



Patientenratgeber
zu den AGO-Empfehlungen 2025

BRUSTKREBS

für Patientinnen, Patienten, Angehörige und Interessierte



herausgegeben von
Wolfgang Janni, Volkmar Müller, Nina Ditsch und Tanja Fehm
im Namen der Kommission Mamma der
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)

Unter Mitwirkung des AGO-Patientenforums:

Brustkrebs Deutschland e. V., brustkrebs-muenchen e. V., mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V., MammaMIA!, BRCA-Netzwerk e. V. – Hilfe bei fam. Krebserkrankungen, Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband e. V., Nicole Kultau – Blog „Prinzessin uffm Bersch“, Netzwerk Brustkrebs beim Mann e. V., Allianz gegen Brustkrebs e. V., th!nk pink club e. V.

BRUSTKREBS

Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2025

BRUSTKREBS

Patientenratgeber zu den
AGO-Empfehlungen 2025

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

Impressum

© 2025 - Herausgeber: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

Hainbuchenstraße 47, 82024 Taufkirchen

Verantwortlich: Wolfgang Janni, Volkmar Müller, Nina Ditsch und Tanja Fehm im Namen der Kommission Mamma (AGO Mamma)

Redaktion: Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Grafik: apple and eye, grafikdesign, Lüdinghausen

Titelfoto: [HockleyM1/peopleimages.coms]/stock.adobe.com

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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

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

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

Printed in Germany

INHALT

		für mich wichtig
Vorwort	9	
Brustkrebserkrankung - eine kurze Einführung	11	<input type="checkbox"/>
1 Prävention (Risikofaktoren und Lebensstil)	13	<input type="checkbox"/>
2 Familiäre Brustkrebserkrankung	16	<input type="checkbox"/>
3 Früherkennung und Diagnostik	25	<input type="checkbox"/>
4 Pathologie	28	<input type="checkbox"/>
5 Prognosefaktoren und prädiktive (vorhersagende) Faktoren.	35	<input type="checkbox"/>
6 Gewebeveränderungen mit unsicherem biologischem Potenzial (sog. B3-Befund)	42	<input type="checkbox"/>
7 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	47	<input type="checkbox"/>
8 Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten	51	<input type="checkbox"/>
9 Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung (Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion)	57	<input type="checkbox"/>
Einführung zur medikamentösen Behandlung der frühen Brustkrebserkrankung (Kapitel 10-12)	63	<input type="checkbox"/>
10 Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapien	66	<input type="checkbox"/>
11 HER2-positiver Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapie	78	<input type="checkbox"/>
12 Triple-negativer Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapie	84	<input type="checkbox"/>
13 Strahlentherapie (Radiotherapie)	87	<input type="checkbox"/>
14 Supportive Therapie und Umgang mit Nebenwirkungen	96	<input type="checkbox"/>
15 Brustkrebs in besonderen Situationen - spezielle und seltene Erkrankungsformen	114	<input type="checkbox"/>
16 Brustkrebsnachsorge	121	<input type="checkbox"/>
17 Wiederauftreten der Erkrankung am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv)	126	<input type="checkbox"/>

		für mich wichtig
Einführung zur metastasierten/fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung (Kapitel 18 +19)	131	<input type="checkbox"/>
18 Endokrine-basierte und zielgerichtet Therapie der metastasierten Brustkrebserkrankung	134	<input type="checkbox"/>
19 Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Brustkrebs	141	<input type="checkbox"/>
20 Osteonkologie und Knochengesundheit	151	<input type="checkbox"/>
21 Behandlungen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasierung	157	<input type="checkbox"/>
22 Metastasen im Gehirn (Hirnmetastasen)	162	<input type="checkbox"/>
23 Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen	172	<input type="checkbox"/>
24 Gynäkologische Probleme, Schwangerschaft und Reproduktion bei Brustkrebspatientinnen	178	<input type="checkbox"/>
25 Gesundheitskompetenz und Kommunikation	137	<input type="checkbox"/>
Anhang		
Abkürzungsverzeichnis	185	
Wörterbuch	191	
Was bedeutet die Tumorklassifikation?	198	
Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2025	202	
Kontakt	205	

VORWORT

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Angehörige von Betroffenen,

unsere Arbeitsgruppe hat die offiziellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) zur diagnostischen Abklärung und Behandlung von Brustkrebs erarbeitet und bringt diese jedes Jahr auf den neuesten Stand. Nachfolgend haben wir die AGO-Empfehlungen gemeinsam mit Patientenvertreterinnen in einer für Patientinnen verständlichen Sprache aufgearbeitet. Sie erhalten damit aktuelle Informationen zur Diagnosestellung und Behandlung von Brustkrebs (Mammakarzinom). So können Sie gut informiert und vorbereitet in die Gespräche mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt gehen und die Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten in den verschiedenen Krankheitsituationen gemeinsam erörtern.

Die AGO-Kommission Mamma besteht aus deutschen Fachexpertinnen und Fachexperten für Brustkrebs, die sich regelmäßig treffen und jedes Jahr alle wichtigen Fragestellungen zum Thema ‚Brustkrebs‘ neu überarbeiten. Die wissenschaftlichen Ergebnisse der aktuellen (neu hinzugekommenen) Studien werden dabei ausführlich diskutiert. Ihre Bedeutung für die Diagnose und Behandlung von Brustkrebs wird dann in unseren Empfehlungen formuliert. Dadurch erhalten alle behandelnden Ärztinnen und Ärzte eine immer wieder aktualisierte „Leitlinie“ zum Vorgehen bei Brustkrebserkrankungen.

Dies ist auch deshalb wichtig, weil es in jeder Behandlungssituation verschiedene sinnvolle Vorgehensweisen (‚Therapieschemata‘) gibt. Nach Ansicht unserer Arbeitsgruppe sowie anderer nationaler und internationaler Experten ist grundsätzlich die Behandlung innerhalb von klinischen Studien die beste Möglichkeit einer Behandlung. Deshalb raten wir Ihnen, so dies möglich ist, an Therapiestudien teilzunehmen.

Die AGO-Empfehlungen zum Thema ‚Brustkrebs‘ (Version 2025) sind in 25 Themenbereiche unterteilt, die einen Überblick zu vielen Fragen zum Thema ‚Brust-

krebs' geben. Dieser Patientenratgeber ist ähnlich aufgebaut und soll Ihnen helfen, diagnostische Schritte und Behandlungsmaßnahmen gut nachvollziehen zu können und zu verstehen. Am Ende des Ratgebers gibt es ein Wörterbuch, welches Ihnen die wichtigsten Fachwörter erklärt sowie ein Abkürzungsverzeichnis.

Die wichtigsten Themenbereiche betreffen folgende Situationen:

- Erstdiagnose, d. h. die Diagnose ‚Brustkrebs‘ (Mammakarzinom) wird erstmals gestellt
- Erneutes Auftreten der Brustkrebserkrankung am selben Ort (lokaler Rückfall, Lokalrezidiv)
- Nachweis von Tumorzellen (Metastasen) in anderen Organen (Tochtergeschwulst, Fernmetastasen).

Unser Patientenratgeber kann auf keinen Fall ein Arztgespräch ersetzen. Im Gegenteil, unser Ratgeber soll Ihnen helfen, sich auf das Gespräch mit Ihrem Arzt vorzubereiten und Fragen bereits im Vorfeld zu formulieren und/oder die Informationen und die Beratung seitens des Arztes besser zu verstehen – kurzum als informierte Patientin (oder Patient) aufzutreten. Scheuen Sie sich nicht, Ihre behandelnden Ärztinnen oder Ärzte anzusprechen.



Prof. Dr. med. Wolfgang Janni



Prof. Dr. med. Volkmar Müller



Prof. Dr. med. Nina Ditsch



Prof. Dr. med. Tanja Fehm

BRUSTKREBSERKRANKUNG – EINE KURZE EINFÜHRUNG

Definition verschiedener Situationen

Frühe Brustkrebserkrankung

Die Diagnose ‚Brustkrebs‘ wird erstmals gestellt. Im Allgemeinen ist die Erkrankung auf die Brust und die Achselhöhle (Axilla) beschränkt. Im Körper lassen sich keine Tochtergeschwülste (Metastasen) nachweisen (sog. M0-Situation).

Lokales oder lokoregionäres Rezidiv

Die Erkrankung tritt nach Behandlung erneut auf – entweder in der Brust selbst, an der Brustwand oder im Bereich der Achselhöhle. Diese Situation bedeutet einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) an der Stelle oder in der Umgebung, wo sich der erste Tumor (Ort der Ersterkrankung) befand. Tumorzellen (Metastasen) in anderen Körperorganen sind nicht nachweisbar.

Metastasierte Brustkrebserkrankung

Im Körper werden Tumorzellen in anderen Körperorganen (Metastasen) nachgewiesen. Am häufigsten betrifft dies die Lunge, die Leber oder die Knochen. Weitere mögliche Lokalisationen sind die Haut oder das Gehirn (sog. M1-Situation).

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante (unterstützende) Therapie wird in der Situation einer frühen Brustkrebserkrankung (M0-Situation) nach operativer und vollständiger Entfernung des Tumors durchgeführt. Ziel ist es, möglicherweise im Körper bereits vorhandene einzelne, klinisch noch nicht nachweise Tumorzellen zu entfernen, um das Rückfallrisiko zu verringern, das von diesen Tumorzellen ausgehen kann.

Da in der M0-Situation noch keine Metastasen in anderen Organen (Tochtergeschwülste/Fernmetastasen) nachgewiesen wurden, verbessert die adjuvante Therapie die Heilungschance deutlich.

Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie ist eine medikamentöse Behandlung, in der Regel eine Chemotherapie, die in der Situation einer frühen Brustkrebserkrankung (M0-Situation) vor der operativen Entfernung des Tumors durchgeführt wird. Sie verfolgt die gleichen Ziele wie eine adjuvante medikamentöse Therapie, die nach der Operation eingesetzt wird. Auch sie soll möglicherweise im Körper bereits vorhandene einzelne, klinisch noch nicht nachweisbare Tumorzellen entfernen, um das Rückfallrisiko zu verringern, das von diesen Tumorzellen ausgehen kann. Zusätzlich dient sie dazu, den Tumor zu verkleinern, wodurch gerade bei größeren Tumoren die nachfolgende Operation erleichtert werden kann.

Ein entscheidender Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist, dass man sehen kann, ob sich der Tumor unter der medikamentösen Therapie verkleinert, also auf die Behandlung anspricht. Spricht die Erkrankung nicht so gut an, wird die Behandlung nach der Operation mit anderen Medikamenten fortgeführt.

Palliative Therapie

Im Körper wurden Tumorzellen in anderen Körperorganen (Tochtergeschwülste/Fernmetastasen) nachgewiesen (M1-Situation). Die Therapie wird gezielt zur Behandlung dieser Fernmetastasen eingesetzt. In vielen Fällen ist nun keine Heilung mehr möglich. Die Behandlung dient aber dazu, die Prognose zu verbessern, die Überlebenszeit zu verlängern, Beschwerden zu lindern oder hinauszuögern und die Lebensqualität zu erhöhen.

1 - Prävention (Risikofaktoren und Lebensstil)

Angesichts der Diagnose Brustkrebs fragen viele Betroffene, Angehörige und Freunde nach der Ursache für die Erkrankung. Im Mittelpunkt steht oftmals die Frage, ob sie in ihrem Leben etwas falsch gemacht haben. Ähnliche Fragen kommen aus dem Umfeld der Patientinnen. Daher sei zunächst festgestellt:

- In den meisten Fällen lässt sich die Ursache für die Brustkrebserkrankung nicht feststellen.
- Bekannt sind zahlreiche Risikofaktoren, von denen sich einige, aber längst nicht alle, beeinflussen lassen.

Man geht heute davon aus, dass sich etwa 25 % der Brustkrebserkrankungen durch eine gesunde Lebensführung (ausgewogene Ernährung, wenig Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinvermeidung) verhindern lassen. Dies ist möglich, weil es Faktoren gibt, die das Brustkrebsrisiko erhöhen und die durch eine entsprechende Lebensführung positiv beeinflusst werden können.

Risikofaktoren für Brustkrebs, die zu beeinflussen sind

- normales Körpergewicht (Body-Mass-Index [BMI] über 25 kg/m² ist zu vermeiden)
- Bewegung (3-5 Std. Spaziergänge pro Woche mit mäßigem Schritt können schützen)
- ausgewogene Ernährung nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Dazu zählen:
 - mediterrane Kost (Gemüse, Fisch, Früchte, Fleisch mit geringem Fettanteil)
 - natives Olivenöl einsetzen
 - ballaststoffreiche Ernährung
 - fettreduzierte Ernährung

- wenig ‚rotes‘ Fleisch essen
- Nüsse (> 10g/Tag)
- wenig Alkohol (< 10g/Tag, z. B. 200ml Vollbier)
- bewusste Lebensführung (Bewegung, Ernährung) ist insbesondere bei familiärer Veranlagung für einen Typ II-Diabetes wichtig, um den Ausbruch der Erkrankung (möglichst) zu vermeiden. Untersuchungen weisen darauf hin, dass Frauen mit einem Typ II-Diabetes ein erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken.
- Nikotinverzicht
- Stillen erniedrigt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Gesamtstillzeit – alle Geburten zusammengerechnet – von 1,5 bis 2 Jahren schützt)
- Vorsicht beim Einsatz einer Hormonersatztherapie bei Wechseljahresbeschwerden (die Vorteile und Risiken sollten individuell abgewogen werden; kritisch sind insbesondere Östrogen/Gestagen-Kombinationen)

Wichtig: Es gibt keine Anti-Krebs-Diät. Es geht darum, den Körper und das Immunsystem durch eine ausgewogene Ernährung zu stärken.

