rücksprache mit den behandelnden Ärzten ist hier sehr wichtig. Wöchentliche Laborkontrollen sind üblich, um ein Entgleisen der Blutwerte unter der Chemotherapie frühzeitig erkennen zu können.

Die Chemotherapie wird in einem bestimmten Schema mit einer unterschiedlichen Zahl an Zyklen (Gaben) durchgeführt. Die Zyklen werden in unterschiedlichem Abstand (wöchentlich, 2-, oder auch 3-wöchentlich) verabreicht. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass beim „frühen Hochrisiko Brustkrebs“ eine dosisdichte Therapie (Medikamente werden in kürzeren Abständen verabreicht – z. B. 2 statt 3 wöchentlich) eine erhöhte Wirksamkeit zeigt. Die Medikamente werden entweder allein als sogenannte Monotherapie oder in Kombination (Polychemotherapie) appliziert.

Die Substanzen werden kombiniert um die Wirksamkeit zu erhöhen und eventuelle Resistenzen zu überwinden. Wichtige Zytostatika bei Brustkrebs sind Anthrazykline, Cyclophosphamid und Taxane. Die derzeitige Standardchemotherapie ist eine Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie. Bei Vorschädigung des Herzens sollte ein anthrazyklinfreies Chemotherapie-regime gewählt werden.

## Adjuvante Chemotherapie

Der Begriff „adjuvant“ bedeutet, dass die Chemotherapie nach operativen Entfernung des Tumors verabreicht wird, um möglicherweise vorhandene, aber nicht nachweisbare Mikrometastasen zu bekämpfen und damit das Wiederauftreten der Krebserkrankung zu verhindern.

## Neo-adjuvante Chemotherapie

Nach Sicherung der Diagnose Brustkrebs per Stanzbiopsie wird vor der eigentlichen Operation eine Chemotherapie verabreicht. Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte immer dann erfolgen, wenn die Notwendigkeit einer Chemotherapie an Hand der klinischen sowie der Befunde der Stanzbiopsie abzuleiten ist. Bei HER-2neu Überexpression oder auch bei triple-negativen Tumoren sollte eine neoadjuvante Therapie empfohlen werden. Der große Vorteil der Neoadjuvanz ist die schnelle Beurteilung der Effektivität der verabreichten Chemotherapie und damit die Möglichkeit der Therapiesteuerung in Abhängigkeit vom Ansprechen. Während der Chemotherapie wird das Ansprechen engmaschig klinisch und sonografisch überprüft. Bei fehlendem Ansprechen der Chemotherapie wird diese abgebrochen. Die präoperative Chemotherapie wird über einen Zeitraum von 5 bis 6 Monaten verabreicht. Primäres Ziel der neoadjuvanten Therapie ist eine pathologische Komplettremission (pCR). Das bedeutet, dass bei der Operation kein aktives Tumorgewebe mehr nachweisbar ist. Die neoadjuvante Therapie ermöglicht eine erhöhte Rate brusterhaltender Operationen.

Generell, ob neoadjuvant oder adjuvant, steht eine subtypenspezifische Systemtherapiestrategie im Vordergrund.

Für die Subgruppe der **triple-negativen Mammakarzinome** existiert keine zielgerichtete Therapie. Eine platinhaltige neoadjuvante Chemotherapie, also die Hinzunahme von Carboplatin (wöchentlich oder 3-wöchentlich) wird derzeit empfohlen. Studienergebnisse zeigten, dass wenn nach neoadjuvanter Chemotherapie noch Resttumorgewebe bei der Operation nachgewiesen wurde, Patientinnen mit triple-negativen Tumoren von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin profitieren können.



**Tabelle 4:** Auswahl von möglichen Medikamenten bei einer Chemotherapie gegen Brustkrebs

Zytostatikagruppe	Chemische Substanz
Anthrazykline	Epirubicin, Doxorubicin, Peg-liposomales Doxorubicin
Alkylantien	Cyclophosphamid
Taxane	Paclitaxel, Docetaxel, Nab-Paclitaxel
Platinsalze	Carboplatin
Antimetabolite	Methotrexat, 5-Fluoro-Uracil (5-FU), Capecitabin, Gemcitabin
Vinca-Alkaloide	Vinorelbin
Hemmung / Polymerisation Mikrotubuli	Eribulin
Topoisomerasehemmer	Topotecan

Bei **Hormonrezeptor-pos./Her2/neu-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko** ist typischerweise eine Anthrazyklin-Taxan-basierte Chemotherapie angezeigt. Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapieprotokolle stehen bei großer Tumorlast und bei hohem Lymphknotenbefall im Vordergrund. **Nach Abschluss der Chemotherapie ist eine endokrine Therapie angezeigt.**

Bei **Hormonrezeptor-pos./Her2/neu-negativen Tumoren mit niedrigem Risiko** für ein Wiederauftreten der Erkrankung ist eine **alleinige endokrine Therapie** ohne Chemotherapie angezeigt.

## Antihormonelle Therapie

**Tamoxifen** ist ein Anti-Hormon, das das östrogenbedingte Wachstum von Tumorzellen durch Bindung an den Östrogenrezeptor blockiert. Seit mehr als drei Jahrzehnten stellt Tamoxifen die Grundlage der endokrinen Therapie beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom dar. Zudem wird Tamoxifen mittlerweile auch als präventive Therapie bei Hochrisikopatientinnen eingesetzt. Die Effektivität von Tamoxifen korreliert mit der Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-Expression der Tumore. Häufige

Nebenwirkungen unter Tamoxifen-Therapie sind thromboembolische Ereignisse sowie ein erhöhtes Risiko eines Endometriumkarzinoms.

## Aromatasehemmer

Die Herstellung von weiblichen Hormonen im Körper der Patientin kann durch die Blockade eines für die Produktion dieser Hormone wichtigen Stoffes, der Aromatase, gehemmt werden. Aromatasehemmer hemmen das Enzym Aromatase, wodurch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene verhindert wird. Die dadurch resultierenden reduzierten Östrogen-Spiegel führen zu einer Hemmung des östrogenbedingten Tumorwachstums. Es stehen zum einen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer *Anastrozol* und *Letrozol* sowie das steroidale, *Exemestan* zur Verfügung.

Aromatasehemmer müssen bei prämenopausalen Patientinnen und bei Männern zwingend mit einem GnRH-Analogen kombiniert werden.

Die Nebenwirkungen unterscheiden sich im Vergleich zu Tamoxifen. Es treten weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Gebärmutterkrebs auf, allerdings ist die Rate an Gelenk- und Muskelschmerzen erhöht. Darüber hinaus ist mit einem höheren Knochendichteverlust und dadurch einer höheren Rate an Knochenbrüchen zu rechnen. Die Knochengesundheit muss unter Aromatasehemmertherapie unbedingt beachtet werden. Knochendichtemessungen und ggf. die Anwendung knochenschützender/-stärkender Medikamente sollten mit dem betreuenden Arzt /Ärztin besprochen werden.

## GnRH-Analoga

Analoga des gonadotropin-ausschüttenden Hormons (GnRH-Analoga) werden bei Frauen vor den Wechseljahren mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern kombiniert. Diese Medikamente werden unter die Haut gespritzt und blockieren über das Gehirn die Herstellung der weiblichen Hormone in den Eierstöcken. Alternativ ist auch die Entfernung der Eierstöcke oder seltener eine Bestrahlung der Eierstöcke möglich.

Der kombinierte Einsatz von GnRH-Analoga zusätzlich zu Tamoxifen bzw. einem Aromatasehemmer zeigte sich in Studien insbesondere bei jungen

(< 35 Jahren), HR-positiven Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko, die eine Chemotherapie erhalten hatten, als vorteilhaft.

Unter GnRH-Analoga plus Tamoxifen können vermehrt Hitzewallungen und Schwitzen, unter ovarieller Suppression und Aromatasehemmer häufiger Knochen- und Gelenkschmerzen, vaginale Trockenheit und sexuelle Unlust auftreten. Die Kombination sollte daher stets nach Abwägung der Vortherapie, des persönlichen Rückfallrisikos und der zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgen.

Die Gruppe der Patientinnen mit **HR-pos./Herz/neu-negativen Tumoren mit mittlerem Rückfallrisiko** stellt im klinischen Alltag häufig eine Herausforderung dar.

Hier ist die individuell abzuwägen, ob eine Chemotherapie verabreicht werden sollte oder eine alleinige endokrine Therapie ausreichend ist.

Neben der **Ki67-Bestimmung** können als mögliche Entscheidungshilfe u. a. kommerziell verfügbare **molekulare Tests** eingesetzt werden, wie z. B. Oncotype DX®, Endopredict®, MammaPrint® oder der Prosigna®-Test.

Beim EPclin®-Test wird beispielsweise der EndoPredict®-Test mit klinischen Parametern wie dem Lymphknotenbefall und der Tumormgröße gekoppelt.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die **Risikoabschätzung eine zentrale Rolle** in der Therapie des Mammakarzinoms spielt. Durch eine immer exaktere molekulare Charakterisierung der Tumore sollte es in Zukunft möglich sein das Risiko der individuellen Patientin noch besser abzuschätzen und die Therapie noch gezielter einzusetzen.

## Dauer der endokrinen Therapie

Die adjuvante endokrine Therapie für die Hormonrezeptor-positiven Tumore sollte mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Insbesondere bei erhöhtem Rezidivrisiko, z. B. bei Lymphknotenbefall wird eine Therapiedauer von bis zu 10 Jahren für Tamoxifen empfohlen. Die Dauer, Wahl und Sequenz von Aromatasehemmer oder Tamoxifen hängt vor allem vom Rezidivrisiko, dem

Menopausenstatus und den Nebenwirkungen ab. Einen Beginn der endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern wird bei postmenopausalen Patientinnen mit Hochrisikokarzinomen und bei lobulären Karzinomen empfohlen.

Aromatasehemmer sollten bei guter Verträglichkeit maximal 7 Jahre verabreicht werden. Dies sollte jedoch in Abhängigkeit von Rückfallrisiko und den Nebenwirkungen individuell gut abgewogen werden. Ein Wechsel auf Tamoxifen ist nach 5 Jahren Aromatasehemmertherapie zu erwägen.

Bei hohem Rückfallrisiko sollte die endokrine Therapie möglichst 7 Jahre, maximal 10 Jahre betragen.

## Zielgerichtete Therapie bei Brustkrebs

### **Zielgerichtete Therapie bei HER2-neu positivem Brustkrebs**

Bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms werden neben den Hormonrezeptoren auch der Her2/neu-Rezeptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) bestimmt. Bei ca. 15 – 20% der Mammakarzinome liegt eine HER2-Überexpression vor. Diese Tumore haben ein aggressives Wachstumsverhalten. Der Rezeptorstatus stellt dabei sowohl einen wichtigen prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf als auch ein wichtiges Charakteristikum zur Wahl der geeigneten Therapie dar. Seit uns zielgerichtete Medikamente zur Verfügung stehen, konnte die Prognose des HER2-positiven Mammakarzinoms extrem verbessert werden. Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs profitieren von speziellen Antikörpern, die die HER2-Rezeptoren gezielt angreifen.

Diese Antikörper wirken am besten, wenn sie in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht werden.

Bei der Erstdiagnose eines Her2/neu-positivem Brustkrebs ohne Metastasierung wird empfohlen, die Chemotherapie neoadjuvant (vor der Operation) kombiniert mit einer gegen Her2/neu-gerichteten Antikörpertherapie zu verabreichen. Die Antikörpertherapie wird parallel zu den üblicherweise verabreichten Taxanen gestartet und wird postoperativ für insgesamt ein Jahr fortgeführt.

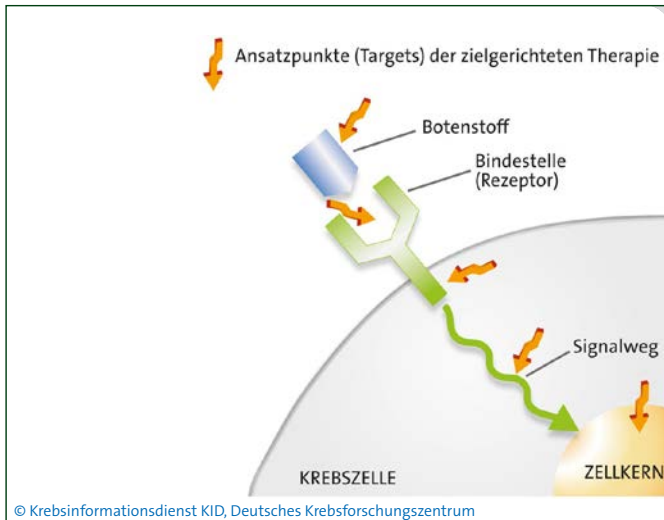


Abbildung 6: Wirkweise zielgerichteter Therapien

Der erste gegen den Her2neu-Rezeptor zugelassene Antikörper war Trastuzumab, welcher die Prognose des Her2/neu-positiven Mammakarzinoms fundamental verbesserte. Mittlerweile steht das Medikament seit 2000 für die metastasierte und seit Mai 2006 für die adjuvante/neoadjuvante Situation zur Verfügung. Trastuzumab wird 3-wöchentlich oder auch wöchentlich intravenös verabreicht. Mittlerweile kann Trastuzumab aber auch subkutan, also ins Unterhautfettgewebe, gespritzt werden. Die Einführung von Pertuzumab, ein weiterer anti-HER2-gerichteter Antikörper, konnte die Prognose weiter verbessern. Bei Hochrisiko-Patientinnen sollte die Kombination der Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab, auch duale Antikörperblockade genannt, neoadjuvant gegeben werden. Bei Lymphknotenbefall werden beide Antikörper über insgesamt ein Jahr appliziert, ansonsten reicht postoperativ eine alleinige Trastuzumab-Therapie für insgesamt zwölf Monate aus.

Frauen mit Her2/neu-positiven Tumoren, die **nach neoadjuvanter Chemotherapie noch** einen **Resttumor** aufweisen, profitieren postoperativ von einem Therapiewechsel auf T-DM1. Das Rezidivrisiko kann dadurch um 50% gesenkt werden. T-DM1 ist ein Medikament, bei welchem an den Antikörper Trastuzumab das Chemotherapeutikum DM1 gekoppelt ist. T-DM1 wird alle 3 Wochen intravenös über 14 Gaben verabreicht.

Weisen Tumorzellen zusätzlich Hormonrezeptoren auf, so erhält die Patientin im Anschluss an die Chemotherapie eine antihormonelle Therapie.

Insgesamt sind diese Antikörpertherapien sehr gut verträglich. Aufgrund einer möglichen seltenen Schädigung des Herzens, sollten vor Beginn sowie unter laufender Antikörpertherapie alle 3 Monate Ultraschalluntersuchungen des Herzens mit Überprüfung der Pumpfunktion durchgeführt werden.



## METASTASIERTER BRUSTKREBS

**In der metastasierten Situation stehen die Verbesserung von Symptomen, die durch die Metastasen verursacht werden, und die Lebensqualität im Vordergrund. Es sollte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, die bestenfalls mit einer Verlängerung des Überlebens einhergeht. Eingesetzte Therapien müssen eine gute Verträglichkeit aufweisen.**

Da die Tumoreigenschaften sich ändern können, sollte versucht werden bei Erstdiagnose der Metastasierung sowie bei Fortschreiten (Progress) der Erkrankung eine Gewebeprobe zu gewinnen, um die aktuelle Ausprägung von Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status zu überprüfen.

Das Therapiekonzept sollte sehr individuell gestaltet werden und sowohl die persönlichen Präferenzen der Patientin, die jeweilige klinische Situation als auch die Vortherapien und eventuell noch vorhandene Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Aufgrund der Komplexität und vielfältigen medikamentösen Therapieoptionen sollten Therapieentscheidungen von Beginn an in einem interdisziplinären Team (Tumorboard) getroffen werden.

Die Teilnahme an **Studien** ist in jeder Situation bei Brustkrebs zu empfehlen. Nur so konnte die Prognose für Brustkrebs verbessert werden. Studienpatientinnen haben so auch die Möglichkeit Therapien zu erhalten, die noch nicht zugelassen sind und können auf diese Weise ihr mögliches therapeutisches Spektrum erweitern.

Teilweise sind wir in der Lage auch beim metastasierten Mammakarzinom eine **Chronifizierung der Erkrankung** zu erreichen, sodass Patienten unter onkologischer Dauertherapie viele Jahre bei guter Lebensqualität verbringen können.

## Medikamentöse Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Her2/neu-positivem Mammakarzinom

Standard in der Erstlinientherapie bei Her2-positiver metastasierter Erkrankung ist die Kombination des Chemotherapeutikums Docetaxel mit den Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab. Durch diese Therapie konnte eine Verlängerung des Überlebens um 15 Monate erreicht werden. Die Chemotherapie wird über 6 Zyklen gegeben und die Antikörpertherapie darüber hinaus bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Standard in der nachfolgenden Therapielinie (2. Linie) ist T-DM1. Auch diese Therapie geht mit einer hohen Lebensqualität bei guter Verträglichkeit einher. Hauptnebenwirkungen sind eine Verminderung der Blutplättchen und ein leichter Anstieg der Leberwerte. Bei erneuter Progression kann Trastuzumab mit anderen Chemotherapien kombiniert werden. Alternativ kann auf eine anti-Her2 gerichtete Tabletten-therapie, dem Lapatinib, in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Capecitabin umgestellt werden.

Wenn gleichzeitig zum positiven Her2/neu-Status die Hormonrezeptoren positiv sind, kann nach Beendigung der Chemotherapie eine antihormonelle Erhaltungstherapie zusätzlich zur Antikörpertherapie eingesetzt werden.

Dank der zielgerichteten Therapien hat sich das Her2-positive Karzinom von einer schwierig zu behandelnden Erkrankung zu einer Erkrankung mit gut verträglichen Therapien und deutlich besserer Prognose entwickelt.

## Medikamentöse Therapie von Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem, Her2/neu-negativem Mammakarzinom

Der häufigste Subtyp ist das **HR-positive, Her2/neu-negative** Mammakarzinom. Erfreulicherweise haben wir zunehmend mehr Therapieoptionen, um möglichst lang auf eine **Chemotherapie verzichten** zu können, mit einem großen Repertoire an endokrinen Mono-, aber auch Kombinationstherapien.



**Tabelle 5:** Überblick über die zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen des HR-positiven/Herz/ neu-negativen Mammakarzinoms

Therapieansatz	Wirkungsweise/ Substanzklasse	Ausgewählte Vertreter
Endokrine Therapie	Antiöstrogene	Tamoxifen Fulvestrant
	Aromatasehemmer	Letrozol Anastrozol Exemestan
	GnRH-Analoga	Leuprorelin Goserelin
Zielgerichtete Therapie	CDK4/6-Inhibitor	Palbociclib Ribociclib Abemaciclib
	mTOR-Hemmer	Everolimus
	VEGF-Antikörper	Bevacizumab
	PARP-Inhibitor	Olaparib, Talazoparib
Chemotherapie	Alkylanzien	Cyclophosphamid (Peg[Polyethylenglykol]- liposomales)
	Anthrazykline	Doxorubin Epirubicin
	Fluorpyrimidine	5-FU (Fluoruracil)
	Halichondrin-B-Analoga	Eribulin
	Mitosehemmer	Capecitabine Carboplatin
	Platinderivate	Cisplatin Carboplatin
	Taxane	Docetaxel Paclitaxel (nab-)Paclitaxel
	Vinca-Alkaloid-Analogen	Vinorelbin

## Endokrine Therapie

Da das Wachstum von Mammakarzinomen in den meisten Fällen hormonell gesteuert wird, stellt die Blockierung der Hormonwirkung durch eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus den ersten Therapieschritt dar.

Nicht nur bei alleinigen Knochenmetastasen, sondern auch bei viszeralen Metastasen (z. B. Metastasen in Lunge, Leber, Gehirn) ist eine endokrine **Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor die Therapie der Wahl.**

Alternativ kann auch endokrine Monotherapie verabreicht werden, vor allem wenn kein Remissionsdruck (d. h. dass hoher Druck besteht, dass die entsprechende Anti-Krebstherapie sehr schnell greifen soll).

Derzeit stehen zur endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms neben Antiöstrogenen auch Aromatasehemmer und GnRH-Analoga zur Verfügung. Diese werden idealerweise bis zum Progress oder dem Auftreten belastender Nebenwirkungen verabreicht.