Risikofaktoren für Brustkrebs, die sich nicht beeinflussen lassen

- höheres Alter
- familiäre Krebserkrankungen
- nachgewiesene vererbte Veränderungen auf speziellen Genen, die das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, s. Kapitel 2)
- vorausgegangene Gewebeveränderungen der Brust (meist durch Gewebeentnahme gesichert), insbesondere Risikoläsionen mit und ohne Atypien (ADH, LIN) (s. Kapitel 6), Milchgangskrebs (DCIS: duktales carcinoma in-situ) (s. Kapitel 7)
- Bestrahlung der Brust und des Brustkorbs (z. B. bei Lymphom in der Kindheit)

Hinweis: Liegen Risikofaktoren vor, bietet sich eine engmaschige Überwachung der Betroffenen an.

Anmerkungen:

1. Die Einnahme der Antibabypille (orale Kontrazeptiva) erhöht das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, insgesamt nicht! Allerdings scheint das Brustkrebsrisiko leicht erhöht zu sein. Auf der anderen Seite senkt die Einnahme der Pille das Risiko deutlich, an Eierstockkrebs zu erkranken.

Die Einnahme der Pille ist für Frauen mit einem genetisch erhöhten Brustkrebsrisiko (*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen; s. Kapitel 2) keine Alternative zur prophylaktischen Entfernung von Eierstöcken und Eileitern, da es bislang keine Möglichkeit bzw. keine Maßnahmen für die Früherkennung von Eierstockkrebs gibt.

2. In den letzten Jahren hat sich die Umweltverschmutzung als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs herausgestellt.

2 - Familiäre Brustkrebserkrankung

Bei rund 30 % aller Frauen mit Brustkrebs liegt eine familiäre Belastung vor und damit ein Hinweis auf eine genetische (= erblich bedingte) Erkrankung. Zeichen dafür sind ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen in der Familie und ein junges Erkrankungsalter.

Krankheitsauslösende Varianten in Risikogenen

- Bei rund 5 % aller Frauen mit Brustkrebs lassen sich Veränderungen (= krankheitsauslösende Mutationen) in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* (*BRCA1* und 2 = breast cancer gene 1 and 2 = Brustkrebs-Gen 1 und 2) nachweisen. Diese führen dazu, dass sog. pathogene (krankheitsauslösende) Varianten (PV) entstehen, so dass die Gene ihre eigentliche (ursprüngliche) Funktion verlieren. Frauen, die diese pathogenen Varianten aufweisen, haben lebenslang ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko. Neben Brustkrebs können sie auch Eierstockkrebs und andere Krebserkrankungen (z. B. Bauchspeicheldrüsenkrebs) verursachen. Veränderungen (Mutationen) des *PALB2*-Gens sind nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs verbunden.
- Frauen mit einer pathogenen Variante im *BRCA1* und/oder *BRCA2*-Gen haben ein lebenslanges Risiko von rund 70 %, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko für Eierstockkrebs liegt lebenslang bei gut 40 % für Frauen mit pathogenen Varianten im *BRCA1*-Gen und bei gut 20 % für Frauen mit pathogenen Varianten im *BRCA2*-Gen. Hierbei handelt es sich um Durchschnittswerte; im Einzelfall kann das Risiko darüber oder darunter liegen. Bei der Beratung dieser Frauen stehen die Risiken für die Betroffenen im Vordergrund, die in einem überschaubaren Zeitrahmen, zum Beispiel in den nächsten zehn Jahren zu erwarten sind.

- Neben den Hochrisiko-Varianten von *BRCA1* und *BRCA2* sind weitere Risikogene bekannt (*ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PTEN*, *TP53*, *STK11*). Weitere Gene befinden sich im wissenschaftlichen Untersuchungs und Validierungsprozess. Auch Niedrigrisiko-Varianten spielen zunehmend eine Rolle für das individuelle Krebsrisiko. Einzeln verändern sie das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich, in ihrer Gesamtheit (Polygener Risikoscore [PRS]) können sie das Brustkrebsrisiko jedoch zum Teil relevant erhöhen oder auch reduzieren.
- Für betroffene Frauen kann heute mit einer entsprechend zertifizierten Software das individuelle Risiko kalkuliert werden, bei der möglicherweise vorhandene pathogene Varianten in Risikogenen, nicht genetisch verursachte Risikofaktoren (z. B. Lebensstil, Ernährung etc) und der polygene Risikoscore berücksichtigt werden.
- Genetische Veränderungen erklären in Summe rund 40 % der familiär gehäuft auftretenden Krebserkrankungen. Das bedeutet, dass bislang nicht bei jeder familiären Belastung eine genetische Ursache gefunden wird. Daher gibt es Forschungsprojekte nach weiteren Risikogenen. Unklar ist zudem, warum es auch Betroffene gibt, die trotz Mutationsnachweis keinen Brustkrebs entwickeln.

Familiäre Risikosituationen, die auf eine erbliche Belastung hinweisen können, sind über den nachstehenden QR-Code einsehbar.

Der QR-Code verweist auf eine XLSX-Tabelle und ist nur mit einem entsprechenden Viewing-Programm nutzbar. Tabelle ist auch bei der Deutschen Krebsgesellschaft einsehbar: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/ChecklistenundAlgorithmen/checkliste_erbliche_belastung_brust_gyn-220118.%20xlsx&cid=98969



Angebot für eine genetische Untersuchung

Eine genetische Untersuchung bietet sich für folgende Patientinnen bzw. in folgenden Situationen an:

1. Eigene Erkrankung bzw. familiäre Belastung: Die eigene Brustkrebserkrankung ohne weitere familiäre Krebsfälle oder die Erkrankungsfälle in der Familie können auf eine genetische Ursache hindeuten. Das gilt insbesondere

dann, wenn die Brustkrebserkrankung bei den Familienmitgliedern oder auch der aktuell betroffenen Patientin im jüngeren Lebensalter aufgetreten ist. Entsprechende Konstellationen sind nachstehend aufgelistet. Bei einer familiären Belastung werden die bisher bekannten Risikogene für Brustkrebs im Rahmen einer sog. Panel-Untersuchung durchgeführt. Ist eine Testung von Erkrankten nicht möglich, kann die Testung von gesunden Familienmitgliedern oder auch an von Operationen übrig gebliebenem Normalgewebe bereits verstorbener Tumorpatienten erwogen werden

2. Therapieentscheidung: Wenn bei einer Brustkrebserkrankung bestimmte Kriterien erfüllt sind, empfiehlt der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin eine genetische Untersuchung der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Das Ergebnis der genetischen Untersuchung hat Einfluss auf die Therapieentscheidung, weil eine passgenaue Therapie mit sog. PARP-Inhibitoren für diese Situation zur Verfügung steht oder ausgeschlossen werden kann.

Zu Punkt 1: Familiensituationen, bei denen Betroffenen eine genetische Untersuchung angeboten werden sollte:

- mind. 3 Frauen mit Brustkrebs in der Familie, unabhängig vom Alter
- mind. 2 Frauen mit Brustkrebs in der Familie, davon eine vor dem 51. Geburtstag
- mind. eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs in der Familie
- mind. eine Frau in der Familie, die an Brustkrebs und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mind. 2 Frauen mit Eierstockkrebs in der Familie
- mind. eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs und erster Erkrankung vor dem 51. Geburtstag in der Familie
- mind. eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag in der Familie
- mind. ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs in der Familie

Folgende Kriterien werden zusätzlich in den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs genetisch untersucht und derzeit dort weiter ausgewertet:

- eigene Brustkrebskrankung vor dem 70. Geburtstag mit triple-negativer Tumorbilogie, d. h. kein positiver Hormonrezeptorstatus und damit kein hormonsensibles Karzinom sowie kein positiver HER2-Status
- eigene Eierstockkrebskrankung vor dem 80. Geburtstag
- Brustkrebskrankung bei einem männlichen Familienmitglied

Das Angebot für eine genetische Untersuchung sollte immer einhergehen mit einem ausführlichen und nicht-direktiven Beratungsgespräch. Das Gespräch dient dazu, die Betroffenen in die Lage zu versetzen, ihre Situation zu verstehen und eine eigenständige Entscheidung für oder gegen die genetische Untersuchung zu treffen.

In Abhängigkeit vom Untersuchungsergebnis kann auch gesunden Angehörigen eine genetische Untersuchung angeboten werden. Im Einzelfall kann je nach Risikokonstellation auch weiblichen Familienmitgliedern ohne nachgewiesene Genveränderung ein Angebot zur Inanspruchnahme der intensivierten Früherkennung gemacht werden.

Darüber hinaus kann eine genetische Untersuchung auch in den nachfolgenden Situationen sinnvoll sein:

- das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose ‚Brustkrebs‘ liegt unter 65 Jahre – unabhängig davon, ob weitere Brustkrebskrankungen in der Familie aufgetreten sind.
- Brustkrebskrankung mit einer triple-negativen Biologie und ein Erkrankungsalter >60 Jahre. Dies gilt insbesondere dann, wenn weitere Brustkrebskrankungen in der Familie (unabhängig vom Erkrankungsalter) bekannt sind
- Brustkrebs mit invasiv lobulärer Histologie (= besondere Art des Brustkrebses, der von den Drüsenläppchen in der Brustdrüse ausgeht) und Nachweis eines diffusen Magenkarzinoms bei einem anderen Familienmitglied

- Familienmitglieder, die an einem Karzinom der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom) oder einem Hochrisikokarzinom der Prostata erkrankt sind.
- Personen mit aschkenasischjüdischer Abstammung

Hinweis: Diese Kriterien werden bislang nicht von den Untersuchungskriterien der vertragsärztlichen Versorgung berücksichtigt. Eine Validierung dieser Kriterien ist für eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen Voraussetzung.

Zu Punkt 2: Situationen, in denen eine genetische Untersuchung sinnvoll ist, weil das Ergebnis für die Therapieentscheidung relevant ist:

Eine solche Situation liegt vor, wenn spezielle (sog. ‚zielgerichtete‘) Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit PV, welche die Erkrankung ausgelöst haben bzw. an der Entstehung beteiligt sind, existieren. Dazu gehört zum Beispiel bei PV-Nachweis in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* die medikamentöse Behandlung mit einem PARP-Inhibitor. PARP-Inhibitoren sind unter bestimmten Voraussetzungen für diese Patientinnen zugelassen und eine wichtige Therapieoption.

Eine genetische Untersuchung auf PV in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sollte - in Abhängigkeit vom Therapiekonzept - bei folgenden Patientinnen erfolgen:

- bei Betroffenen mit einer ‚triple-negativen‘ Brustkrebserkrankung (=kein positiver Hormonrezeptor- oder HER2-Status) ohne Nachweis von Fernmetastasen (sog. früher Brustkrebs), die zunächst (vor dem operativen Eingriff) mit einer Chemotherapie behandelt wurden und bei denen nach Abschluss der Chemotherapie noch ein Tumorrest (in der Brust oder Achselhöhle) nachweisbar ist. Bei Betroffenen mit hormonsensiblen Brustkrebs muss der Tumorrest die Kriterien des (CPS-EG-Score > 3) erfüllen, der auf einen größeren Tumorrest hinweist und für ein erhöhtes Risiko steht.
- bei Betroffenen mit frühem triple-negativem Brustkrebs, die zuerst operiert wurden und danach eine Chemotherapie erhalten haben, bei einer Tumorgroße (in der Brust) von mehr als 2 cm oder bei Nachweis von Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle (Axilla).

- bei Betroffenen mit frühem hormonsensiblen Brustkrebs, die zuerst operiert wurden und danach eine Chemotherapie erhalten haben, und mindestens vier mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle (Axilla).
- In der metastasierten/fortgeschrittenen Erkrankungssituation setzt die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib oder Talazoparib) voraus, dass eine PV im *BRCA1*- und/oder *BRCA2*-Gen vorliegt und die Betroffenen bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Im Einzelfall kann auch der Nachweis einer PV im *PALB2*-Gen den Einsatz eines PARP-Inhibitors rechtfertigen. Beim metastasierten HER2-negativem Brustkrebs wird daher – unabhängig vom Status der Hormonrezeptoren – empfohlen, frühzeitig eine genetische Untersuchung auf PV in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* und ggfs. auch im *PALB2*-Gen durchzuführen.

Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Es gibt in Deutschland ausgewiesene Zentren, in denen Familien mit Verdacht auf ‚Familiären Brust oder Eierstockkrebs‘ (FBREK) beraten und behandelt werden. Zudem bieten spezialisierte Brustzentren eine entsprechende Beratungssprechstunde für erblichen Brustkrebs an.

Die Adressen erhalten Sie über die Homepage des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust und Eierstockkrebs (DK-FBREK; www.konsortiumfamiliaererbrustkrebs.de), über die Deutsche Krebshilfe (www.krebshilfe.de/wirhelfen/adressen/familiaerer-krebs/brustkrebszentren.html) oder das BRCA-Netzwerk, die Selbsthilfeorganisation für Betroffene mit familiären Krebserkrankungen (www.brcanetzwerk.de).

Intensivierte Früherkennung/Nachsorge

- Bei Nachweis einer PV in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* ist die Teilnahme an einer intensivierten Diagnostik im Rahmen eines intensivierten Brustkrebs-Früherkennungs oder Nachsorgeprogramms unter Einbezug von MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) Untersuchungen der Brüste* in den

spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs empfohlen. Es beginnt für Frauen ab dem 25. Lebensjahr bzw. ab der Brustkrebsdiagnose.

- Bei Mutation in einem moderaten Risikogen (z. B. *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*) wird in den spezialisierten Zentren ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungs bzw. Nachsorgeprogramm angeboten. Es beginnt ab dem 30. Lebensjahr bzw. ab der Brustkrebsdiagnose und umfasst unter anderem jährliche MRT-Untersuchungen.

Wird in der genetischen Untersuchung keine Mutation festgestellt, kann aufgrund der familiären Häufung von Erkrankungsfällen ein statistisch erhöhtes Krebsrisiko vorliegen. Diesen Frauen wird in den spezialisierten Zentren des DK-FBREK ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm angeboten. Es beginnt ab dem 30. Lebensjahr bzw. ab Brustkrebsdiagnose und beinhaltet jährlich eine MRT-Untersuchung. Ab dem 50. Lebensjahr bzw. nach Abschluss des Nachsorgeprogramms werden diese Frauen im Rahmen des allgemeinen – bundesweit angebotenen – Brustkrebs-Früherkennungs-Programms (sog. Mammographie-Screening) regelmäßig kontrolliert (siehe auch Kapitel 3).

Mögliche weitere Präventionsstrategien

Für **BRCA1/2-Mutationsträgerinnen** kann auch eine vorsorgliche (prophylaktische) – das Erkrankungsrisiko reduzierende – Entfernung des gesunden Brustdrüsenorgans in Betracht kommen. Eine aktuelle Studie gibt erste Anhaltspunkte dafür, dass diese für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen einen Überlebensvorteil bedeuten kann. Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen wurde dies im Rahmen klinischer Studien bisher nicht gezeigt. Diese Daten unterstreichen, wie wichtig es ist, dass sich Mutationsträgerinnen in einem Zentrum des DK-FBREK oder einem entsprechenden spezialisierten Brustzentrum beraten lassen, ob für sie eine solche risiko-reduzierende Operation als Alternative zur intensivierten Früherkennung in Frage kommt.

Da **Eierstockkrebs im frühen Stadium** keine Beschwerden macht und daher meist erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, empfiehlt die AGO Mamma, Mutationsträgerinnen (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*), nach Abschluss der Familienplanung Eierstöcke und Eileiter operativ entfernen zu lassen. Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen wird die Diskussion über diesen Eingriff zwischen 35 und 40 Jahren geführt, bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen zwischen 40 und 45 Jahren bzw. in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter des jüngsten, an Eierstockkrebs erkrankten Familienmitgliedes. Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken und zu sterben, lässt sich so deutlich reduzieren und damit auch die Gesamtsterblichkeit.

Bei **Frauen ohne Brustkrebs-Vorerkrankungen** wird nach Entfernung der Eierstöcke bis zum natürlichen Eintritt der Wechseljahre (zirka mit 50 Jahren) eine niedrig dosierte Hormonersatztherapie (HRT) empfohlen. Eine Entfernung der Gebärmutter ist bei *BRCA1* oder *BRCA2*-Mutationen nicht notwendig. Bei Trägerinnen von Mutationen in moderaten Risikogenen sind vorsorgliche (prophylaktische) Operationen nur im Einzelfall – abhängig vom individuellen Risiko und der Familienkonstellation – zu diskutieren.

Auch die **vorsorgliche (prophylaktische), Risiko-reduzierende Entfernung der gegenseitigen (sog. kontralateralen) gesunden Brust** kann das Erkrankungsrisiko bei *BRCA1* und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen senken und das Überleben verlängern. Für die Beratung ist es wichtig, die konkurrierenden Risiken (z. B. Prognose der Brustkrebserkrankung) zu berücksichtigen. Bei einseitiger Erkrankung ohne Nachweis genetischer Risikofaktoren wird eine vorsorgliche Entfernung der kontralateralen (gesunden) Brust nicht empfohlen.

Das **individuelle Krebsrisiko** ist in Abhängigkeit vom betroffenen (mutierten) Gen sowie der familiären Situation unterschiedlich. Es ist daher wichtig, vor einer risiko-reduzierenden (vorsorglichen) Operation nochmals ein ausführliches Beratungsgespräch zu Nutzen und Risiken zu führen. In diesem Gespräch müssen unter anderem die individuelle (konkrete) Risikokonstellation, das Alter der PV-Trägerin,

eventuelle Vorerkrankungen sowie die individuelle Lebenssituation und die Wünsche der Betroffenen beachtet werden. Zudem werden weitere möglicherweise nachgewiesene genetische Varianten (Polygener Risiko Score) und auch nicht genetische Risikofaktoren (zum Beispiel Lebensstilfaktoren) berücksichtigt, die das Erkrankungsrisiko verändern können und daher bei der Entscheidung für/gegen die prophylaktische Entfernung der Brust beachtet werden sollten.

Hinweis: Unterstützung bei der Entscheidung können unter anderem Entscheidungshilfen oder ein Entscheidungscoaching bieten. Beides wird in den DK-FBREK Zentren angeboten.

3 - Früherkennung und Diagnostik

Früherkennung

Die Mammographie (Röntgenuntersuchung der Brust) ist eine anerkannte Methode zur Früherkennung von Brustkrebs. In Deutschland wurde daher bundesweit das Mammographie-Screening-Programm (Reihenuntersuchung ohne ärztliche Untersuchung) eingeführt, das sich an alle Frauen ab dem 50. bis zum 75. Lebensjahr wendet und von den Krankenkassen bezahlt wird. Es dient der qualitätsgesicherten Früherkennung von Brustkrebs und seiner Vorstufen mit dem Ziel, die Erkrankung auch bei Frauen ohne Tastbefund oder Beschwerden so rechtzeitig zu entdecken, dass sie eine gute Heilungschance haben. Die Mammographie im Screening-Programm wird alle zwei Jahre wiederholt.

Inzwischen gibt es Erkenntnisse, dass auch jüngere Frauen trotz der altersbedingt deutlich geringeren Häufigkeit der Erkrankung von der regelmäßigen Mammographie profitieren können. Gemäß den Leitlinien der Europäischen Gemeinschaft soll das Screening daher auch auf Frauen im Alter von 45 bis 49 Jahren ausgedehnt werden. Bis diese Vorgaben in Deutschland gesetzlich umgesetzt sind, ist eine Früherkennungsmammographie für diese Altersgruppe nur im Einzelfall und mit ärztlicher Begründung möglich.

Auch bei Frauen unter 45 Jahren ist nach derzeitigem Stand der Wissenschaft eine Röntgenuntersuchung der Brust zur Früherkennung einer Krebserkrankung nur in Einzelfällen sinnvoll – und zwar insbesondere dann, wenn ein erhöhtes Risiko für eine Brustkrebserkrankung besteht. Faktoren, die dieses Risiko bestimmen, sind zum Beispiel Übergewicht (erhöhter Body Mass Index [BMI]), dichtes Brustgewebe, vorangegangene Brustbiopsien, Vorerkrankungen wie Eierstockkrebs, Behandlung mit Sexualhormonen, Vorfahren (zum Beispiel Ashkenazi), das Alter der Frau bei

Eintritt der Regelblutung (Menarche) oder die Geburt des ersten Kindes.
Bei jüngeren Frauen (unter 50 Jahre) bzw. älteren Frauen (über 75 Jahre) beschränkt sich die Früherkennung von Brustkrebs in der Regel auf die Tastuntersuchung beim Frauenarzt und das Selbstabtasten der Brust. Erst bei einem auffälligen Tastbefund erfolgt eine weitere Abklärung mit bildgebenden Verfahren.

Ausnahmen davon bestehen in den nachstehend aufgelisteten Situationen, in denen sofort ein bildgebendes Verfahren (Mammographie, Ultraschall, Magnetresonanztomographie [MRT]) eingesetzt wird:

Mammographie: Bei Nachweis eines erhöhten Risikos (rechtfertigende Indikation)

Ultraschall: Als Ergänzung zur Mammographie bei erhöhtem familiärem Risiko, bei dichtem Drüsengewebe der Brust und/oder bei auffälligem Mammographiebefund. Beachte: Die alleinige Ultraschalluntersuchung ist nicht für die Früherkennung geeignet.

MRT: Zur Früherkennung nur bei Frauen mit hohem familiärem Risiko
Männern wird kein Früherkennungsprogramm empfohlen. Doch auch Männer sollten ihre Brust regelmäßig abtasten, um mögliche Veränderungen frühzeitig zu entdecken.

Diagnostik

Bei Frauen und Männern mit auffälligem Tastbefund und/oder Symptomen und Beschwerden werden ergänzend zur ärztlichen Untersuchung folgende bildgebende Verfahren empfohlen:

- Mammographie (DM), ggf. Tomosynthese/DBT/3D-Mammographie (dreidimensionale Röntgenbilder) oder Kontrastmittel-Mammographie (CEM) wegen der höheren Verlässlichkeit (Sensitivität) und der geringeren Rate falsch-positiver Befunde (Spezifität) und der damit einhergehenden höherer Sicherheit und Genauigkeit der Untersuchungsergebnisse

- Ultraschalluntersuchung der Brust und der Lymphknoten in der Achselhöhle
- Ergänzende MRT-Untersuchung (Kernspintomographie), wenn durch die Mammographie und die Ultraschalluntersuchung keine zufriedenstellende Aussage möglich ist.
- Bei sehr hoher Dichte des Drüsengewebes der Brust können die Ultraschall-Elastographie (ergänzende Untersuchung der Gewebedichte) sowie die 3-D-automatisierte Ultraschalluntersuchung im Einzelfall hilfreich sein und ergänzend eingesetzt werden. Sie sind keine Routineverfahren.
- Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine kleine Gewebeprobe (sog. Biopsie), die mittels Stanze (Stanzbiopsie; engl.: core needle biopsy [CNB]) oder als Vakuumbiopsie (engl.: vacuum-assisted biopsy [VAB]) mit einer Hohlnadel gewonnen und im Labor untersucht wird.

Die Art der Behandlung richtet sich nach der Ausdehnung der Brustkrebserkrankung (Größe des Tumors, Lymphknotenbefall in der Achselhöhle), den Untersuchungen an der Gewebeprobe sowie der ärztlichen Untersuchung. Die Ergebnisse aus der Gewebeprobe geben Aufschluss über den Brustkrebstyp, die Wachstumsgeschwindigkeit und Aggressivität des Tumors sowie die Tumorbiologie.

Bei erhöhtem Risiko auf Absiedlungen von Krebszellen in andere Organe des Körpers (sog. Fernmetastasen) und/oder bei Beschwerden wird eine bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie von Lunge, Oberbauchorganen und Becken sowie eine Knochenszintigraphie empfohlen.

Wird ein sog. neoadjuvantes Therapiekonzept (siehe Einführung sowie Kapitel 11) verfolgt, erhält die Patientin zuerst eine medikamentöse Therapie (in der Regel eine Chemotherapie) und wird danach operiert. In diesem Fall empfehlen die Leitlinien, den Tumor in der Brust und ggfs. auch einen auffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle vor der medikamentösen Therapie zu markieren (z.B. mit einem kleinen Metall-Clip). So kann die entsprechende Geweberegion nach der medikamentösen Therapie für die Operation zuverlässig identifiziert und untersucht werden.

4 - Pathologie

Ob eine Veränderung der Brust gut- oder bösartig ist, kann nur mit einer mikroskopischen Untersuchung des Gewebes durch die Patholog*innen festgestellt werden (sog. histopathologische Untersuchung; Histologie = Lehre von den Geweben; Pathologie = Lehre von den Erkrankungen). Die Gewebeprobe wird in der Regel mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie entnommen. Sie kann aber auch aus dem Operationspräparat des Tumors stammen. Für die mikroskopische Untersuchung muss das Gewebe aufgearbeitet und angefärbt werden. Dieser Prozess nimmt in der Regel mindestens 24 bis 48 Stunden in Anspruch. Daher liegt nicht sofort nach der Gewebeentnahme eine Diagnose vor. Die histologische Untersuchung liefert für die Patientinnen und ihr Ärzteteam entscheidende Informationen.

Gut- oder Bösartigkeit (sog. Dignität)

Dignität bezeichnet das biologische Verhalten, d. h. die Gutartigkeit oder Bösartigkeit (Malignität) der Gewebsveränderung. Bei bösartigen (malignen) Tumoren der Brust handelt es sich fast immer um Karzinome. Je nach Entstehungsort wird zwischen ‚invasivem duktalem Brustkrebs‘ (= Brustkrebs ohne besondere Differenzierung [NST: nicht spezifischer Typ]) und ‚invasivem lobulärem Brustkrebs‘ (ILC) unterschieden. Der Brustkrebs ohne besondere Differenzierung entsteht in den Endstücken der Milchgänge und macht etwa 80% der bösartigen Tumore aus. Die deutlich seltenere lobuläre Brustkrebserkrankung entsteht in den milchgebenden Drüsenläppchen. Die Unterscheidung ist wichtig, da sich die Behandlungskonzepte unterscheiden können.

Die Patholog*innen stellen darüber hinaus fest, ob es sich um ein metastasierungsfähiges sog. ‚invasives‘ Karzinom handelt oder nicht. Bei einem ‚nicht invasiven‘, sog. ‚in-situ‘-Karzinom ist der Krankheitsprozess auf die Milchgänge oder Drüsenläppchen beschränkt (duktales bzw. lobuläres Carcinoma in situ, DCIS bzw. LCIS) und

die Metastasierungsgefahr (Streuung der Tumorzellen in andere Organe) besteht bei ‚in-situ‘-Veränderungen praktisch nicht. Diese Veränderungen gelten jedoch als Vorläufer- und Risikoveränderungen für das Auftreten eines invasiven Karzinoms.

Tumorgröße und Ausbreitung der Brustkrebserkrankung

Das Ausbreitungsstadium der Brustkrebserkrankung wird nach dem sog. TNM-System (= System zur Tumorklassifikation) angegeben (siehe Anhang, Seite 198). Das ‚T‘ gibt die Ausdehnung des Tumors an. Je höher die Ziffer (T1-4), desto weiter ausgebreitet ist der Tumor. Das ‚N‘ bezeichnet die Anzahl der mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle (N1/2) und ‚M‘ steht für den Nachweis von Tumorzellen in anderen Körperorganen, den sog. Fernmetastasen (M1).