**Tamoxifen** wirkt am Östrogenrezeptor. Rund 50 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sprechen jedoch nicht auf Tamoxifen als Erstlinientherapie an. Ferner wurde für Tamoxifen eine unterlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Fulvestrant oder Aromatasehemmern bei postmenopausalen Patientinnen gezeigt.

**Fulvestrant** ist ebenfalls ein Östrogenrezeptor-Antagonist. Fulvestrant wird alle vier Wochen (plus einer loading dose an Tag 14) intramuskulär gespritzt. Es sollte bei prämenopausalen Patientinnen nur in Kombination mit einem GnRH-Analogen eingesetzt werden. Studien konnten einen Vorteil von Fulvestrant gegenüber Aromatasehemmern im progressionsfreien Überleben belegen.

## Aromatasehemmer

Wie auch in der adjuvanten Situation stehen die nicht steroidalen Aromatasehemmer sowie ein steroidaler Aromatasehemmer zur Verfügung. Studien erbrachten eine etwas bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Tamoxifen.

## GnRH-Analoga

Bei prämenopausalen Patientinnen muss eine Aromatasehemmertherapie oder auch Fulvestrant stets mit GnRH-Analoga kombiniert werden. Eine alleinige Therapie mit GnRH-Analoga kommt nur in absoluten Ausnahmefällen in Frage.

## Endokrine Kombinationstherapien bei metastasierten Patientinnen

Eine endokrin basierte Therapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie, den CDK4/6-Inhibitoren, ist der aktuelle Standard in der Erstlinientherapie beim HR positiven/Her2neu-negativen Mammakarzinom.

## CDK4/6-Inhibitoren

Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren stellt einen Meilenstein in der Therapie des HR-positiven/Her2/neu-negativen Mammakarzinoms dar. Durch die CDK4/6-Inhibitoren wird die Proliferation der Tumorzellen gehemmt. CDK4/6-Inhibitoren haben das Potenzial, Resistenzen gegen eine endokrine Therapie aufzuheben. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant, dass ein Teil der HR-positiven Patientinnen Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie besitzt oder diese Resistenzen im Therapieverlauf entwickelt. Zur Therapie des HR-positiven/Her2/neu-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sind derzeit die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant zugelassen. Alle 3 CDK4/6-Inhibitoren verlängern das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer endokrinen Monotherapie bei Patienten ohne endokrine Vortherapie um circa 10 Monate und bei Einsatz nach Voranschreiten der Erkrankung unter einer endokrinen Therapie um circa 5 Monate. Ribociclib und Abemaciclib haben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt.

Palbociclib und Ribociclib werden 3 Wochen hintereinander genommen gefolgt von einer einwöchigen Pause, Abemaciclib wird durchgängig genommen.

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse, dass durch eine Erstlinientherapie eine Gesamtansprechrate von etwa 50 % erreicht werden kann. Diese ist

vergleichbar zu Gesamtansprechraten, die unter einer Erstlinien-Chemotherapie erreicht werden können.

CDK4/6 Inhibitoren sind insgesamt gut verträglich. Im Vordergrund stehen Blutbildveränderungen, Verlängerung einer Leitungszeit am Herzen und Nebenwirkungen des Magen-Darm-Traktes. Aber auch die Daten zur Lebensqualität sprechen für den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren.

### mTOR-Hemmer

Der mTOR-Hemmer Everolimus unterdrückt das Tumorzellwachstum durch Hemmung des mTOR-Signalwegs und ist in Kombination mit Exemestan für die Zweitlinientherapie des HR-positiven/Herz-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In der zulassungsrelevanten BOLERO-2-Studie konnte durch die Kombination von Everolimus und Exemestan im Vergleich zu Exemestan und Placebo in der Zweitlinientherapie – nach Vorbehandlung mit Letrozol oder Anastrozol – bei HR-positiven, postmenopausalen Frauen eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (7,8 vs. 3,2 Monate) erreicht werden. Die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen unter Everolimus und Exemestan im Vergleich zur Monotherapie mit Exemestan waren Entzündungen der Mundschleimhaut, Anämie (Blutarmut), Luftnot, Erhöhung des Blutglucosespiegels, Müdigkeit und eine durch das Medikament bedingte Entzündung der Lunge.

### VEGF-Antikörper

Der VEGF-Antikörper Bevacizumab hemmt Bildung von Blutgefäßen im Tumor. Bevacizumab ist als Erstlinientherapie des Herz/neu-negativen, metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie (Paclitaxel oder Capecitabin) zugelassen. Dabei führte die Kombination in der Erstlinientherapie zwar nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, jedoch zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (mit Paclitaxel) und einer Verbesserung der Ansprechrate (mit Paclitaxel oder Capecitabin). Hauptnebenwirkungen unter der Therapie mit Bevacizumab sind insbesondere die Ausbildung oder Verschlechterung eines hohen Blutdrucks, Blutungen, Thromboembolien, Wundheilungsstörungen und eine Eiweißausscheidung im Urin.

## PARP-Inhibitoren

Mutationen in den Genen BRCA1- und BRCA2 treten bei etwa 5 % der Mammakarzinome auf, wobei insbesondere Patientinnen mit familiärer Vorbelastung, jüngere Patientinnen und Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen von den Mutationen betroffen sind. Tumorzellen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind besonders sensibel für die Inhibition der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), ein Enzym in Tumorzellen, das die Reparatur der DNA unterstützt. Durch die Hemmung von PARP wird die DNA-Reparatur verhindert, was zum Tumorzelltod führt. Der PARP-Inhibitor Olaparib erhielt im April 2019 die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit BRCA1/2-Mutation und Her2/neu-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen nach Anthrazyklin- und taxanhaltiger Vorbehandlung. Patientinnen mit HR-positiven Mammakarzinomen sollten für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. Die Zulassung basiert auf Ergebnissen der Phase-III-Studie OlympiAD, in der Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie untersucht wurde. So konnte durch Olaparib das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (7,0 vs. 4,2 Monate) im Vergleich zur Chemotherapie verlängert werden. Gleichzeitig traten unter Olaparib weniger hochgradige Nebenwirkungen als unter der Chemotherapie auf (36,6% vs. 50,5%). Ein weiterer zugelassener PARP-Inhibitor ist Talazoparib.

Nebenwirkungen unter PARP-Inhibition betreffen vor allem die Blutbildung (z. B. Anämien) und gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen). Selten kommt es zu einer Entzündung der Lunge oder einer Schädigung des Knochenmarks.

## Chemotherapie

Nur in seltenen Fällen, bei sehr hohem Therapiedruck, muss eine Chemotherapie verabreicht werden. Dies ist der Fall bei drohendem Organausfall wie z. B. drohendem Leberversagen. Hier besteht die Notwendigkeit eines sehr raschen Wirkeintritts. Aufgrund der Toxizität einer Chemotherapie und einer geringeren Remissionsdauer sollte diese jedoch nur in einer akut lebensbedrohlichen Situation oder im Falle eines Progresses der Erkrankung, wenn endokrine Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, bzw. die Patientin nicht mehr auf eine hormonelle Therapie anspricht, eingesetzt werden. Eine Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie wird generell nicht empfohlen.

Es stehen verschiedene Zytostatika für die palliative Chemotherapie (siehe **Tablelle 5**) zur Verfügung, von denen vorrangig Anthrazykline und Taxane eingesetzt werden sollten.

Eine Polychemotherapie wird nur bei einem starkem Remissionsdruck empfohlen, etwa wenn starke Beschwerden, ein rasches Tumorwachstum oder ein aggressives Tumorverhalten vorliegen. In anderen Fällen sollte eine Monochemotherapie aufgrund der besseren Verträglichkeit vorgezogen werden. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und des individuellen Krankheitsverlaufs kann zur Therapiestrategie jedoch keine einheitliche Empfehlung gegeben werden. Die Therapieentscheidung im fortgeschrittenen Stadium muss daher individuell, nach Abwägung der Vortherapien, Rezeptorstatus, Therapieeffekte (z. B. Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen sowie der persönlichen Wünsche und Prioritäten der Patientin getroffen werden.

## Immuntherapie beim PD-L1 positiven triple-negativen metastasierten Brustkrebs

Seit August 2019 ist der erste Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit der Chemotherapie nab-Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom und einem positiven PD-L1-Status auf den Immunzellen für die erste Behandlungslinie zugelassen.

Die Zulassungsstudie Impassion130 hat eine Verlängerung des Überlebens

um 7 Monate im Vergleich zur Monotherapie mit nab-Paclitaxel gezeigt.

Atezolizumab ist als Checkpoint-Inhibitor eine Immuntherapie. Durch die Anwendung dieses Medikaments besteht die Möglichkeit, dass das körpereigene Immunsystem die Tumorzellen wieder erkennt und beseitigt.

Nab-Paclitaxel wird wöchentlich über 3 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause und Atezolizumab alle 14 Tage als Infusion gegeben.

Nebenwirkungen unter dem Checkpoint-Inhibitor sind vor allen immunvermittelte Entzündungen, die im ganzen Körper auftreten können (Entzündungen des Darmes, der Lunge, Haut, Gehirn etc.). Diese Nebenwirkungen sind selten, müssen aber schnell mit einer cortisonhaltigen Therapie behandelt werden. Hier ist die unmittelbare Vorstellung der Patientin beim behandelnden Onkologen im Fall von neu aufgetretenen Symptomen zur raschen Therapieeinleitung nötig.

## Besonderheiten bei der Therapie von prä- und postmenopausalen Frauen

Der menopausale Status der Patientinnen beeinflusst die Prognose und Therapie des Mammakarzinoms. So sind prämenopausale Patientinnen häufiger von aggressiveren Tumoren betroffen als postmenopausale Patientinnen. Zudem beeinflussen die Therapien die ovarielle Funktion der Patientinnen, was sich in einer verfrühten Menopause (Wechseljahre) sowie Abnahme der Fertilität der Patientinnen widerspiegelt und insbesondere bei nicht abgeschlossener Familienplanung von Bedeutung ist. Die Therapie prämenopausaler Patientinnen sollte daher stets unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und nach Abwägung aller relevanten Faktoren, einschließlich möglicher (Langzeit-) Nebenwirkungen, getroffen werden. Generell orientiert sich die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen weitestgehend an den Empfehlungen für postmenopausale Frauen. Zusätzlich ist es in dieser Patientengruppe bei endokriner Therapie (Ausnahme Tamoxifen) notwendig, eine ovarielle Suppression zu erreichen, was durch den Einsatz von GnRH-Analoga, die operative Entfernung der Eierstöcke und seltener durch Bestrahlung der Eierstöcke erreicht wird.

**Tabelle 6:** Endokrine Therapie der prämenopausalen und postmenopausalen Patientin mit Herz/neu-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

	Oxford Evidenzgrad (1a – 5)	Oxford Empfehlungs- grad (A – D)	AGO Empfehlungs- grad (-- – ++)
<b>Prämenopausale Patientinnen</b>			
Tamoxifen	2b	B	+
GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib	2b	B	++
GnRH-A + Fulvestrant + Abemaciclib	2b	B	++
GnRH-A + AI + Palbociclib*	5	D	++
GnRH-A + AI + Ribociclib	1b	B	++
GnRH-A + Tamoxifen	1a	A	++
Ovarielle Suppression	2b	B	+
GnRH-A + AI (1. und 2. Linie)	2b	B	+
GnRH-A + Fulvestrant	1b	B	+
AI ohne ovarielle Suppression	3	D	--
<b>Postmenopausale Patientinnen</b>			
Fulvestrant	1b	B	++
AI (3. Generation)**	1a	A	++
Tamoxifen	1a	A	+
Fulvestrant + Anastrozol	1b	B	+/-
Frühere Behandlungs- linien wiederholen	5	D	+/-



CDK4/6-Inhibitor*** + nicht-steroidaler AI	1b	B	++
CDK4/6-Inhibitor*** + Fulvestrant	1b	B	++
Abemaciclib Monotherapie	3	C	+/-
Everolimus + Exemestan	1b	A	+
CDK4/6-Inhibitor über den Progress hinaus	5	D	-
Erhaltungstherapie mit Bevacizumab + endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab	1b	B	+/-
Bevacizumab + endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	1b	B	+/-

\* Extrapoliert aus Daten postmenopausaler Patientinnen (mit Aromatasehemmer)

\*\* Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors.

Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden

\*\*\* Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib; AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; AI: Aromatasehemmer; GnRH-A: GnRH-Analoga.

## Fazit

Für prä- und postmenopausale Frauen mit metastasiertem, HR-positivem/Herz/neu-negativem Mammakarzinom wird als erste Therapielinie eine endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen. Dabei wird die endokrine Therapie bei prämenopausalen Frauen stets (Ausnahme Tamoxifen) mit einer ovariellen Suppression kombiniert. Die Therapie mit einem Aromatasehemmer zeigte sich vorteilhaft gegenüber einer Behandlung mit Tamoxifen, weshalb Aromatasehemmer vorrangig zur endokrinen Therapie eingesetzt werden sollten. Eine Alternative stellt die Therapie mit Fulvestrant dar. Durch die Entwicklung zielgerichteter Therapieformen konnte in den letzten Jahren das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Mammakarzinom zudem deutlich erweitert werden. Dabei sind insbesondere endokrine Kombinationstherapien mit CDK4/6-Inhibitoren von Bedeutung. Bei BRCA-Mutation und entsprechender Vortherapie besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit PARP-Inhibitoren. Weitere zielgerichtete Therapien sind der VEGF-Antikörper Bevacizumab oder der mTOR-Hemmer Everolimus. Eine Chemotherapie sollte aufgrund der hohen Toxizität und geringen Remissionsdauer nur bei drohendem Organversagen oder Versagen von endokrinen Therapien eingesetzt werden.



# BERATUNG ZUM FERTILITÄT SERHALT BEI BRUSTKREBS

**6,6% der Frauen mit der Erstdiagnose Mammakarzinom sind jünger als 40 Jahre. Die onkologischen Therapieansätze bei diesen Frauen im fertilen Alter umfassen eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen und/oder eine (neo)-adjuvante Chemotherapie. Beide Therapien sind mit negativen Auswirkungen auf die Fertilität verbunden.**

Diese Beratung zum Fertilitätserhalt sollte frühzeitig veranlasst werden und erfolgt in interdisziplinärer Kooperation. Bei dieser Beratung werden eine individuelle Abschätzung der onkologischen Prognose, des individuellen toxischen Risikos für die Gonaden (Keimdrüsen) in Abhängigkeit von Alter, Eierstocksreserve und geplanter Therapie vorgenommen. Im Gespräch mit der Frau und ggfs. dem Partner werden fertilitätsprotektive Maßnahmen diskutiert und eingeleitet.

## Einschränkung der Fertilität durch Chemotherapie

Junge Frauen mit Brustkrebs (<40 Jahre) haben häufiger aggressivere Subtypen als ältere Patientinnen und benötigen oft eine Chemotherapie.

Für die typischen Chemotherapieschemata liegt die Rate des passageren Ausbleibens der Menstruation (Amenorrhoe) bei 90%. Sehr stark altersabhängig ist jedoch die Rate der Persistenz der Amenorrhoe mindestens 6–12 Monate nach Chemotherapieende. Dabei liegt für Anthrazyklin-Taxan-haltige Schemata die Rate für eine persistierende Amenorrhoe bei Frauen <30 Jahre bei 10–20%, während Frauen älter als 30 Jahre ein Risiko mit einer Spannweite von 13–68% aufweisen.

Neben der gonadotoxischen Therapie einschließlich der Therapiedauer beeinflusst auch das Alter, der BMI und die Eierstocksreserve vor Therapie das Ausmaß der Schädigung. Analysen haben gezeigt, dass insbesondere der AMH-Wert zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Eierstockfunktionsstörung eingesetzt werden kann.

Bei fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom sollte eine fertilitätsprotektive Maßnahme nur in Einzelfällen angesprochen werden, dabei muss die deutlich eingeschränkte Prognose berücksichtigt werden.

### **Besonderheiten bzgl. Fertilitätsprotektion bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, Einschränkung der Fertilität durch endokrine Therapie**

Die Dauer der endokrinen Therapie bei hormonrezeptorpositivem Karzinom wird über 5 Jahre empfohlen. Bei erhöhtem Risiko und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ist eine Therapiedauer von bis zu 10 Jahren möglich. Dies betrifft in besonderem Maße junge Frauen.

Die endokrine Therapie mit Tamoxifen ggf. in Kombination mit GnRH-Agonisten ist nicht direkt mit einer Beeinträchtigung der Eierstocksreserve verbunden. Die zeitliche Verzögerung bis zum möglichen Eintritt einer Schwangerschaft führt jedoch zu einer Einschränkung der Fertilität.

Eine Unterbrechung der endokrinen Therapie in den empfohlenen 5–10 Jahren für eine Schwangerschaft kann erwogen werden, auch wenn es für die Sicherheit bei Pausierung noch keine Daten gibt.

### **Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom**

Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom sind die medikamentöse Gabe von GnRH-Agonisten, die hormonelle Stimulationsbehandlung und Eizellgewinnung sowie die Eierstockskryokonservierung. Diese Methoden können auch in Kombination angewandt werden. Beim Mammakarzinom müssen die möglichen Methoden der Ovarprotektion individuell abgewogen werden.

## Risiken der Ovarprotektion beim Mammakarzinom

Risiken durch die Eierstocksprotektion müssen individuell abgeschätzt werden. Dazu gehören die mögliche Metastasierung in den Eierstock mit der Re-Transplantation von Tumorzellen nach Kryokonservierung, Tumorwachstum durch die hormonelle Stimulationsbehandlung vor allem vor neoadjuvanter Chemotherapie und das verminderte Ansprechen des Tumors auf Chemotherapie bei gleichzeitiger Gabe von GnRH-Agonisten.

Die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Eizellgewinnung sollte bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit antihormoneller Begleitbehandlung erfolgen.

Bei geplanter neoadjuvanter Chemotherapie bei Mammakarzinom ist die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Gewinnung von Eizellen umstritten.

## GnRH-Agonisten bei Frauen mit Brustkrebs

GnRH-Agonisten scheinen zur Ovarprotektion bei Frauen mit Brustkrebs effektiv zu sein.

## Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Beobachtungsstudien zeigen, dass Frauen nach Brustkrebs ohne nachweisbare Einschränkung ihrer onkologischen Prognose schwanger werden können. Es resultiert auch keine Prognoseverschlechterung durch eine Schwangerschaft.

# SEXUALIÄT UND BRUSTKREBS

## Auswirkungen der Diagnose Brustkrebs

Die Diagnose Brustkrebs bringt das bisherige Leben ins Wanken. Alles was für eine Frau von Bedeutung ist und die Art wie sie bisher ihr Leben gestaltet hat, wird angesichts der Krebserkrankung mit Bedrohung der Gesundheit und der Zukunft in Frage gestellt. So kommt es unweigerlich zu einer dramatischen Störung des privaten und familiären Alltags mit Auswirkungen auf die Partnerschaft und Versorgung der Kinder oder auf einen aktuell bestehenden Kinderwunsch. Aber auch der berufliche Alltag und die Karriereplanung werden durch die langfristigen Folgen vor allem der über Monate dauernden Therapie beeinflusst. Das bisherige Leben tritt in den Hintergrund und es geht für einige Zeit nur um die Erkrankung einschließlich der konkreten, individuellen Therapieplanung, die bei der Erkrankung Brustkrebs besonders komplex ist. Diagnose und Therapie einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie des Mammakarzinoms gelten als „kritisches Lebensereignis“ und führen als traumatisierende Belastung zu einem in Studien messbar erhöhten Level an Stress, Ängsten und oft auch Depressivität bei den betroffenen Frauen.

Bei Frauen in festen Beziehungen wird auch der Partner durch die Erkrankung belastet. Auch bei den Partnern kann es im Verlauf der Erkrankung zu Depressivität und Ängsten kommen: Brustkrebs wird zur Erkrankung des Paares.

## Auswirkung der Krebserkrankung der Brust auf die Sexualität

Aufgrund der besonderen Funktionen des äußeren und gut sichtbaren Geschlechtsorgans Brust bei der Frau ist die Bedeutung für die Weiblichkeit enorm. Als wichtigstes Symbol für die Weiblichkeit, Fruchtbarkeit, Erotik und Quelle der sexuellen Erregung für Frau und Mann ist die Brust eng verknüpft mit der Sexualität. Sexualität betrifft viele Dimensionen wie Attraktivität, Körperlichkeit, Libido, Partnerschaft und Liebe sowie Reproduktion – in allen Bereichen spielt das Organ Brust eine besondere Rolle.