Liegen noch keine Fernmetastasen vor (M0), orientiert sich die Therapieentscheidung bzw. das Therapiekonzept auch an der Ausbreitung des Tumors in der Brust, dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls in der Achselhöhle sowie der Ausbreitung in das Lymph- und Blutgefäßsystem (L1 bzw. V1).

- Wird das Karzinom zunächst operiert, untersuchen die Patholog*innen das entnommene Gewebe und bestimmen die Größe und das Ausbreitungsmuster des Tumors in der Brust sowie den möglichen Befall von Lymphknoten in der Achselhöhle.
- Wird dem operativen Eingriff eine medikamentöse Behandlung vorgeschaltet (sog. neoadjuvantes Konzept), erfolgt die Angabe der Tumorgröße über die Bildgebung.

Komplette Entfernung des Tumors (sog. Abstand zu den Rändern)

Eine wichtige Frage nach der Operation des Tumors ist, ob der Tumor operativ komplett entfernt werden konnte. Dies lässt sich in der Pathologie an dem entnommenen Gewebe, speziell den Außenrändern des Operationspräparates (= entnommenes Gewebe) überprüfen. Hierzu wird das Präparat mit einer Farblösung (eine

Art ‚Tusche‘) markiert. Diese färbt die chirurgischen Ränder. Von einer kompletten operativen Entfernung des Tumorgewebes ist auszugehen, wenn das in Mikrometer dünne Scheiben geschnittene Tumorgewebe den Tuscherand nicht erreicht. („no ink on margin“) und im Randgewebe keine Tumorzellen mehr nachzuweisen sind. Für das invasive Karzinom gilt: das Tumorgewebe erreicht nicht den tuschegefärbten Rand, für das ‚in-situ‘ Karzinom wird ein 2 mm Sicherheitsabstand empfohlen. Werden Tumorzellen im Randgewebe festgestellt oder ist der Operationsabstand zum gesunden Gewebe zu gering gewesen, muss eventuell nachoperiert werden (sog. Nachresektion).

Aggressivität des Tumors (Entartungsgrad)

Für das Behandlungskonzept spielt auch die Aggressivität bzw. Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung eines Karzinoms eine wichtige Rolle. Aufschluss darüber gibt die Gewebeuntersuchung unter dem Mikroskop. In der Pathologie wird die Aggressivität anhand des Entartungs- bzw. Differenzierungsgrad (sog. Grading) definiert.

Unterschieden werden drei Differenzierungsgrade:

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

Das Grading ist beispielsweise bei einer hormonsensiblen frühen Brustkrebserkrankung (sog. luminaler Brustkrebs) ein wichtiger Faktor, der mit darüber entscheidet, welche medikamentöse Therapie eingesetzt wird.

Um welchen Brustkrebstyp handelt es sich?

Steht fest, dass es sich um eine bösartige Brustkrebserkrankung handelt, ist es wichtig, den Brustkrebstyp zu bestimmen. Unterschieden wird zwischen den hormonsensiblen (HR+; positiver Hormonrezeptorstatus; auch luminales Karzinom

genannt) Karzinomen, die etwa 80% der Brustkrebskrankungen ausmachen, den HER2-positiven (HER2+; auch HER2-überexprimierend genannt) Karzinomen und jenen, die weder HR+ noch HER2+ sind, die sog. triple-negativen Karzinome (=TNBC [engl.: triple negative breast cancer]: HR-/HER2-). Anhand des Subtyps sind bereits erste Rückschlüsse auf die Aggressivität der Erkrankung und das Behandlungskonzept möglich. Diese müssen allerdings durch weitere Untersuchungen, unter anderem aus der Pathologie, ergänzt werden.

Die bereits vorgestellten pathologischen Befunde (Tumorgröße, Ausbreitung, Grading) können die Aggressivität/Gefährlichkeit des Karzinoms nicht immer abschließend bestimmen. Ein zusätzlicher Faktor für die Risikoabschätzung und die Therapieentscheidung ist die Wachstumsgeschwindigkeit (sog. Proliferation) eines Karzinoms. Sie lässt sich mit dem Anteil teilungsaktiver Zellen abschätzen. Ein wichtiger Proliferationsmarker ist der Ki67-Wert. Sind maximal 10 % der Tumorzellen Ki67-positiv (d. h. teilungsaktiv), ist die Wachstumsgeschwindigkeit niedrig. Bei einem Ki67-Wert von mehr als 25 % besteht eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit. Die Werte dazwischen weisen auf eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit hin.

Immer individuellere Risikoabschätzung

Der Trend geht zunehmend in Richtung einer immer individuelleren Risikoabschätzung. Möglich ist dies durch bessere Kenntnisse der Tumorbiologie und der Mechanismen, die einer Tumorentstehung zugrunde liegen.

- **Medikamentöse Standardtherapie** für Patientinnen mit einem HR-positiven Karzinom ist eine endokrin bzw. anti-hormonelle Therapie. Bestehen Zweifel daran, ob ein HR+ Karzinom gut auf eine endokrine Therapie anspricht, so dass ergänzend eine Chemotherapie eingesetzt werden sollte, lässt sich dies durch eine kurze endokrine Therapie abschätzen, die vor dem operativen Eingriff durchgeführt wird. Diese erstreckt sich über 3-4 Wochen. Danach wird der

Tumor in der Brust operativ entfernt und der Ki67-Wert im operativ entfernten Tumor bestimmt. Ist der Ki67-Wert auf 10% oder weniger gesunken, ist von einer guten Wirksamkeit der endokrinen Therapie auszugehen, was eine Chemotherapie verzichtbar machen kann.

- **Genexpressionstests** können beim hormonsensiblen (HR+) Brustkrebs anhand verschiedener Marker das Rezidivrisiko spezifizieren, wenn sich dieses anhand der klinischen Faktoren (Grading, Ki67, TumorgroÙe, Lymphknotenbefall in der Achselhohle) nicht eindeutig definieren lässt. Gut untersuchte (sog. validierte) Genexpressionstests, die beim hormonsensiblen (HR+) Brustkrebs zum Einsatz kommen, sind z. B. Oncotype DX®, MammaPrint®, Endopredict® oder Prosigna®.

Hinweis: Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Genexpressionstests die traditionellen Auswertungen des Tumorgewebes in der Pathologie wirklich übertreffen können, wenn diese standardisiert ausgeführt werden. Die Kosten der Genexpressionstests übernehmen die Kassen derzeit nur bei den luminalen Karzinomen, wenn die klinischen Faktoren keine klare Risikoeinschätzung ermöglichen (z. B. G2, mittlerer Ki67-Wert). Auch bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten in der Achselhohle gibt es Hinweise, dass die Genexpressionstests zur Risikoeinschätzung hilfreich sein können. Eine Kostenübernahme in der Regelversorgung besteht derzeit allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV).

Zielstrukturen für zielgerichtete Therapien

Mit der Einführung sog. zielgerichteter Medikamente kommt der pathologischen Untersuchung eine weitere wichtige Bedeutung für die Therapieentscheidung und die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs zu. Zielgerichtete Medikamente können sich gegen Veränderungen/Mutationen richten, die nachweislich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind und daher als therapeutisches Zielmolekül (Angriffspunkt) genutzt werden. Angriffspunkte zielgerichteter Medikamen-

te können aber auch Strukturen sein, die sich auf der Oberfläche der Tumorzelle befinden, die diese markieren und damit therapeutisch gezielt angreifbar machen. Aufgabe der Patholog*innen ist es, nachzuschauen, ob solche Zielmoleküle auf den Tumorzellen oder im Tumorgewebe vorliegen. Wichtig ist, diese Zielmoleküle präzise und korrekt zu identifizieren.

Die zielgerichtete Therapie hat die Brustkrebsbehandlung deutlich verbessert, da die Behandlung individueller auf den Tumor der Patientin abgestimmt werden kann. Über Jahrzehnte hatte sich die klinische Krebsforschung darauf konzentriert, Wirkstoffkombinationen zu entwickeln, die Tumorzellen unabhängig von den zugrundeliegenden Mechanismen mit zelltoxischen Medikamenten zu zerstören. Mit den zielgerichteten Medikamenten ist es möglich, die Tumorzellen bzw. die Tumorentstehung mit einer medikamentösen Behandlung zu bekämpfen, die sich speziell gegen die Zielmoleküle richtet, die für die Erkrankung mitverantwortlich sind.

Wichtige Zielmoleküle für die Behandlung von Brustkrebs, die schon länger bekannt sind, sind die beiden Hormonrezeptoren (HR) - der Östrogen- (ER) und der Progesteronrezeptor (PgR) - sowie der Rezeptor für den sog. humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2). Gegen beide Strukturen stehen mit der endokrinen bzw. anti-hormonellen Therapie (ER+ u/o /PgR+) sowie der anti-HER2-gerichteten Therapie (HER2+) wirksame Medikamente zur Verfügung, mit denen sich das Tumorstadium gezielt hemmen lässt. Einen positiven ER-Status weisen etwa 75 % der Brustkrebserkrankungen bei Frauen und mehr als 90 % der Brustkrebserkrankungen bei Männern auf. Ein positiver HER2-Status liegt bei 10-15 % der Brustkrebserkrankungen vor.

Ist keiner der drei Rezeptoren (ER, PgR, HER2) vorhanden, liegt ein sog. triple-negativer Tumor vor.

Aktuell wurde eine Untergruppe der HER2-negativen (HER2-) Brustkrebsformen mit vorhandener, aber gering ausgebildeter HER2-Expression (sog. HER2-low und HER2-ultralow) beschrieben. Letztere können teilweise ebenfalls mit anti-HER2-gerichteten Substanzen behandelt werden.

Darüber hinaus gibt es mittlerweile weitere Zielstrukturen, die in Abhängigkeit vom Brustkrebs-Subtyp wichtig für die Therapieentscheidung sein können. Ob eine für die Therapieentscheidung relevante Zielstrukturen vorliegt, muss daher vor der Therapieentscheidung bekannt sein. Weitere Informationen hierzu sind in Kapitel 5 („Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren“) nachzulesen. Die derzeit bekannten Zielstrukturen haben insbesondere für metastasierte Patientinnen Bedeutung, werden aber zunehmend auch beim frühen Brustkrebs diskutiert und untersucht. Es ist erwarten, dass die Anzahl potenzieller Zielmoleküle weiter zunehmen wird. Für die Pathologen bedeutet dies eine immer größere Herausforderung, die für die Therapieentscheidung notwendigen Informationen evidenz-basiert und zeitnah bereitzustellen.

Zielmoleküle identifizieren

Für die präzise und korrekte Identifikation potenzieller Zielmoleküle/Zielstrukturen führen die Patholog*innen spezielle Untersuchungen am entnommenen Tumorgewebe durch, die strengen Kriterien unterliegen. Es stehen dafür verschiedene Verfahren zur Verfügung, die eine Unterscheidung von Tumor- und Umgebungszellen ermöglichen:

- Immunhistochemie,
- Polymerasekettenreaktion (PCR)
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Um sicher zu stellen, dass diese Untersuchungen den strengen Qualitätsanforderungen genügen, unterziehen sich die Pathologien, die für zertifizierte Brustzentren der Deutschen Krebsgesellschaft tätig sind, regelmäßig einer externen Qualitätskontrolle.

5 - Prognosefaktoren und prädiktive (vorhersagende) Faktoren

Prognosefaktoren dienen dazu, den wahrscheinlichen natürlichen Krankheitsverlauf (ohne Behandlung) vorherzusagen und damit zum Beispiel die Heilungsaussichten abzuschätzen. Die Vorhersage kann durch eine Therapie beeinflusst werden. Im Gegensatz dazu ermöglichen prädiktive Faktoren Aussagen zum wahrscheinlichen Ansprechen auf eine bestimmte Therapie.

Prognosefaktoren beim frühen Brustkrebs

Die klassischen Prognosefaktoren werden bei der Erstdiagnose vom behandelnden Arzt/Ärztin und vom Pathologen bzw. der Pathologin festgestellt:

- Tumorgröße
- Anzahl befallener Lymphknoten in der Achselhöhle
- Typisierung und Differenzierung des Tumors
- Differenzierungsgrad des Tumors (Grading)
- Alter der Patientin
- Hormonrezeptor(HR)-Status: Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PR oder PgR)
- HER2-Status
- Zellteilungsverhalten (Wachstumsaktivität, sog. Proliferationsaktivität, Ki67-Wert ist Proliferationsmarker)
- Nachweis von Tumorzellen in den Lymph- und/oder Blutgefäßen sowie im Tumor (pathologische Untersuchung unter dem Mikroskop)
- Status nach Operation, sog. Resektionsstatus bei Patientinnen, die zuerst operiert wurden. Ziel ist die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes (R0-Status).
- Komplette Rückbildung des Tumors bei Patientinnen, die vor der Operation eine

medikamentöse Behandlung erhalten haben (sog. neoadjuvantes Therapiekonzept). Ziel ist es, dass der Tumor in der Brust und den Lymphknoten der Achselhöhle unter der vorgeschalteten (neoadjuvanten) medikamentösen Therapie komplett verschwindet und der Pathologe ihn nicht mehr nachweisen kann (sog. pathologische Komplettremission [pCR]).

- Nachweis von Tumorbestandteilen im Blut oder Knochenmark

Weitere Faktoren bzw. Messwerte, die je nach klinischer Situation anhand von entsprechenden Testsystemen (Score-Werten) oder Algorithmen (Berechnungsmethoden) ergänzend bestimmt werden, sollen helfen, die Therapieentscheidung zu präzisieren und eine Über- oder Untertherapie zu vermeiden.