## Auswirkungen auf die Sexualität im Allgemeinen

Die Diagnose einer Brustkrebserkrankung ändert die Einstellung zu dem eigenen Körper. Das vermeintlich Gesunde und Stabile im Leben wackelt. Wenn die Brust betroffen ist, verändert sich die Einstellung zum Körper, ein Organ das bislang für Attraktivität, Sexualität, Fortpflanzung stand wird zur konkreten Bedrohung des Lebens. Während der akuten Phase der Erkrankung und der Auseinandersetzung mit der Diagnose tritt die sexuelle Lust häufig in den Hintergrund. Frauen schildern ein vermindertes sexuelles Interesse und Initiative, verminderte sexuelle Erregung, Gefühllosigkeit in den Brüsten, Orgasmusstörungen, fehlende sexuelle Befriedigung, verminderte Lust oder seltenere Orgasmen. Aber auch die gegenteilige Reaktion kann möglich sein, mit der Entwicklung einer intimeren, vertieften Beziehung zum Partner, der Sehnsucht nach körperlicher Nähe und sexueller Befriedigung. Sexualität kann auch ein Ventil sein, die Krebsdiagnose zu verarbeiten.

Die wichtigste Auswirkung der Diagnose „Brustkrebs“ ist wahrscheinlich, dass Frauen vorübergehend oder langfristig vermeiden, sich nackt zu zeigen und geringeres sexuelles Interesse erleben. Durch die Negativspirale Rückzug – Vermeidung – geringere Libido entwickelt sich in einem Großteil der Patientinnen langfristig eine Luststörung mit Auswirkung auf die Paarbeziehung.

## Auswirkungen der Therapieformen der Primärtherapie

Die Diagnose „Brustkrebs“, aber noch vielmehr die Behandlung der Erkrankung, verändern die reproduktive Funktion und Sexualität grundsätzlich. Selbst bei ausschließlicher operativer Behandlung ist mitunter eine Auswirkung auf das Körperbild und die Selbstwahrnehmung der sexuellen Attraktivität durch Narbenbildung und Veränderung des Körpers zumindest vorübergehend anzunehmen.

Die operative Therapie nach der Diagnose „Brustkrebs“ mit dem Ziel eines kosmetisch möglichst schönen Ergebnis durch entsprechende rekonstruktive Maßnahmen führt trotzdem zu sichtbaren und mitunter auch traumatisierenden körperlichen Folgen mit Auswirkung auf die Sexualität. Narbenbildung, stigmatisierende Veränderungen der Körperform, Sensibilitätsstörungen im Bereich der Brust und Änderung der Erregungsbildung bei Berühren der

Brüste können konkret die Sexualität beeinträchtigen. Trotz kosmetisch rekonstruktiver Operationen empfinden Patientinnen die operierten Brüste auch bei objektiv gutem operativem Ergebnis mitunter nicht mehr den Schönheitsidealen entsprechend. Nach Brustoperation zeigen sich in Studien häufiger ein negativ verändertes Körpergefühl, Attraktivitätsverlust und der Verlust von Weiblichkeit. Besonders nach kompletter Entfernung der Brustdrüse (Mastektomie) sind die Auswirkungen der Operation auf die Selbstwahrnehmung und das Körperbild tiefgreifend. Dieses Thema sollte durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte angesprochen werden.

Die wahrscheinlich stärksten Folgen für das Wohlbefinden und die sexuelle Gesundheit während der Behandlung hat die Chemotherapie. Durch die akute Toxizität mit Schleimhautveränderungen wie Trockenheit oder Infektionen von Mund und Scheide sind ganz konkrete Beeinträchtigungen der sexuellen körperlichen Funktion für die Frau erkennbar. Verstärkend wirkt die während der Chemotherapie auftretende verminderte Belastbarkeit und das Erschöpfungssyndrom vor und nach der Behandlung. Die Kombinationschemotherapie mit Taxanen führt bei vielen Frauen zu peripheren Sensibilitätsstörungen mit verminderter Sensorik oder einem Schmerzsyndrom. Auch hier sollte die Frau – neben den gängigen Maßnahmen zur Behandlung der Beschwerden – gezielt auf mögliche Unterstützung bzgl. Sexualität hingewiesen werden.

Neben den kurzfristigen Effekten während der bei Brustkrebs bis zu 6 Monaten dauernden Chemotherapie kommen die langfristigen Folgen durch die Chemotherapie induzierte Eierstocksschädigung bei jungen Frauen hinzu. Diese zeigt sich mit hormonell bedingter verminderter Libido, Trockenheit der Scheide, Erregungsstörung, Verlust der Befriedigung und verminderter Frequenz und Intensität des Orgasmus.

Auch der Verlust der Haare, eines weiteren wichtigen Symbols für Attraktivität und Weiblichkeit, führt bei vielen Frauen zu einer nicht mehr attraktiven Selbstwahrnehmung. Während der Therapie und im ersten Jahr nach Chemotherapie-Ende sind diese Veränderungen der Sexualität besonders intensiv und für die Frauen belastend.

Die antihormonelle Therapie bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom wird heute über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren empfohlen.



Bei jungen Frauen kann die antihormonelle Therapie in der Kombination mit GnRH-Analoga eine funktionelle Ovarialinsuffizienz bewirken, die zu den gleichen Beschwerden wie die Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe führt. Tamoxifen hat alleine keine eindeutigen negativen Auswirkungen auf die Lust, möglicherweise können aber vaginale Trockenheit und Brennen verstärkt auftreten. Bei Frauen mit Einnahme von Aromatasehemmern können zudem Nebenwirkungen wie Gelenkschmerzen die Sexualität einschränken.

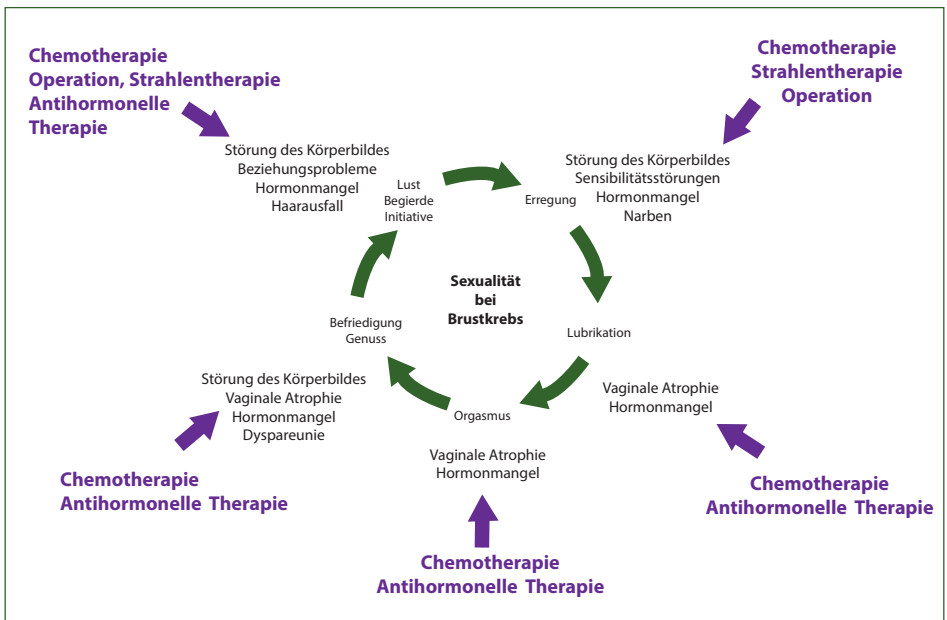


Abbildung 7: Komplexe Therapie bei Brustkrebs und Auswirkungen auf sexuelle Funktionen

## Langzeitige Auswirkungen auf die Sexualität: „Brustkrebs“ als chronische Erkrankung

Eine besondere Situation bei jungen Frauen ist die familiäre Belastung und die risikominimierende beidseitige Entfernung von Eierstöcken und Eileitern, wie sie bei einer BRCA-1 Mutation nach Abschluss der Familienplanung nach dem 35. Lebensjahr und bei BRCA-2 Mutation frühestens ab dem 40.

Lebensjahr empfohlen wird. Bei gleichzeitiger beidseitiger Brustdrüsenentfernung zeigen sich ganz besonders hohe Raten an Störung der Lust und sexuellem Interesse.

Obwohl die generelle Gesundheit nach überstandener Brustkrebserkrankung von der Hälfte der Frauen als gut angesehen wird, gaben in einer Studie durchschnittlich 7 Jahre nach Diagnose 50% der Frauen sexuelle Funktionsstörungen an. Daher ist es wichtig auch bei guter allgemeiner Gesundheit der Patientin nach der Sexualität zu fragen. Nicht die grundsätzliche Änderung des bisherigen Sexualverhaltens, sondern die Wahrnehmung der sexuellen Funktion als Belastung sind problematische Langzeitfolgen der Diagnose und Therapie. Übergewicht, geringe Bewegung und Depressivität sind Risikofaktoren für die langzeitige Entwicklung von sexuellen Funktionsstörungen. Bei metastasiertem Mammakarzinom ist die Belastung für die sexuelle Gesundheit besonders ausgeprägt – einerseits durch die konkrete Bedrohung des Lebens und andererseits durch die Therapie.

## Beratungssituation

Besonders junge Frauen wünschen sich das gezielte Ansprechen des Themas Sexualität. Risikofaktoren für problematisch erlebte Veränderung der Sexualität nach Brustkrebs sind die Chemotherapie-induzierte Eierstockschiädigung, vorbestehende Depressionen oder die Entwicklung einer Depression im Verlauf der Erkrankung, Schilddrüsenunterfunktionen, Gewichtsprobleme mit Unter- und Übergewicht und die Unzufriedenheit mit der Paarbeziehung. Das erste Gespräch über Sexualität und körperliche Folgen der Therapie noch vor Behandlungsbeginn kann z.Bsp. mit der Aufklärung zur Fertilitätsprotektion bei jungen Frauen verbunden werden. Es ist wichtig, bei diesem Gespräch und wiederholt im Verlauf auch Risikofaktoren wie z. B. Qualität der Partnerschaft, vorbestehende Depression und Gewichtsveränderungen gezielt anzusprechen. Doch nicht nur junge Frauen profitieren von der Frage nach der aktuellen Lebenssituation und der Sexualität.

Eine Skala zur Stressbelastung durch und nach Krebs kann helfen, alle Aspekte des Lebens abzufragen und für die einzelne Frau den Betreuungsbedarf individuell abzuschätzen.

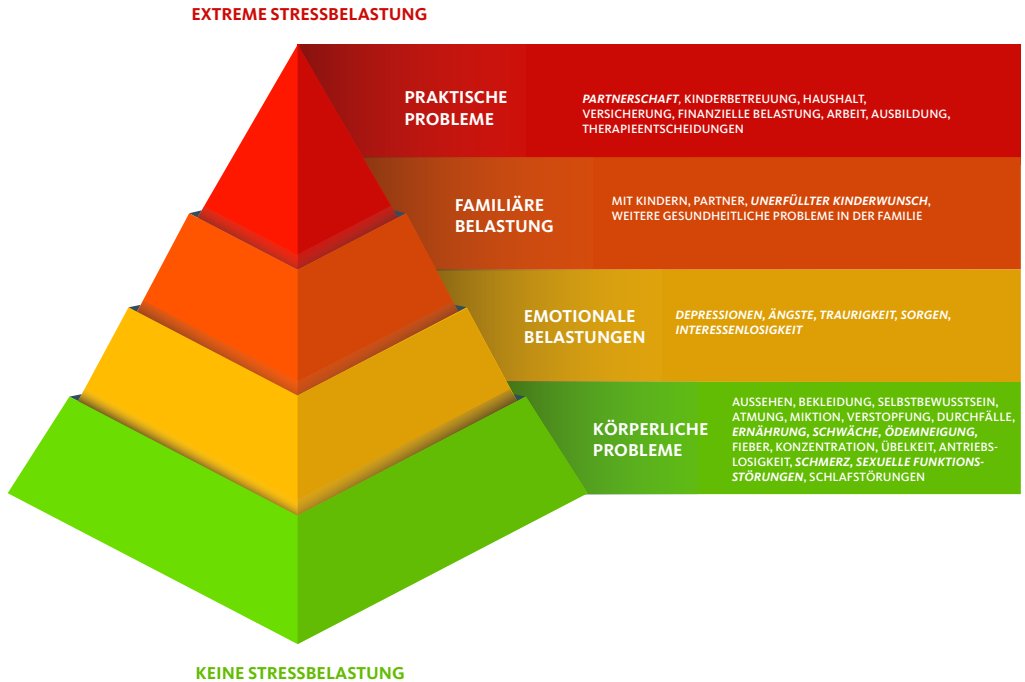


Abbildung 8: Skala zur Beurteilung der Stressbelastung modifiziert nach NCCN 2012, kursiv: Stressbelastung mit besonderer Auswirkungen auf die Sexualität.

Anwendung: Zunächst Selbsteinschätzung, dann genaues Abfragen der einzelnen Aspekte

Es wird deutlich, wie wichtig es ist, dass Frauen mit Brustkrebs über Sexualität reden können – aber ebenso wichtig ist es, dass die Kommunikation mit dem Partner, mit der Familie und insbesondere mit den Kindern möglich wird, um Langzeitfolgen wie Ängste und Depression, Familienprobleme oder Trennung vom Partner zu vermeiden. Hierfür gibt es Hilfsmittel und Unterstützungsangebote sowie Selbsthilfegruppen. Ein Ratgeber des Krebsinformationsdienstes kann im Internet heruntergeladen werden: Ratgeber für Patientinnen und ihre Partner – Weibliche Sexualität und Krebs, 2. Auflage 2014:

<https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/krebspatientin-sexualitaet.pdf?m=1415210660&>

Der Ratgeber vermittelt Adressen zu Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen z. B. von pro familia oder Kontakte zu Therapeuten der Psychonkologie oder Sexualmedizin.

## Therapieangebote

Aspekte zur Sexualität, die während der Nachsorge bei Frauen mit Mammakarzinom angesprochen werden sollten und zur Therapieeinleitung genutzt werden können.

### Tabelle 7

Besprechen von Zeichen und Symptomen von sexueller Dysfunktion oder Probleme mit sexueller Intimität

Risikofaktoren für sexuelle Dysfunktion beurteilen und behandeln

Nicht-hormonelle, wasser-basierte Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes für Scheidentrockenheit anbieten

Angebot von psychoedukativer Unterstützung, Gruppentherapie,

Sexualberatung, Eheberatung und/oder intensiver Psychotherapie



# WAS KANN ICH TUN, UM DIE PROGNOSE ZU VERBESSERN?

**Viele Frauen fragen, was sie neben der gezielten, auf sie zugeschnittenen Krebstherapie selbst unterstützend tun können.**

## Ernährung

Erfreulicherweise tritt das Thema Ernährung und Krebserkrankung immer mehr in den Vordergrund. Definitiv sollte klargestellt sein, dass es keine Krebsdiät gibt. Von einem sogenannten Aushungern des Tumors durch Verzicht auf Zucker ist dringend abzuraten. Einseitige Ernährung ist schlecht. Empfohlen wird eine gesunde, ausgewogene, mediterrane Ernährung mit viel frischem Obst, zart gedünstetem Gemüse, Vollkornprodukten, Seefisch, fettarmen Fleisch- und Wurstwaren sowie Milchprodukten, Eiern und milden Käsesorten. In besonderen Situationen kann zusätzlich die Einnahme von Vitamin D (nach Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels) und eine kalziumreiche Ernährung zur Unterstützung der Knochengesundheit vorteilhaft sein. Vitamine und Mineralstoffe sollten hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen werden. Auf den ständigen Konsum von Fast Food sollte verzichtet werden. Zu viel gesättigte Fettsäuren und übermäßig viel tierisches Eiweiß sowie Zucker sollten ebenfalls vermieden werden. Natürlich darf man auch zwischenzeitlich etwas Ungesundes essen, gerade bei Feierlichkeiten. Sie soll das Essen möglichst genießen. Wichtig ist, dass die Patientin sich nicht auf irgendeine Art und Weise kasteit.

Mindestens zwei Liter pro Tag sollten getrunken werden – am besten Mineralwasser oder ungesüßter Frucht- und Kräutertee.

Eine Vielzahl an Broschüren zur gesunden, ausgewogenen Ernährung stehen

den Patientinnen zur Verfügung. In vielen Einrichtungen werden auch Ernährungsberatungen angeboten. Ziel einer Ernährungstherapie ist die Erhaltung / Verbesserung des Ernährungszustandes, der Leistungsfähigkeit, Therapieverträglichkeit und Lebensqualität, die Normalisierung des Körpergewichts bei stabiler, verbesserter Muskelmasse.

Zusätzlich findet man an bestimmten Standorten Studien zur Ernährung bei Krebserkrankungen.

Bekanntermaßen ist Übergewicht ein Risikofaktor, weswegen die Ernährung in Kombination mit hinreichender Bewegung darauf ausgelegt sein sollte, dass keine weitere Gewichtszunahme stattfindet. Auch das Gegenteil von Übergewicht, eine Kachexie / Mangelernährung unter Tumorerkrankung, sollte durch entsprechend unterstützende Maßnahmen wie orale Nahrungsergänzungsmittel (hochkalorische Eiweißshakes) unbedingt vermieden werden. Ursachen für eine reduzierte Nahrungsaufnahme sollten behandelt werden – beispielsweise Übelkeit und Erbrechen oder Mundschleimhautentzündungen.



Mehr Informationen zum Thema finden Sie in unserer Broschüre „Ernährung bei Krebserkrankungen“

 [www.krebsverband-bw.de/mehr-wissen-besser-leben/broschueren](http://www.krebsverband-bw.de/mehr-wissen-besser-leben/broschueren)

## Bewegung

Nicht nur in der Prävention sondern auch bei Vorliegen einer Brustkrebserkrankung ist Sport von Vorteil. Große wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass Patientinnen mit Brustkrebs ihr Risiko für einen Rückfall der Erkrankung durch sportliche Betätigung senken können. Hier geht es nicht um Leistungssport, sondern Ausdauersport und Betätigungen, die den Patientinnen Spaß bereiten – entsprechende sportliche Aktivitäten, die altersabhängig und entsprechend der jeweiligen Ausgangssituation, gern auch in einer sogenannten Sportgruppe, gut durchführbar sind. Sportarten, die die Patientinnen bereits vorher gern ausgeführt haben, sollten weiter betrieben werden. Sie sollen die Seele baumeln lassen und für eine gewisse Zeit nicht an die Erkrankung denken.

Eine Vielzahl von Untersuchungen hat gezeigt, dass gerade Yoga und entsprechende Bewegungs- und Entspannungstechniken, von Vorteil sind. An vielen Einrichtungen, werden für Frauen mit Brustkrebs Yoga-Kurse angeboten. Empfehlenswert sind ebenfalls Ausdaueraktivitäten wie Wandern, Radfahren, Schwimmen, Tanzen, Steppaerobic, Qi Gong oder Yoga. Überdies kann auch Reha-Sport oder gezielte Physiotherapie rezeptiert werden.

Insgesamt haben Untersuchungen zeigen können, dass eine sportliche Betätigung mit vier bis fünf Stunden wöchentlich die Prognose und auch Nebenwirkungen wie das Fatigue (Erschöpfungs)-Syndrom verbessern kann. Bewegung setzt Glückshormone frei und baut Stresshormone ab.

Ziel ist es Bewegung in den Alltag zu integrieren, beispielsweise in Form von Treppensteigen oder kleine Einkäufe mit dem Fahrrad oder zu Fuß zu erledigen. Ein zusätzlicher Effekt regelmäßiger sportlicher Aktivität ist die Reduktion der Adipositas. Letztere ist einer der großen Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome.

## Alternative / komplementäre Maßnahmen

Viele Patientinnen greifen sogenannte alternative Maßnahmen auf. Wichtig ist diese Information an den behandelnden Arzt / Ärztin weiter zu geben, damit es nicht durch Unwissenheit zu einer negativen Beeinflussung der schulmedizinischen Therapie kommt. Solche Maßnahmen sind definitiv keine Alternative zur Schulmedizin. Wichtig ist zu wissen, ob eine hinreichende Datenlage besteht. Mit dem Arzt muss besprochen werden, welche unkonventionellen Mittel ggf. helfen können, welche wirkungslos sind und welche dem Körper ggf. sogar Schaden zufügen können.