Bedeutung des Lebensstils (sog. ‚Lifestyle‘)

Regelmäßiger Alkoholkonsum (bereits 6 g/Tag; entspricht einem halben Glas Wein) und insbesondere deutliches Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 25 kg/m²) können die Prognose verschlechtern.

Genexpressionstests (Multigensignaturen)

Genexpressionstests bzw. Multigensignaturen wurden vor dem Hintergrund entwickelt, Patientinnen mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs und niedrigem Risiko eine Chemotherapie zu ersparen, wenn sie mit einer endokrinen bzw. anti-hormonellen Therapie gut behandelt werden können. Letzteres gilt insbesondere für Patientinnen mit einem kleinen nicht hormonsensiblen Tumor in der Brust und ohne oder nur maximal drei befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle. Die AGO Mamma empfiehlt den Einsatz von Multigensignaturen, wenn sich das Risiko anhand der klinisch-pathologischen Prognosefaktoren (Tumorgröße, Lymphknotenstatus in der Achselhöhle, Grading, Ki67-Wert, HR-Status [ER, PgR], HER2-Status) nicht zuverlässig abschätzen lässt und unklar ist, ob eine Chemotherapie notwendig ist oder nicht. Mit den von der AGO Mamma empfohlenen Multigen- bzw. Genexpres-

sionssignaturen lässt sich das Risiko in diesen Zweifelsfällen präzisieren.

Die von der AGO Mamma empfohlenen kommerziell erhältlichen Genexpressions-tests sind der Oncotype DX®, Endopredict®, Prosigna® und Mammaprint®. Sie können eingesetzt werden bei Patientinnen mit frühem hormonsensiblen (HR+/HER2-) Brustkrebs ohne oder maximal drei befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle. Sie werden durchgeführt an in Paraffin-eingebettetem Tumormaterial.

Prädiktive Faktoren

Prädiktive Faktoren dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie bzw. Therapieart.

Prädiktive Faktoren für eine endokrine bzw. anti-hormonelle Behandlung

- **Hormonrezeptor-Status im Tumorgewebe:** Nachweis von Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PgR)
- **Konzentration der Hormonrezeptoren** im Tumorgewebe
- **Menopausenstatus:** Ist die Patientin vor oder nach den Wechseljahren? (prä- oder postmenopausal). Diese Unterscheidung ist wichtig für ...
 - **die medikamentöse Unterdrückung** (sog. Suppression der Ovarfunktion [OFS]) **bzw. die chirurgische Ausschaltung der Eierstockfunktion.** Diese Maßnahme wirkt nur vor den Wechseljahren, also bei prämenopausalen Patientinnen.
 - **den Einsatz einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer.** Aromatasehemmer können nur nach den Wechseljahren, also bei postmenopausalen Patientinnen eingesetzt werden. Bei prämenopausalen Patientinnen müssen die Wechseljahre daher künstlich herbeigeführt werden. Die Funktion der Eierstöcke wird entweder medikamentös ausgeschaltet oder die Eierstöcke werden operativ entfernt.
- Der **Abfall des Proliferationsmarkers Ki67** nach 3-4-wöchiger antihormonellen Therapie auf unter 10% weist bei hormonsensiblen Brustkrebs auf ein gutes Ansprechen auf die endokrine bzw. anti-hormonelle Therapie hin. In

Kombination mit einer Multigenexpressionssignatur lässt sich die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zuverlässig treffen.

Hinweis: Eine CYP2D6-Mutation hat keine Bedeutung für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Tamoxifen.

Prädiktiver Faktor für eine Antikörpertherapie/anti-HER2-gerichtete Therapie

Positiver HER2-Status. Ein positiver HER2-Status bedeutet, dass die Krebszellen eine hohe Menge des HER2-Proteins (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) auf ihrer Oberfläche haben. Dies wird als HER2³⁺ bezeichnet. Bei geringerer Menge des HER2-Proteins (HER2²⁺) muss über einen zusätzlichen molekularen Test geprüft werden, ob das HER2-Gen übermäßig aktiv ist. In der Regel wird dafür eine sog. in-situ-Hybridisierung (ISH) durchgeführt. Dies ist eine Labormethode, um spezifische DNA- oder RNA-Sequenzen im Gewebe oder in den Zellen nachzuweisen. Trifft dies zu, bezeichnet man den Tumor auch als HER2-positiv. Diese Patientinnen kommen für eine anti-HER2-gerichtete Therapie in Frage.

Mittlerweile gibt es anti-HER2-gerichtete (zielgerichtete) Therapien, die bei einer geringen Menge des HER2-Proteins an der Zelloberfläche wirken. Aus diesem Grund gibt es nun die Kategorie HER2-low und HER2-ultralow. Darunter versteht man Patientinnen, deren Tumor HER2²⁺ (ohne Aktivierung des HER2 Gens) oder HER2¹⁺ ist.

Prädiktive Faktoren für die Chemotherapie

- Bei Patientinnen mit hormonsensiblen Brustkrebs ohne bzw. mit maximal drei befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle können die kommerziell erhältlichen Genexpressionstests (Multigenexpressionssignaturen, siehe oben) helfen, den möglichen Nutzen bzw. die Risiken einer Chemotherapie (inkl. möglicher Langzeitnebenwirkungen auf Herz bzw. das blutbildende Knochenmark) zu definieren und dies mit der Patientin zu besprechen.

- Die Ergebnisse der Genexpressionstests sollten laut Empfehlung der AGO Mamma primär dann eingesetzt werden, wenn die klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren keine klare Therapieentscheidung zulassen.
- Bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle muss der Lymphknotenbefall als Risikofaktor in die Überlegungen mit einbezogen werden. Es gibt Studien, wonach die Ergebnisse von Multigenensignaturen auch bei diesen Patientinnen zur Entscheidungsfindung beitragen können. Allerdings ist die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bezüglich des Verzichtes auf eine Chemotherapie auf Frauen über 50 Jahre beschränkt. Bei Frauen unter 50 Jahren haben die Multigenensignaturen in dieser Situation (1–3 befallene Lymphknoten) nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Kontrolle des Therapieerfolges bei metastasiertem Brustkrebs

- bildgebende Verfahren (Röntgenaufnahme, Computer- oder Kernspintomographie)
- Tumormarker-Bestimmung (nur, wenn der Tumormarker im Verlauf der Erkrankung erhöht war [CA 15-3, CEA oder CA 27.29])
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchungen sollten nur im Einzelfall zum Einsatz kommen. Sie gelten nach derzeitigem Kenntnisstand beim fortgeschrittenen Brustkrebs nicht als Routine-Untersuchung.
- Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen bzw. zirkulierender Tumors-DNA im Blut eignet sich nach derzeitigem Kenntnisstand zur Prognoseabschätzung und zum frühen Erkennen eines Therapieansprechens (bereits nach drei Wochen). Die Evidenz ist derzeit nicht ausreichend, um darauf basierend eine Therapieentscheidung zu treffen.

Prädiktive Faktoren für zielgerichtete Therapien

Moderne zielgerichtete Medikamente können sehr gute Behandlungserfolge ermöglichen. Dazu ist es notwendig, die aktuellen Eigenschaften des Tumors zu kennen und anhand einer Gewebeprobe aus einer aktuellen Metastase (z. B. Gewebeentnahme mittels Nadelbiopsie) die aktuelle Tumorbilogie zu definieren. Je nach Marker kann

dies auch anhand einer Flüssigkeitsbiopsie (Testung aus Körperflüssigkeiten, meist Blut) gemacht werden, also zum Beispiel über eine Blutentnahme. Auf eine Gewebeprobe kann in diesem Fall verzichtet werden. Die aktuelle Tumorbilogie ist wichtig, da Metastasen ihre biologischen Eigenschaften im Krankheitsverlauf ändern können.

Faktoren, die zu Beginn der metastasierten Erkrankung sowie im weiteren Verlauf bestimmt werden müssen

Für alle Tumore gilt:

- Erneute Bestimmung des HR-Status (ER, PgR) und des HER2-Status

Für HR-positive Tumore gilt:

- Testung auf PIK3CA-Mutation als Grundlage für den Einsatz des PI3K-Inhibitors Alpelisib
- Testung auf PIK3KA/AKT/PTEN-Alterationen für den Einsatz des AKT-Inhibitors Capivasertib
- Testung auf ESR1-Mutation als Grundlage für den Einsatz von Elacestrant (SERD: selektiver Östrogenrezeptor-Degrader): Die Testung erfolgt in der Regel über einen Bluttest mit zirkulierender Tumor-DNA.

Für HER2-negative Tumore gilt (unabhängig vom HR-Status):

- Blutuntersuchung auf eine *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation in der Keimbahnmutation als Grundlage für die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, Talazoparib). Neue Ergebnisse deuten zudem auch bei Nachweis einer *PALB2*-Mutation oder einer *BRCA1/2*-Mutation im Tumorgewebe auf eine Wirksamkeit dieser Substanzen hin.

Für triple-negative Tumoren gilt:

- Testung auf PD-L1 -Positivität am Tumorgewebe als Grundlage für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren

Untersuchungen, die für alle Tumore in Frage kommen können

Darüber hinaus gibt es molekulare Veränderungen, die nicht nur bei einer Brustkrebserkrankung, sondern auch bei anderen Tumorarten, zum Beispiel beim Lungen- oder Prostatakrebs, auftreten können und für die es – unabhängig von der

jeweils vorliegenden Tumorerkrankung - wirksame Medikamente gibt. Ein weiterführendes Ziel ist es hier, Brustkrebs-unabhängige Therapiemöglichkeiten zu erschließen.

Eine Voraussetzung dafür ist eine sog. ‚Tumoragnostische‘ Testung mittels moderner Genom-Analysen mit Next-Generation-Sequencing (NGS = verbesserte Technologie zur DNA-Sequenzierung). Der Tumor wird mittels NGS umfangreich molekulargenetisch untersucht. Die Ergebnisse werden anschließend in einem sog. molekularen Tumorboard besprochen. Molekulare Tumorboards sind Konferenzen, in denen vor dem Hintergrund der molekularen Veränderungen (Charakteristika) der Erkrankung ein individuelles Therapiekonzept erstellt wird. Häufig werden die in Frage kommenden Medikamente (sog. molekular-basierte Substanzen) auch in klinischen Studien angeboten.

Weitere Gene und Parameter, die im Einzelfall therapierelevant sein können, sollten zusätzlich bestimmt werden, wenn ein molekulares Genpanel empfohlen und durchgeführt wird, zum Beispiel bei Vorstellung im molekularen Tumorboard.

- Testung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI = spezielle Genveränderungen) als Grundlage für den Einsatz des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab.
- Testung auf NTRK-Genfusion als Grundlage für den Einsatz von Larotrectinib oder Entrectinib. **Hinweis:** NTRK-Genfusionen sind sehr selten und z. B. bei sekretorischem Brustkrebs zu finden.
- Testung auf Mutationen im HER2-Gen als Grundlage für den Einsatz spezieller Tyrosinkinase-Inhibitoren (Neratinib oder Lapatinib), die sich gegen das mutierte HER2-Gen richten. Mutationen im HER2-Gen sind v. a. beim HER2-negativen lobulären Brustkrebs zu finden.

6 - Gewebeveränderungen mit unsicherem biologischem Potenzial (sogenannter B3-Befund)

Grundlagen

Wird in der Bildgebung eine unklare verdächtige Gewebeveränderung (sog. Läsion) in der Brust entdeckt, wird eine Gewebeprobe (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie) entnommen, die vom Pathologen hinsichtlich ihrer Gut- bzw. Bösartigkeit untersucht wird. Der Pathologe unterscheidet fünf sog. B-Klassen:

- B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe
- B2 = gutartig
- B3 = gutartig, aber mit unsicherem biologischem Potenzial
- B4 = verdächtig auf Bösartigkeit
- B5 = bösartig

Veränderungen der Kategorie B1 und B2 bedürfen keiner weiteren Abklärung. Befunde der Kategorie B4 und B5 müssen operativ entfernt werden.

Was sind B3-Befunde?

B3-Befunde (gutartige Läsion, aber mit unsicherem biologischem Potenzial) sind Gewebeveränderungen, die selbst keine Krebsvorstufen darstellen. Für einige Läsionen besteht aber eine Unsicherheit, dass das entnommene Gewebe nicht typisch für die gesamte Läsion ist und unter Umständen weitergehende (relevante) Veränderungen unentdeckt bleiben (sog. „Upgrade“). Für das weitere klinische Vorgehen müssen deshalb die Ergebnisse der Bildgebung und der Pathologie auf Übereinstimmung geprüft werden. Des Weiteren können B3-Befunde mit einem erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung (duktales Carcinoma in situ [DCIS; siehe Kapitel 7] oder invasives Karzinom) verbunden sein. Um dieses Risiko zu redu-

zieren, werden B3-Befunde in den meisten Fällen operativ entfernt.

Zu den B3-Befunden zählen:

- flache epitheliale Atypien (FEA)
- atypische duktale Hyperplasie (ADH)
- lobuläre intraepitheliale Neoplasie bzw. lobuläres Carcinoma in situ (LIN/LN/LCIS)
- Papillome (ausgenommen: Mikropapillome)
- Radiäre Narbe bzw. komplex sklerosierende Läsion

Hinweis zu Besonderheiten bei ADH und LIN

Anders als Frauen mit FEA haben Frauen mit ADH und LIN ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

- ADH: 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren in der betroffenen, aber auch in der nicht betroffenen Brust
- LIN: etwa 7-fach erhöhtes Risiko nach 10 Jahren in der betroffenen, aber auch in der nicht betroffenen Brust
- Papillomen mit Atypien: 5- bis 7-fach erhöhtes relatives Risiko in der betroffenen Brust

Die klinischen Konsequenzen der aufgeführten B3-Befunde werden im Nachfolgenden näher erläutert und die sich daraus ergebenden Empfehlungen zur weiteren Früherkennung am Ende des Kapitels zusammengefasst.