Mit den Sorgen und Nöten von Brustkrebspatienten sollte nicht Schindluder getrieben werden. Nicht selten verbergen sich hinter dem Zusatz „biologisch, unkonventionell, homöopathisch, alternativ“ auch unseriöse Anbieter. Der Begriff „Heilpraktiker“ ist keine geschützte Berufsbezeichnung in Deutschland. Sogenannte Alternativmediziner werden aber nicht selten von Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung aufgesucht. Besonders hellhörig sollten sie bei „Wunderheilern“ sein.

## Was kann ich tun, um die Prognose zu verbessern?

Dank vieler Patienten, die im Laufe der letzten Jahrzehnte an Studien teilgenommen haben, konnten wir unter strenger Kontrolle nachweisen, welche Therapien für den jeweiligen Patienten eine Prognoseverbesserung bringt. Bei homöopathischen oder alternativen Methoden fehlt diese klar strukturierte Überprüfung im Sinne von prospektiv randomisierten Studien.

Wichtig ist ein gutes Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt / Ihrer behandelnden Ärztin. Lassen Sie sich alle offenen Fragen beantworten. Wichtig ist darauf zu achten, dass Ihnen durch alternative Maßnahmen keine Heilungschancen verloren gehen und die Prognose durch nicht bekannte Wechselwirkungen ggf. sogar verschlechtert wird. Pflanzliche Medikamente können eine starke und auch negative Auswirkung haben – so zeigte sich beispielsweise, dass die Kombination von Johanniskraut mit Diabetesmedikamenten oder auch mit Herzmedikamenten zu lebensbedrohlichen Komplikationen führte. Zu beachten ist auch, dass eine Immuntherapie, welche heutzutage nicht selten bei einer zielgerichteten Therapie bei Brustkrebs angewandt wird, nicht gleichzusetzen ist mit fraglichen immuntherapeutischen Ansätzen.



Sie sollten gezielt Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin nach entsprechenden unerwünschten Effekten zwischen Schul- und Alternativmedizin fragen.

Mehr Informationen zum Thema finden Sie in unserer Broschüre „Patientenratgeber Komplementäre Verfahren“

[www.krebsverband-bw.de/mehr-wissen-besser-leben/broschueren](http://www.krebsverband-bw.de/mehr-wissen-besser-leben/broschueren)

## Ergänzende Maßnahmen

Unabhängig davon gibt es auch Präparate, die den Heilerfolg unterstützen und ggf. Nebenwirkungen vermindern können. Solche Ergänzungsmittel sind beispielsweise die Einnahme von Enzymen oder Spurenelementen wie Selen und Zink. Auch in diesem Fall sollten Sie die Anwendung nur nach Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt / Ihrer behandelnden Ärztin durchführen, um nicht die Wirkung der Chemo- oder endokrinen Therapie negativ zu beeinflussen.



Die Mistel-Therapie hielt in Studien mit unterschiedlichen Mistelpräparaten den strengen Anforderungen bezüglich wissenschaftlicher Qualität bislang nicht stand. Es sollte nicht eigenständig eine Misteltherapie durchgeführt werden, da diese ggf. eine dringend notwendige schulmedizinische Therapie negativ beeinflussen kann. Es kann zu ausgeprägten allergischen Reaktionen und Nebenwirkungen unter Misteltherapie kommen. Auch in diesem Fall sollte der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin in entsprechende Überlegungen einbezogen werden.

## Psychoonkologische Unterstützung

Im Sinne des ganzheitlichen Betreuungskonzeptes ist während der Akutbehandlung der Krebserkrankung (Operation, Chemo- und Strahlentherapie) von Anfang an sowie im Verlauf im Rahmen einer Erhaltungstherapie und natürlich auch in der Situation einer Fernmetastasierung die psychologische Mitbetreuung essentiell. (Eine Liste der Beratungsstellen in Baden-Württemberg finden Sie auf siehe Seite 88f.)

## Wie finden Sie einen Psychoonkologen?

Fragen Sie Ihren betreuenden Arzt nach entsprechenden Adressen, damit Sie begleitend zur Therapie möglichst heimatnah Unterstützung bekommen. Im Einzelfall kann es auch sinnvoll sein, dem Partner, den Kindern oder anderen Familienangehörigen psychologische Mitbetreuung anzubieten.

## NACHSORGE BEI BRUSTKREBS

**Nach Abschluss der Behandlung (Operation, Bestrahlung und Chemotherapie) ist der erste Abschnitt der Therapie beendet. Ggf. ist noch eine endokrine oder eine Immuntherapie nötig, die natürlich entsprechend den Leitlinien fortgeführt wird. Es beginnt die sogenannte Nachsorge. Im Vordergrund stehen die körperliche, psychische und soziale Rehabilitation.**

Hauptbestandteil der Nachsorge ist das Gespräch. Zahlreiche Fragen ergeben sich oft erst nachdem der erste Belastung durch die Diagnose, Operation, Bestrahlung und ggf. Chemotherapie überstanden ist. Diese Fragen und das Befinden des Patienten sollten gezielt besprochen werden.

Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern führt nicht zur Verlängerung des Überlebens und wird daher nicht empfohlen. Eine apparative Diagnostik mit CT oder MRT soll in der Nachsorge bei symptomfreien Patienten außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Neben dem Gespräch erfolgt die klinische Untersuchung der Brust sowie die jährliche Bildgebung mittels Mammografie und – sonografie.

Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, psychosoziale Betreuung, Reintegration in das Berufsleben, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung eines Rezidivs.

Die ganzheitliche Betreuung beinhaltet das Angebot und die Aufklärung über die hohe Wichtigkeit psychoonkologischer Unterstützung. Möglichkeiten der Gesundheitsstärkung sollten aufgezeigt werden und Hilfe bei der Krankheitsbewältigung ermöglicht werden. Kontakt zu Selbsthilfegruppen sollte ebenfalls angeboten werden.

Eine symptomorientierte Nachsorge steht im Vordergrund. Daher sollten Patienten informiert werden, was relevante Beschwerden sein können, wie z. B. neu aufgetretene langanhaltende Knochenschmerzen, Atembeschwerden, relevante Gewichtsveränderungen, Bauchschmerzen, Verfärbungen der Haut wie Rötungen, Polyneuropathie (periphere Nervenschädigung mit z. B. Pelzigkeits-, Taubheitsgefühl oder Ameisenlaufen), Gedächtnisstörungen, ausgeprägte Müdigkeit und Antriebslosigkeit, Durchfall oder Verstopfung. In diesem Fall sollten sich die Patienten außerplanmäßig bei ihrem betreuenden Frauenarzt oder Frauenärztin vorstellen. Ängste und Sorgen, aber auch das Thema Sexualität sollten aktiv vom betreuenden Arzt / Ärztin im Rahmen der Nachsorge thematisiert werden.

Wichtig ist die Selbstbeobachtung. Bei Betroffenen sollte die operierte Region und die andere Brust sorgfältig beobachten und selbst untersuchen. Bei jeglicher Veränderung oder neu auftretenden Beschwerden sollte unverzüglich der behandelnde Arzt / Ärztin aufgesucht werden und nicht erst der nächste planmäßig vereinbarte Termin abgewartet werden.

Regelmäßige Nachsorgen alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren, gefolgt von halbjährlicher Nachsorge in den nächsten 2 Jahren und anschließend jährliche Nachsorge sind Routine.

Zusätzlich zur Nachsorge durch den behandelnden Gynäkologen findet für die Dauer von fünf Jahren eine strahlentherapeutische Nachsorge statt. Diese dient der Erkennung und Behandlung möglicher früher und später Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Die erste strahlentherapeutische Nachsorge findet in aller Regel sechs Wochen nach Ende der Bestrahlung statt, um eine bestimmte Form der Entzündung in der Lunge (die sog. Strahlenpneumonitis) auszuschließen. Bei Beschwerdefreiheit kann sie ein Mal jährlich durchgeführt werden.

		Nachsorge / Follow-Up*		Screening / Follow up
Jahre nach Primärtherapie		1 2 3	4 5	> 5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Monate	inv.: alle 6 Monate	inv.: alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		monatlich		
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv / Metastasen		
Mammografie und ergänzend Sonografie	BET**	ipsilat.: alle 12 Monate kontralat.: alle 12 Monate		beidseits: alle 12 Monate
	Mastektomie	kontralateral alle 12 Monate		

Abbildung 10: Nachsorgeintervalle nach Brustkrebskrankung (Empfehlung u.a. nach aktueller S3 Leitlinie)

\* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie

\*\* nach BET: Erste Mammografie 1 Jahr nach initialer Mammografie oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Radiatio

Unabhängig von der Brustkrebskrankung haben Frauen auch ein erhöhtes Risiko für andere Krebserkrankungen. Daher sollten sie Vorsorgeuntersuchungen für andere Krebserkrankungen sorgfältig wahrnehmen, wie z. B. die regelmäßige gynäkologische Untersuchung beim Frauenarzt.

## Weiterführende Informationen

Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten, unter anderem im Internet, sich über das Thema Brustkrebs weiter zu informieren. Aber nicht jede Information ist seriös! Deswegen sollten Informationen von entsprechend qualifizierter Stelle eingeholt werden. Im Anschluss finden Sie eine kleine Auswahl von Gesellschaften, deren Informationsangebote für Patienten wertvoll sein können. Auf jeder dieser Seiten gibt es unzählige Links zu weiteren Informationsmöglichkeiten.

# WAS IST BEI WIEDERAUFTRETEN DER ERKRANKUNG ZU TUN?

**Aufgrund großer medizinischer Fortschritte ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Rezidiv bzw. zu Fernmetastasen kommt, erfreulicherweise gering.**

Kommt der Brustkrebs doch wieder, ist die Unterscheidung zwischen einem lokalen Wiederauftreten im Bereich der Brust bzw. im Bereich der regionalen Lymphknoten in der Achsel und Fernmetastasen wichtig. Kommt es zu einem lokalen Rezidiv im Bereich der Brust oder regionalen Lymphknoten wieder, ist erneut der Ansatz der Heilung (kurativer Ansatz) gegeben. Nach entsprechender Bildgebung zum Ausschluss von Fernmetastasen wird bei einem lokalen Rezidiv üblicherweise die operative Therapie angeboten. Gegebenenfalls kann auch ein neoadjuvantes Vorgehen in Abhängigkeit von der Tumorbiologie (Hormonrezeptoren und Herz/neu-Status) in Betracht gezogen werden. Wenn noch nicht erfolgt, kommt auch eine lokale Strahlentherapie infrage. Wenn initial ein brusterhaltendes Vorgehen mit lokaler Strahlentherapie durchgeführt wurde, steht beim Lokalrezidiv meist die Entfernung des gesamten Brustdrüsenkörpers auf der betroffenen Seite an.