FEA (flache epitheliale Atypie)

Eine FEA (flache Veränderung in der Schleimhaut) tritt häufig zusammen mit Mikroverkalkungen im Brustgewebe auf. Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist meistens eine operative Entfernung notwendig. Dies hängt von der Ausdehnung und dem radiologischen Befund ab. Auch nach operativer Entfernung einer FEA kann bei diesen Frauen weiterhin ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bestehen. Ob eine Operation notwendig ist, wird im Einzelfall entschieden.

In folgenden Situationen kann eine Operation entfallen:

- Die Läsion ist sehr klein und die in der Bildgebung auffälligen Veränderungen wurden mit der Stanz- oder Vakuumbiopsie zu $\geq 90\%$ entfernt.
- Wird die FEA nach einer Brustoperation im Randbereich des Operationspräparates festgestellt, ist keine weitere Operation (sog. Nachresektion) notwendig, wenn die Läsion operativ bereits komplett entfernt wurde und in der Bildgebung nicht mehr nachweisbar ist.

ADH (atypische duktale Hyperplasie)

Eine ADH gilt als Krebsvorstufe. Betroffene Frauen haben ein untypisches Zellwachstum in den Milchgängen der Brust. Wird eine ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist daher eine operative Entfernung notwendig.

In wenigen ausgesuchten Fällen kann auf eine operative Entfernung verzichtet werden:

- Es liegt kein Herdbefund, sondern nur Mikrokalk vor.
- Die Läsion ist klein UND die Veränderung wurde mit der Biopsie komplett entfernt.
- Die ADH wird nach Operation der Brustkrebserkrankung oder eines DCIS im Geweberand des Operationspräparates nachgewiesen und vollständig entfernt.

LIN/LN (lobuläre [intraepitheliale] Neoplasie)

Unter dem Begriff LIN/LN (Zellwucherungen in den Läppchen der Brustdrüse) werden die atypisch lobuläre Hyperplasie (ALH) und die lobulären Carinoma in situ (LCIS) zusammengefasst. Bei den LCIS werden weitere Untergruppen unterschieden, unter anderem der klassische und nicht-klassische Typ.

Ausgangspunkt ist eine Zellwucherung in den Läppchen der Brustdrüse, die auf die Milchgänge übergreifen. Betroffene Frauen haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Wird eine LIN/LN in der Stanz-Vakuumbiopsie nachgewiesen, ist meis-

tens eine operative Entfernung notwendig.

In wenigen ausgesuchten Fällen kann auf eine operative Entfernung verzichtet werden:

- Bei Nachweis eines sog. „klassischen LCIS“ mit geringer Größenausdehnung und vollständiger Entfernung in der Bildgebung.
- Nachweis einer LIN/LN nach Operation der Brustkrebserkrankung oder eines DCIS im Geweberand des Operationspräparates (mit wenigen Ausnahmen!).

Papillome (Gutartige Wucherungen von Hautzellen)

Papillome sind meistens gutartige Veränderungen in der Brust. Sie treten in den Milchgängen hinter der Brustwarze oder im umgebenden Gewebe (Peripherie) auf. Wird ein Papillom in der Stanz- oder Vakuumbiopsie nachgewiesen, wird in der Regel eine komplette Entfernung empfohlen. Das gilt insbesondere bei multiplen (mehreren) Papillomen oder bei Nachweis veränderter Gewebestrukturen, die nicht der Norm entsprechen, (sog. Atypien). Diese Frauen haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Bei kleinen Papillomen ohne Atypien kann im Einzelfall auf die Operation verzichtet werden. Mikropapillome (< 2 mm) treten meist im Rahmen gutartiger, sog. mastopathischer (verhärtende / meist hormonbedingte) Veränderungen auf. Sie werden meist bereits durch die Vakuum- oder Stanzbiopsie entfernt und bedürfen damit keiner Nachexzision

Radiäre Narbe bzw. komplex sklerosierende Läsion

Eine radiäre Narbe in der Brust ist eine krankhafte Zellwucherung bzw. Veränderung im Brustgewebe, die zum Beispiel im Rahmen einer Mastopathie auftreten und in der Bildgebung wie ein Brustkrebs aussehen kann. Bei kleinen Veränderungen ≤5mm oder vollständigen Entfernung durch die Vakuumbiopsie kann auf eine Operation verzichtet werden. Randständige Veränderungen im Geweberand nach

Gewebeentfernung benötigen keine Nachresektion. Betroffene Frauen haben kein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Empfehlungen zur Brustkrebs-Früherkennung

- FEA, Papillome ohne Atypien, radiäre Narbe/komplex sklerosierende Läsion: Teilnahme am Mammographie-Screening (alle zwei Jahre)
- ADH und LIN/LN: jährliche Mammographie (unabhängig vom Alter)
- Papillome mit Atypien: jährliche Mammographie (unabhängig vom Alter)

Bei Nachweis einer B3-Läsion, die mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko einhergeht (z. B. LIN/LN oder ADH), kann den Betroffenen nach ausführlicher Information und Aufklärung eine präventive (vorbeugende) medikamentöse Behandlung mit anti-hormonellen Substanzen angeboten werden. Der Vorteil einer präventiven Medikamentengabe ist jedoch abhängig vom Risikostatus, Lebensalter, Sicherheitsbedürfnis und von vorbestehenden Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. durch bestehende andere Erkrankungen).

7 - Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS: ductal carcinoma in situ) ist eine Brustkrebserkrankung in den Milchgängen („ductus“) der Brust, die (noch) nicht in das umgebende Brustgewebe hineingewachsen ist („in situ“ = „am Ort“, nicht-invasiv). In den Milchgängen sind zwar bösartige Tumorzellen nachweisbar, die aber keinen Anschluss an das Gefäßsystem haben, weshalb keine invasiv wachsende Brustkrebserkrankung vorliegt. Ohne Gefäßanschluss ist das DCIS nicht metastasierungsfähig und nicht lebensbedrohlich. In bis zu 50% der Fälle entwickelt sich jedoch aus einem DCIS ein invasives Karzinom, weshalb das DCIS eine Krebsvorstufe oder Brustkrebs-Frühform darstellt.

Allgemeine Grundsätze zur Therapie

- Da das DCIS nicht in andere Organe streuen kann und damit als solches nicht lebensbedrohlich ist, kann es mit einer brusterhaltenden Operation (BEO) plus Bestrahlung behandelt werden.
- Die Festlegung der Therapie erfolgt fachübergreifend (interdisziplinär) in Kooperation mit dem Radiologen, dem Chirurgen/Operateur, dem Pathologen und dem Strahlentherapeuten sowie dem Gynäko-Onkologen.
- Die Heilungschance ist exzellent.

Operative Therapie

- Die brusterhaltende operative Entfernung des DCIS bietet für die meisten Patientinnen eine gute und sichere lokale Kontrolle. Eine Entfernung der gesamten Brust ist in der Regel nicht notwendig.
- Eine Entfernung der Brust sollte nur bei großer Ausdehnung des DCIS in Relation zur Brustgröße erfolgen. Ist dies notwendig, kann sofort (bei der gleichen Operation) eine die Brust wiederherstellende Operation (sog. Sofortrekonstruktion) angeboten und durchgeführt werden. Eine Rekonstruktion der Brust

ist aber auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich.

- Die Untersuchung der Wächter-Lymphknoten (Sentinel-Lymphknoten), die bei einer histologisch gesicherten invasiven Brustkrebserkrankung erfolgt, wird beim DCIS in der Regel nicht durchgeführt. Sie ist bei DCIS-Patientinnen nur sinnvoll, wenn die Brust operativ entfernt werden muss und damit eine nachträgliche Markierung des Wächter-Lymphknotens, die im Bereich der Brustwarze erfolgt, nicht mehr möglich ist. Wichtig ist dies, falls der Pathologe am Operationspräparat doch noch eine invasive Brustkrebserkrankung entdeckt. Die Entfernung des Wächter-Lymphknotens kann Betroffenen eine weitere und dann deutlich größere Operation der Lymphknoten in der Achselhöhle ersparen. Wird nach BEO noch ein invasiver Brustkrebs entdeckt, kann der Wächter-Lymphknoten in der Regel danach noch untersucht werden.
- Ein wichtigster Faktor, um die Rückfallhäufigkeit (Rezidivrisiko) von DCIS-Patientinnen zu minimieren, ist ein operativer Sicherheitsabstand von 2 mm zwischen dem DCIS-Rand und dem Operationsrand. Dieser sog. DCIS-freie Absetzungsrand soll sicherstellen, dass das DCIS-Gewebe operativ komplett entfernt wurde.
- In einer ersten Studie (COMET-Studie) mit einer allerdings noch kurzen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren wurde bei DCIS-Patientinnen mit einer Niedrig-Risiko-DCIS-Variante ein aktives Monitoring (Überwachung/Beobachtung) mittels Mammographie (alle sechs Monate) mit der operativen Entfernung des DCIS (\pm Bestrahlung) verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Sicherheit. In beiden Studienarmen konnten die Patientinnen allerdings ergänzend (in Absprache mit ihrem Arzt) eine endokrine (anti-hormonelle) Therapie mit Tamoxifen erhalten. Bevor dieses Vorgehen – aktives Monitoring ohne Operation – in die tägliche Routine übernommen werden kann, müssen jedoch noch weitere, derzeit laufende Studien ausgewertet und eine längere Nachbeobachtungszeit abgewartet werden.

Strahlentherapie

- An die BEO des DCIS kann sich eine Bestrahlungsbehandlung der Brust anschließen. Analog zum invasiven Brustkrebs kann diese auch in der verkürzten Form durchgeführt werden, d. h. bei etwas höherer Einzeldosis ist die Gesamtbehandlungszeit kürzer (sog. hypofraktionierte Bestrahlung).
- Mit der zusätzlichen Bestrahlung im Anschluss an die BEO wird das Risiko für das Wiederauftreten (Rezidiv) des DCIS oder auch das Auftreten einer invasiven Brustkrebserkrankung auf der betroffenen Seite reduziert.
- Der Nutzen einer zusätzlichen Strahlentherapie muss im Einzelfall besprochen werden. Er hängt von individuellen Risikofaktoren, z. B. dem Alter der Patientin, der Ausdehnung des DCIS, dem Grading (Entartungs- bzw. Differenzierungsgrad), dem vorangegangenen operativen Vorgehen, dem Sicherheitsabstand (Absetzungsrand) sowie möglichen weiteren Erkrankungen ab.
- Bislang ist in klinischen Studien kein Nutzen der Strahlentherapie für das Gesamtüberleben gezeigt worden. Zudem müssen die Nebenwirkungen, Vor- bzw. Nachteile einer Strahlentherapie mit der Patientin ausführlich besprochen werden.

Medikamentöse Behandlung nach operativer Entfernung

- Bei einem hormonsensiblen (positiver HR-Status; HR+) DCIS wird nach der operativen Entfernung des DCIS eine medikamentöse endokrine bzw. anti-hormonelle Therapie mit der Patientin besprochen.
- Das Standardmedikament ist Tamoxifen, das die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines DCIS oder eines invasiven Brustkrebses senkt. Bei Frauen nach den Wechseljahren (postmenopausale Frauen) ist neben Tamoxifen auch die Behandlung mit einem Aromatasehemmer (sog. Aromataseinhibitor [AI]) eine Option. Beide Medikamente schützen die gesunde Brust vor Brustkrebs und seinen Vorstufen.

- ⊕ Allerdings konnte bislang kein Überlebensvorteil durch die endokrine bzw. anti-hormonelle Therapie belegt werden. Im Gespräch mit der Patientin müssen daher Vor- und Nachteile, sprich individuelle Risikofaktoren und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung besonders sorgfältig abgewogen werden. Ein Aromatasehemmer erhöht die Rate an Knochenbrüchen durch Osteoporose und Tamoxifen geht mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und Gebärmutterkrebs einher. Die Entscheidung sollte die Patientin nach entsprechender Aufklärung und Beratung durch ihr Ärzteteam treffen.
- ⊕ Die Vorteile der endokrinen bzw. anti-hormonellen Therapie scheinen bei Patientinnen, die nach BEO keine Strahlentherapie erhalten haben, deutlicher zu sein als bei jenen, die zusätzlich eine Strahlentherapie bekommen haben.

8 - Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten

Die operative Therapie ist einer von mehreren Teilschritten bei der Behandlung von Brustkrebs und dessen Vorstufen. Die Operation kann vor oder nach einer medikamentösen Therapie durchgeführt werden.

Untersuchungen vor der Operation

Folgende Untersuchungen gehen der Operation voraus:

- Tastuntersuchung beider Brüste und der Lymphabflusswege (LAW)
- Mammographie und Ultraschall der Brust
- Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) in örtlicher Betäubung (Vakuum-/ Stanzbiopsie).
- ev. Kernspintomographie bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust (nur im Einzelfall)
- Computertomographie von Lunge und Leber sowie Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Metastasen (Befall weiterer Organe) bei hohem Rückfallrisiko und/oder geplanter Chemotherapie.

Brusterhaltung oder Entfernung der Brustdrüsen?

Bei der Operation muss das Tumorgewebe komplett entfernt werden. Umgebendes, gesundes Gewebe kann erhalten bleiben. Ein möglichst weites Umschneiden des Tumors ist nicht erforderlich und verringert nicht das Rückfallrisiko.

Das Standardverfahren ist daher die brusterhaltende Operation (BEO) mit nachfolgender Bestrahlung der Brust. Dieses Vorgehen ist für das Überleben der Betroffenen mindestens genau so sicher wie die Entfernung der gesamten Brustdrüse (sog. Mastektomie). Nicht tastbare Knoten (Herde) in der Brust werden vor der Opera-

tion markiert und können so gezielt aufgefunden und entfernt werden. Für die Markierung wird häufig eine feine Nadel verwendet. Alternativ dazu können Tumore, die mit dem Ultraschall (sog. Sonographie) gut erkennbar sind, während der Operation sichtbar gemacht werden, um sie dann operativ zu entfernen.

Eine Mastektomie ist heute nur noch selten erforderlich, zum Beispiel ...

- wenn der gesamte Drüsenkörper der Brust tumorös befallen ist oder wenn sich mehrere Tumorerläsionen in verschiedenen Quadranten der Brust befinden bzw. weit voneinander entfernt liegen (sog. Multizentrität). **Hinweis:** In ausgewählten Fällen kann auch bei mehreren Tumoren in einer Brust brusterhaltend operiert werden. Möglich ist dies, wenn alle Tumore in der Brust komplett im Gesunden entfernt werden können.
- wenn der Tumor trotz mehrmaliger Operationen (sog. Nachresektionen) nicht im Gesunden entfernt werden konnte.
- bei entzündlichem Brustkrebs (sog. inflammatorischer Brustkrebs) oder ausgedehntem Hautbefall.

Wiederaufbau (Rekonstruktion) der Brust nach Mastektomie

Ist eine Mastektomie erforderlich, gibt es verschiedene Möglichkeiten, die Brust entweder sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufzubauen:

- zwei-zeitiger Wiederaufbau, indem während der ersten Brustkrebsoperation vorübergehend ein sog. Gewebeexpander (=‘Platzhalter‘ für die Dehnung und Vergrößerung von Haut und Unterhautgewebe) platziert wird, der zu einem späteren Zeitpunkt durch ein bleibendes Silikon-Implantat ausgetauscht bzw. ersetzt wird
- ein-zeitiger Wiederaufbau durch ein in gleicher Operation eingesetztes Silikon-Implantat unter Erhaltung der Haut und häufig auch der Brustwarze
- Eigengewebrekonstruktion: Der entfernte Drüsenkörper der Brust wird durch körpereigenes Gewebe (Bauch, Rücken, Po) ersetzt. Diese Operation kann sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Da die Operationen

relativ aufwendig sind werden sie häufig nicht sofort eingesetzt, um die Tumorthherapie nicht zu gefährden.

Hinweis: Das Risiko eines Krankheitsrückfalls ist nach operativem Wiederaufbau der Brust unter Erhaltung der Haut der Brust und ev. auch der Brustwarze vergleichbar mit dem Risiko nach Mastektomie; es besteht also kein erhöhtes Risiko.

Lymphknotenentfernung in der Achselhöhle (Axilla)

Im Laufe der Brustkrebserkrankung kann sich der Tumor im Körper ausbreiten. Bei diesem Prozess wandern Tumorzellen über das Blut- und Lymphsystem in andere Körperorgane und setzen sich dort fest. Tumorabsiedlungen in anderen Organen werden als ‚Metastasen‘ bezeichnet.

Ein Ausbreitungsweg der Tumorzellen führt über benachbarte Lymphknotenstationen in der Achselhöhle. Daher ist es wichtig, die Lymphknoten in der Achselhöhle zu untersuchen und ggfs. zu operieren oder zu bestrahlen. Sind Tumorzellen in den Lymphknoten nachweisbar, bedeutet dies nicht, dass die Tumorzellen sich bereits im Körper ausgebreitet haben – auch, wenn der Befall der Lymphknoten das Risiko dafür erhöht.

Entfernung des bzw. der Wächter- (Sentinel-)Lymphknoten ist Standard

Bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle (d. h. kein verdächtiger Tastbefund und unauffälliger Ultraschall) reicht es aus, den bzw. die sog. Wächter- oder auch Sentinel-Lymphknoten (SLN: sentinel lymph node) zu entfernen (SLNE: Sentinel Lymphknoten Entfernung) und zu untersuchen.

Beim SLN handelt es sich um den bzw. die Lymphknoten, über den die Lymphe in die anderen Lymphknoten transportiert wird. Liegt kein SLN- bzw. Wächter-Lymphknoten-Befall vor, kann davon ausgegangen werden, dass die nachgeordneten Lymphknoten in der Achselhöhle ebenfalls nicht befallen sind.

Die SLNE ist genauso sicher wie die Entfernung aller Lymphknoten, verursacht aber deutlich weniger Beschwerden und ist damit deutlich weniger belastend. Die SLNE ist heute die Methode der Wahl zur Beurteilung der Lymphknoten in der Achselhöhle bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten. Um den oder die SLN zu finden, werden diese mit verschiedenen Verfahren dargestellt. Am häufigsten werden sehr schwach radioaktive Lösungen verwendet. Alternativ dazu kommen aber auch magnetische oder fluoreszierende Substanzen zum Einsatz.

Neue hochwertige Studien konnten zeigen, dass bei Frauen mit einem kleinen Tumorherd (geschätzte Tumorgöße ≤ 2 cm und geplante brusterhaltende Therapie) und mit einem niedrigen Risiko für einen Lymphknotenbefall (≥ 50 Jahre, Tumordifferenzierungsgrad G1 und G2, positiver Hormonrezeptor und negativer HER2-Rezeptor) gänzlich auf eine Entfernung von Lymphknoten verzichtet werden kann, ohne dass dabei die Rückfallraten erhöht werden. Dafür wurden aber Armbeschwerden als mögliche Folge der LK-Entfernung nochmals reduziert.

Vorgehen nach Entfernung der SLN (Wächter-Lymphknoten)

Nach der SLNE werden der bzw. die entnommenen SLN in der Pathologie untersucht (sog. feingewebliche Untersuchung).

- Sind die SLN nicht mit Tumorzellen befallen, kann auf die operative Entfernung weiterer unauffälliger Lymphknoten verzichtet werden.
- Sind maximal zwei SLN befallen, müssen keine weiteren Lymphknoten in der Achselhöhle operiert werden. Voraussetzung dafür ist, dass sich nach der BEO eine ergänzende Strahlentherapie der Brust bzw. der Thoraxwand unter Einschluss der Lymphabflussgebiete (= Lymphknoten in der Achselhöhle) sowie eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie anschließen.
- Sind mehr als zwei SLN befallen, sollten in einem zweiten operativen Eingriff weitere Lymphknoten aus der Achselhöhle entfernt werden (sog. Axilladisektion [ALND: axillary lymph node dissection]). Außerdem sollten zusätzlich die Achsel- und Schlüsselbein-Lymphknoten bestrahlt werden.

Initiale Entfernung aller Lymphknoten in der Achselhöhle

In folgenden Situationen ist die Entfernung der SLN nicht ausreichend und eine Entfernung aller Lymphknoten in der Achselhöhle (komplette Axilladisektion [ALND]) notwendig:

- In der Achselhöhle befinden sich auffällige Lymphknoten, deren Tumorbefall vor der Operation durch eine Gewebeentnahme bei örtlicher Betäubung (sog. Punktion) gesichert wurde.
- Es liegt eine entzündliche Brustkrebserkrankung (sog. inflammatorisches Karzinom) vor.

Hinweis: Bei Patientinnen mit einem DCIS (duktales Carcinoma in situ = nicht invasiver Brustkrebs) ist eine SLNE nach BEO nicht sinnvoll. Sie kann allerdings diskutiert werden, falls eine Entfernung des gesamten Drüsenkörpers der Brust (Mastektomie) geplant ist (siehe Kapitel 7 ‚DCIS‘).

Operatives Vorgehen in der Achselhöhle bei neoadjuvanten Therapiekonzept

Wenn Patientinnen mit einer frühen Brustkrebserkrankung vor der Operation eine medikamentöse Behandlung erhalten, spricht man von einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) oder einer neoadjuvanten Systemtherapie (NAST). Ziel dieser Behandlung ist es, Tumorzellen bereits vor der Operation zu zerstören und die Ausbreitung der Brustkrebserkrankung insbesondere in den Lymphknoten der Achselhöhle zu reduzieren.

Wie beeinflusst die neoadjuvante Therapie die Operation?

- Wenn vor der Operation die Tast- und Ultraschalluntersuchung keinen Hinweis auf befallene Lymphknoten ergeben hat, reicht es aus, nach der NAST bzw. NACT nur die die SLN (Wächter-Lymphknoten) zu entfernen und zu untersuchen.
- Weisen Patientinnen bereits vor der NAST/NACT verdächtige Lymphknoten auf, werden diese markiert, um sie nach der NAST/NACT gezielt zu entfernen. Die Markierung erfolgt entweder direkt bei der Entnahme der Gewebeprobe

oder nach Vorliegen der feingeweblichen Untersuchungsergebnisse.

- Wenn die zuvor befallenen Lymphknoten nach der NAST/NACT tumorfrei sind, kann auf eine weitergehende Lymphknotenentfernung verzichtet werden.
- Sind nach NAST/NACT noch Tumorzellen in den entnommenen Lymphknoten nachweisbar, hängt die weitere Behandlung davon ab, wie viele Lymphknoten befallen sind und wie groß die Tumorzellverbände sind.
- Sind nur wenige einzelne Tumorzellen (sog. isolierte Tumorzellen) nachweisbar, ist das Risiko geringer als bei Nachweis größerer Tumorzellansammlungen in den Lymphknoten.
- Bei größeren Tumorzellansammlungen (sog. Mikro- oder Makrometastasen) in den Lymphknoten, kann es notwendig sein, weitere Lymphknoten zu entfernen. Je nach individueller Risikokonstellation ist möglicherweise die Entfernung aller Lymphknoten in der Achselhöhle (sog. Axilladissektion; ALND) sinnvoll.

9 - Plastisch-rekonstruktive Verfahren nach Brustentfernung

(Brustaufbau, Wiederherstellung, Rekonstruktion)

Grundlagen

Die operative Entfernung der kranken Brust (sog. Mastektomie) ist heute kein Standardvorgehen mehr, kann aber im Einzelfall notwendig sein. In diesem Fall wird den Patientinnen der Wiederaufbau (sog. Rekonstruktion) der entfernten Brust angeboten. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die mit der Patientin besprochen werden (siehe nachfolgend; ergänzend auch Kapitel 8).

Wichtig: Der Wiederaufbau der Brust gefährdet nicht die Chance auf Heilung und behindert bei Berücksichtigung von individuellen Risikofaktoren in aller Regel auch nicht die Nachsorge bzw. Folgetherapien.

Mögliche Folgen nach Wiederaufbau der Brust

- Bei einer Brustrekonstruktion mit Silikonimplantaten werden von einigen Frauen immer mal wieder unspezifische körperliche Beschwerden (Symptome) berichtet. Hierzu gehören u. a. Müdigkeit, Gelenksbeschwerden, Gedächtniseinschränkungen, Haarausfall, Autoimmunerkrankungen. Diese werden unter dem Begriff ‚Systemische Symptome assoziiert mit Brustimplantaten‘ (SSBI: Systemic Symptoms Associated with Breast Implants) zusammengefasst.
- Eine Anerkennung dieser Beschwerden als medizinische Diagnose fehlt bislang. Unabhängig davon ist es wichtig, bei Auftreten dieser Beschwerden andere Ursachen auszuschließen – denn: die Beschwerden können auch durch zahlreiche andere Erkrankungen ausgelöst werden. In einigen Fällen führte die Entfernung der Brustimplantate tatsächlich zu einer Verringerung der Beschwerden und einer Verbesserung der Lebensqualität. **Wichtig: In jedem Fall muss eine**

andere Ursache ausgeschlossen werden, bevor die Implantate entfernt werden.

Hinweis: Synonyme Begriffe für SSBI:

- ‚Breast Implant Illness (BII),
- ‚Autoimmune syndrome induced by adjuvants‘ (ASIA),
- Shoenfeld’s syndrome,
- ‚Silicone implant incompatibility syndrome‘ (SIIS).

- Bei unklarer Schwellung der rekonstruierten Brust sollte die Fachärztin bzw. der Facharzt aufgesucht werden. Sie geht meist auf eine Flüssigkeitsansammlung (sog. Serom) zurück, die sich um das Implantat gebildet hat. In seltenen Fällen kann es sich aber auch um einen bösartigen Befund handeln, zum Beispiel ein sog. BIA-ALCL (Brust-Implantat-assoziiertes anaplastisches Lymphom). Bei rechtzeitiger und adäquater Behandlung hat das BIA-ALCL meist einen sehr günstigen Krankheitsverlauf. Extrem selten (weltweit nur Einzelfälle) ist die Schwellung die Folge eines Brustimplantat-assoziierten Plattenepithelkarzinom (BIA-SCC, SCC = Squamous Cell Carcinoma). Über genaue Krankheitsverläufe und Prognose ist bislang wenig bekannt.
- Eine Bestrahlung vor oder nach Brustrekonstruktion kann das kosmetische Ergebnis verschlechtern und im weiteren Verlauf zu Komplikationen führen, wie zum Beispiel Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen oder eine Kapselfibrose (abgekapselte Gewebeverhärtung in der Brust). Die Komplikationen erhöhen nicht das Risiko für einen Rückfall und das erneute Auftreten des Brustkrebses, sind aber unangenehm und/oder schmerzhaft und können Folgeoperationen notwendig machen. Ist eine Bestrahlung notwendig, muss vor diesem Hintergrund individuell über die verschiedenen Möglichkeiten sowie den Zeitpunkt einer Brustrekonstruktion aufgeklärt und entschieden werden. Zudem sind individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen (z.B. Übergewicht, Rauchen, Blutzucker).