## Diagnostik des Rezidivs

Diagnostische Maßnahmen sind wie in der Primärtherapie die Mammografie sowie der Ultraschall der Brust und zum Ausschluss von Fernmetastasen die Computertomografie sowie Skelettszintigrafie.

Beim Auftreten von Fernmetastasen besteht eine palliative Situation. Bei Vorliegen von nur einzelnen Metastasen (Oligometastasierung) kann im Einzelfall auch im Sinne eines pseudo-kurativen Ansatzes die operative Sanierung besprochen werden. Im Vordergrund steht die Systemtherapie, welche von der Tumorbiologie abhängig ist.

# MÖGLICHKEITEN DER PALLIATIVMEDIZIN

**In der palliativen (nicht heilbaren) Situation ist eine frühzeitige palliative Mitbetreuung enorm wichtig. In der Palliativmedizin geht es um eine ausreichende Symptomkontrolle (Behandlung von Beschwerden verursacht durch Metastasen) mit dem Ziel einer guten Lebensqualität. Dies umfasst unter anderem die Schmerztherapie aber auch die Behandlung von Wunden, Lymphödemen, Luftnot oder Beschwerden des Magen-Darm-Traktes.**

Es steht jedem Patienten zu, palliativmedizinisch mitbetreut zu werden, oftmals haben die betreuenden onkologisch tätigen Ärzte eine Zusatzausbildung auf dem Gebiet. Des Weiteren gibt es so genannte SAPV-Teams (Spezialisierte ambulante Palliativversorgung). Diese sind Teams aus Ärzten, Pflegekräften und Sozialarbeitern, die die Betreuung in der Häuslichkeit managen. Neben Krisenintervention ermöglichen diese Teams auch, dass die letzte Zeit zu Hause verbracht werden können und ein Versterben in der gewohnten Umgebung ermöglicht wird.

Sollten Symptome auftreten, die nicht beherrscht werden, ist ein Aufenthalt in einer der zahlreichen Palliativstationen nötig. Krankenhausaufenthalte sollen aber möglichst vermieden werden. Es geht darum möglichst viel Zeit im gewohnten Umfeld im Kreise der Angehörigen verbringen zu können.

Literatur bei den Autorinnen

# BILDNACHWEIS

## **Abbildung 1**

Mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts. Aus: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2019

**Abbildung 2** emaria / depositphotos.com

## **Abbildung 3 / Teil 1 und 2**

Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Aus: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Brustkrebsrisiko und Prävention. Guidelines Breast Version 2020.1D. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**Abbildung 4** Kreativ plus GmbH

**Abbildung 5** eigene Darstellung

**Abbildung 6** © Krebsinformationsdienst KID,  
Deutsches Krebsforschungszentrum.

**Abbildung 7** Dr. med. Maren Goeckenjan

**Abbildung 8** Chanakarn / depositphotos.com,  
abgeleitetes Werk Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

## Psychosoziale Krebsberatungsstellen in Baden-Württemberg geben Halt und Sicherheit

**Die Krebsberatungsstellen leisten niederschwellige Beratungen für Krebspatienten und deren Angehörige im sozialrechtlichen und psychologischen Bereich“.**

### **Freiburg**

Psychosoziale Krebsberatung Freiburg  
Tumorzentrum Freiburg – CCCF  
Hauptstr. 5A, 79104 Freiburg  
Tel. 0761 270-77500  
krebsberatungsstelle@uniklinik-  
freiburg.de  
www.krebsberatungsstelle-freiburg.de

### **Karlsruhe**

Psychosoziale Beratungsstelle  
für Krebskranke und Angehörige  
AWO gGmbH Karlsruhe  
Kronenstr. 15, 76133 Karlsruhe  
Tel. 0721 35007-229  
info@awo-karlsruhe.de  
www.awo-karlsruhe.de

### **Heidelberg**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Nordbaden  
Ernst-Moro-Haus  
Im Neuenheimer Feld (INF) 155  
69120 Heidelberg  
Tel. 06221 56-22722  
kontakt@kbs-nordbaden.de  
www.kbs-nordbaden.de

### **Leonberg/Böblingen/Herrenberg**

Haus der Diakonie Böblingen  
Landhausstr. 58, 71032 Böblingen  
Tel. 07031 2165-11  
info@diakonie-boeblingen.de  
  
Haus der Diakonie Leonberg  
Agnes-Miegel-Str. 5, 71229 Leonberg  
Tel. 07152 33294-00  
info@diakonie-leonberg.de

### **Heilbronn**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Heilbronn-Franken  
Moltkestr. 25, 74072 Heilbronn  
Tel. 07131 932480  
info@slk-krebsberatung.de  
www.slk-kliniken.de

Haus der Diakonie Herrenberg  
Bahnhofstr. 18, 71083 Herrenberg  
Tel. 07032 54-38  
info@diakonie-herrenberg.de



### **Ludwigsburg**

Ambulante Krebsberatungsstelle  
Ludwigsburg  
Posilipostr. 4, 71640 Ludwigsburg  
Tel. 07141 99-67871  
lb.krebsberatung@rkh-kliniken.de  
www.rkh-kliniken.de/  
ambulante-krebsberatungsstelle/

### **Mutlangen**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Ostwürttemberg  
Haus 6, Klinikgelände Stauferklinikum  
Wetzgauer Str. 85, 73557 Mutlangen  
Tel. 07171 4950230  
info@kbs-ow.de, www.kbs-ow.de

### **Pforzheim**

Krebsberatungsstelle Pforzheim  
Kanzlerstr. 2 – 6, 75175 Pforzheim  
Tel. 07231 969-8900  
info@kbs-pforzheim.de  
www.kbs-pforzheim.de

### **Ravensburg**

Krebsberatungsstelle Oberschwaben  
St. Elisabethen-Klinikum  
Elisabethenstr. 15, 88212 Ravensburg  
Tel. 0751 87-2593  
krebsberatung@oberschwabenklinik.de  
www.oberschwabenklinik.de

### **Schwäbisch Hall**

Krebsberatung Schwäbisch Hall  
Sparkassenplatz 6  
74523 Schwäbisch Hall  
Tel. 0791 89402  
beratung@krebsverein-sha.de  
www.krebsverein-sha.de

### **Sigmaringen**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Sigmaringen

Laizer Str. 1, 2488 Sigmaringen  
Tel. 07571 7296 450  
info@krebsberatung-sigmaringen.de  
www.krebsberatung-sigmaringen.de

### **Stuttgart**

Krebsberatungsstelle Stuttgart  
Wilhelmsplatz 11, 70182 Stuttgart  
Tel. 0711 5188-7276  
info@kbs-stuttgart.de  
www.kbs-stuttgart.de

### **Tübingen**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Tübingen  
Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen  
Tel. 07071 2987033  
krebsberatung@med.uni-tuebingen.de  
www.kbs.tumorzentrum-tuebingen.de

### **Ulm**

Psychosoziale Krebsberatungsstelle  
Ulm, Kornhausgasse 9, 89073 Ulm  
Tel. 0731 88016520  
kbs.ulm@uniklinik-ulm.de  
www.kbs-ulm.de

### **Villingen-Schwenningen**

Krebsberatungsstelle  
Schwarzwald-Baar-Heuberg  
Herdstr. 4 (Gesundheitsamt Zi. 102)  
78050 Villingen-Schwenningen  
Tel. 07721 9137-187  
hilfe@MitKrebsLeben-sbn.de

### **Winnenden**

Krebsberatungsstelle Rems-Murr  
Rems-Murr-Klinikum Winnenden  
(Haus 3)  
Am Jakobsweg 1  
71364 Winnenden  
Tel. 07195 591-52470  
krebsberatung@rems-murr-kliniken.de

## Der Krebsverband Baden-Württemberg e. V.

Der Krebsverband Baden-Württemberg e.V. besteht seit 1973 und ist entstanden aus dem Zusammenschluss der früheren Landesverbände Baden (1926) und Württemberg (1928). Er ist als Landesverband ein Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft.

## Helfen, Informieren und Unterstützen

- Initiierung und Unterstützung der Selbsthilfegruppen mit Krebs (ideell und finanziell)
- Projekte zur Prävention und Früherkennung von Krebserkrankungen
- Finanzielle Unterstützung in Härtefällen
- Förderung patientenorientierter Forschung durch Initiierung von Modellprojekten
- Vernetzung von Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkt-kliniken
- Gesundheitspolitische Meinungsbildung Zusammenarbeit mit Ministerien, Verbänden und Fachgesellschaften
- Förderung der Fort- und Weiterbildung onkologischer Fachbereiche
- Mitwirkung in Kompetenznetzwerken

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite [www.krebsverband-bw.de](http://www.krebsverband-bw.de)

### Krebsverband Baden-Württemberg e. V.

Adalbert-Stifter-Straße 105  
70437 Stuttgart

Tel. 0711 848-10770

Fax 0711 848-10779

[info@krebsverband-bw.de](mailto:info@krebsverband-bw.de)

[www.krebsverband-bw.de](http://www.krebsverband-bw.de)

## Unterstützen Sie uns mit Ihrer Spende!

Landesbank Baden-Württemberg  
BIC SOLADEST600

IBAN: DE97 6005 0101 0001 0139 00

Spenden sind steuerbegünstigt.



MEHR  
WISSEN  
BESSER  
LEBEN

**Krebsverband Baden-Württemberg e. V.**

Adalbert-Stifter-Straße 105

70437 Stuttgart

Tel. 0711 848-10770

Fax 0711 848-10779

[info@krebsverband-bw.de](mailto:info@krebsverband-bw.de)

[www.krebsverband-bw.de](http://www.krebsverband-bw.de)



KREBSVERBAND  
BADEN-WÜRTTEMBERG E.V.