- Die Planung einer Brustrekonstruktion sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Wichtig ist, alle Aspekte vorangegangener und noch geplanter Behandlungsschritte, die für die Erkrankung relevant sind, zu berücksichtigen. Zudem müssen die Wünsche und Erwartungen der Patientinnen in die Planung einbezogen werden.

Operative Verfahren zur Wiederherstellung der Brust (Rekonstruktion)

Für die Wiederherstellung (Rekonstruktion) der entfernten Brust stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung:

Sofortrekonstruktion: Die Entfernung der Brustdrüse erfolgt unter Erhalt des Hautmantels. In vielen Fällen kann auch die Brustwarze erhalten werden, ohne das Risiko eines Rückfalls bzw. Wiederauftreten des Brustkrebses zu erhöhen. Nach Entfernung der Brustdrüse erfolgt in gleicher Operation der Brustaufbau.

Spätrekonstruktion: Zunächst wird die Brust in einer ersten Operation entfernt. Danach wird die Patientin medikamentös behandelt und/oder erhält eine Strahlenbehandlung. Ist die Behandlung abgeschlossen, wird die entfernte Brust in einer zweiten Operation wieder aufgebaut.

Verzögerte Rekonstruktion: Eine verzögerte Rekonstruktion kommt in Frage, wenn die Brust mit eigenem Gewebe wieder aufgebaut werden soll. In der ersten Operation wird die Brustdrüse bei Erhalt des Hautmantels entfernt. In der gleichen Operation erhält die Frau einen Platzhalter aus körperfremdem Material (z. B. einem Implantat) eingesetzt, der zu einem späteren Zeitpunkt durch eine Eigengewebstrekonstruktion ersetzt wird.

Wiederaufbau der Brust - welche Operationsmethode kommt in Frage?

Der Wiederaufbau (Rekonstruktion) der Brust kann mit körperfremdem Material oder körpereigenem Gewebe erfolgen. Die Wahl der Operationsmethode hängt von verschiedenen Faktoren ab und muss mit der Patientin besprochen werden.

Entscheidungskriterien sind:

- bisher erhaltene oder geplante Behandlung (insbesondere Strahlentherapie)
- Wunsch und Vorstellungen der Patientin
- gesundheitlichen und körperlichen Voraussetzungen der Patientin

Hinweis: Der Wiederaufbau mit körpereigenem Gewebe ist etwas aufwändiger. An den Körperstellen, von denen das Gewebe entnommen wurde, entstehen Narben. Ein Vorteil des körpereigenen Gewebes ist, dass ein dauerhaftes kosmetisches Ergebnis erzielt wird und nur selten spätere Korrekturen oder Anpassungen notwendig sind, und dass weniger Probleme bestehen, falls eine Bestrahlung der Brust notwendig sein sollte.

Wiederaufbau mit körperfremdem Material (Implantat oder Expander)

- Implantate sind Kunststoff- oder Silikonkissen, die unter dem Hautmantel (präpektoral/subkutan) oder unter dem Muskel (subpektoral) platziert werden. Um die Position des Implantates zu stabilisieren, erfolgt die Rekonstruktion gegebenenfalls in Kombination mit einem synthetischen Netz, welches sich – je nach Material – im Zeitverlauf auflöst oder verbleibt. Alternativ kann statt des Netzes eine sog. azelluläre dermale Matrix verwendet werden. Dabei handelt es sich um eine speziell behandelte Haut (vom Tier oder Mensch) von der lediglich das bindegewebiges Gerüst zurückbleibt.
- Der Expander ist eine aufdehbare Silikonprothese, die unter die Haut (+/- Muskel) positioniert wird und vorübergehend als ‚Platzhalter‘ dient. Ziel ist es, die Haut und/oder den Muskel für das Implantat schrittweise und langsam zu dehnen. Dafür wird der Expander nach und nach mit Kochsalzlösung oder einem Silikongel befüllt. Nach ausreichender Dehnung wird der Expander in einer späteren Operation durch ein Implantat ersetzt.

Wiederaufbau der Brust mit körpereigenem Gewebe (sog. Lappenplastik)

Der Wiederaufbau mit körpereigenem Gewebe erfolgt mit einem Haut-Fett-Lappen vom Unterbauch, dem Gesäß, der Innenseite des Oberschenkels oder dem Rücken, der mit oder ohne begleitende Muskulatur und Gefäß verpflanzt wird. Je nachdem spricht man von einem ‚gestielter‘ Lappen oder einem ‚freien‘ Lappen.

- Gestielter Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Rücken oder Bauch werden mit den versorgenden Blutgefäßen und begleitender Muskulatur verpflanzt.
- Freier Lappen: Haut- und Fettgewebe vom Bauch, Oberschenkel oder Gesäß wird mit den versorgenden Blutgefäßen an die Blutgefäße im Bereich des Brustkorbs angenäht.
- Es besteht auch die Möglichkeit einer sog. Netzverpflanzung (‚Omentum Flap‘), die sowohl ‚gestielt‘ als auch ‚frei‘ möglich ist. Bei diesem Verfahren wird das sog. ‚große Netz‘ verwendet. Dabei handelt es sich um eine von Bauchfell (Peritoneum) überzogene fett- und bindegewebsreiche Struktur, die wie eine Schürze vom quer verlaufenden Teil des Dickdarms in die Bauchhöhle herabhängt.

Wiederaufbau der Brustwarze (Mamille) und des Warzenhofes

Ist es notwendig, die Brustwarze zu entfernen, kann durch verschiedene lokale Hautplastiken und/oder die Verpflanzung eines Teils der anderen Brustwarze auch eine neue Brustwarze aufgebaut werden. Eine Tätowierung kann die rekonstruierte Brustwarze optisch ergänzen oder im Fall einer 3D-Tätowierung vollständig ersetzen.

Wiederaufbau nach Risiko-reduzierender (prophylaktischer) Brustentfernung

- Eine prophylaktische (vorsorgliche) Entfernung einer oder beider Brüste kann notwendig oder sinnvoll sein, um bei noch nicht erkrankten Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (basierend auf angeborenen genetischen Veränderungen) das Risiko zu senken oder um bei Frauen, die bereits auf einer Seite an Brustkrebs erkrankt sind, das Risiko für die gesunde Brust zu senken.
- Bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen mit nachgewiesener genetischer Veränderung kann die einseitige Entfernung des Drüsengewebes der nicht er-

krankten Brust das Erkrankungsrisiko der gesunden Seite senken.

- Bei noch nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen, die aufgrund einer vererbten Genveränderung ein erhöhtes/hohes Brustkrebsrisiko haben, kann die Entfernung beider Brüste das Risiko deutlich senken. Das gilt insbesondere bei nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation und ggf. weiterer sog. Hochrisiko-Gene. Betroffene müssen umfassend beraten und aufgeklärt werden (siehe Kapitel 2).

Einführung zur medikamentösen Therapie der frühen Brustkrebserkrankung (Kapitel 10–12)

Über viele Jahrzehnte war es Standard, bei Patientinnen mit einer frühen Brustkrebserkrankung zunächst den Tumor operativ zu entfernen. Erst nach der Operation erhielten die Patientinnen eine medikamentöse Behandlung, um möglicherweise noch vorhandene Tumorzellen zu zerstören. Das hat sich für bestimmte Patientinnen geändert. Ist eine medikamentöse Behandlung angezeigt, wird diese heute in der Regel vor anstatt nach der Operation des Tumors durchgeführt (sog. neoadjuvante Therapie bzw. neoadjuvantes Therapiekonzept). Das neoadjuvante Therapiekonzept bezieht sich auf die Chemotherapie plus/minus eine zielgerichtete Antikörpertherapie und hat wichtige Vorteile mit Blick auf die Heilungschance der Patientinnen (siehe Kapitel 11+12).

Vorteile und Möglichkeiten einer neoadjuvanten medikamentösen Behandlung

- Sinn und Zweck der neoadjuvanten und der adjuvanten medikamentösen Therapie sind identisch. In beiden Fällen geht es darum, mögliche (kleinste) Tumorzellen, die sich bereits im Körper zum Beispiel über das Blut oder die Lymphgefäße verteilt („gestreut“) haben, aber noch nicht mit den bildgebenden Verfahren erfasst werden, zu bekämpfen. Diese möglicherweise „gestreuten“ Tumorzellen können Ausgangspunkt für eine Metastasierung sein, bei der sich die Tumorzellen in anderen Organen des Körpers festsetzen und damit die Prognose der Betroffenen deutlich verschlechtern.
- Der Vorteil der neoadjuvanten medikamentösen Behandlung ist, dass sich anhand der Tumorverkleinerung beurteilen lässt, ob die Tumorzellen auf die medikamentöse Behandlung ansprechen. Im Idealfall gelingt es bereits mit

der medikamentösen Therapie den Tumor in der Brust und ggfs. auch Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle komplett zu zerstören, sog. komplette Remission (Rückbildung; CR: ‚complete remission‘). Da die adjuvante medikamentöse Therapie erst eingesetzt wird, wenn der Tumor bereits operativ entfernt wurde, ist das Therapieansprechen zu diesem frühen Zeitpunkt nicht beurteilbar.

- Unter der neoadjuvanten medikamentösen Therapie wird in 80–90 % aller Fälle eine deutliche Rückbildung des Tumors erreicht. Ein vollständiges Verschwinden des Tumors in der Brust sowie der Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle, das mittels Gewebeuntersuchung durch die Patholog*innen bestätigt ist, zeigt sich bei etwa 60% der Patientinnen. (sog. ‚pathologische Komplettremission‘ [pCR]).
- Auch, wenn keine komplette Tumorrückbildung (non-pCR) erreicht wird, erleichtert die neoadjuvante medikamentöse Therapie durch die Tumorkleinerung das operative Vorgehen, da ggfs. weniger ausgedehnt operiert werden muss und häufiger brusterhaltend operiert werden kann.
- Die Wahrscheinlichkeit eines (guten) Therapieansprechens auf die neoadjuvante Therapie hängt auch von den Eigenschaften und dem Subtyp der Brustkrebserkrankung ab. Ein besonders gutes Ansprechen wird bei Patientinnen mit triple-negativem und HER2-positivem Brustkrebs beobachtet. Bei Patientinnen, bei denen nach neoadjuvanter medikamentöser Behandlung ein Tumorrest zurückgeblieben ist, besteht die Möglichkeit, nach der operativen Entfernung des Tumors noch einmal eine andere medikamentöse Behandlung anzuschließen (sog. ‚post-neoadjuvante Therapie‘).

Wem wird eine neoadjuvante Chemotherapie ± Antikörpertherapie empfohlen?

- Benötigen Patientinnen mit frühem Brustkrebs eine Chemotherapie, wird heute in der Regel das neoadjuvante Therapiekonzept empfohlen. Die Patientinnen haben durch den neoadjuvanten Einsatz der Chemotherapie und den damit ver-

bundenen späteren Zeitpunkt der Operation keinen prognostischen Nachteil gegenüber der sofortigen Operation mit nachfolgender (adjuvanter) Chemotherapie. Im Gegenteil: Die dargelegten Vorteile (s.o.) begünstigen die Prognose und erhöhen die Heilungschance insbesondere bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko.

- Ein großer Vorteil besteht darin, dass ein ungenügendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (Chemotherapie) frühzeitig erkannt wird und postoperativ die Möglichkeit besteht, die Heilungsrate durch eine weitere angepasste medikamentöse (sog. post-neoadjuvante) Therapie zu verbessern. Bei Patientinnen mit einem entzündlichen (inflammatorischen) Brustkrebs wird immer eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen.

10 - Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapien

Generelle Überlegungen

Die endokrine bzw. anti-hormonelle Behandlung ist eine von mehreren medikamentösen Therapiemöglichkeiten für Patientinnen mit hormonsensiblen Brustkrebs. Sie wird in den frühen Stadien der Erkrankung in der Regel nach operativer Entfernung des Tumors eingesetzt und gilt als medikamentöse Standardtherapie beim frühen hormonsensiblen Brustkrebs. In Abhängigkeit vom Rückfallrisiko kann es sinnvoll sein, zusätzlich eine Chemotherapie einzusetzen. Von einem hormonsensiblen Brustkrebs ist auszugehen, wenn im Tumorgewebe eine gewisse Anzahl (> 10%) von Hormonrezeptoren (HR) nachweisbar ist und der Tumor hormonabhängig wächst. Je mehr HR vorliegen, desto höher wird die Hormonsensitivität eingeschätzt (siehe nachstehende Informationen).

Wann ist eine Chemotherapie notwendig?

Alle Brustkrebspatientinnen mit Hormonrezeptoren (HR) im Tumorgewebe sollten eine endokrine/anti-hormonelle Therapie erhalten, so keine triftigen Gründe dagegensprechen.

Die Entscheidung, ob zusätzlich eine Chemotherapie eingesetzt wird, richtet sich nach dem Rückfallrisiko, das sich anhand verschiedener Faktoren definieren lässt.

Faktoren für ein hohes Rückfallrisiko (Einsatz einer Chemotherapie):

- Nachweis von Tumorzellen in den Lymphknoten in der Achselhöhle (Axilla),
- sehr schnelle Teilungsrate der Krebszellen. Ein Hinweis dafür ist ein hoher Wert des Proliferationsmarkers Ki67.

- Ki67-Wert > 10% nach kurzzeitiger präoperativer endokriner Therapie
- hoher bzw. schlechter Differenzierungsgrad (=Entartungsgrad) – definiert als Grading 3 (G3)
- HER2-positiver Status (Nachweis von Rezeptoren des humanen epithelialen Wachstumsfaktors)
- hohes Risiko aufgrund einer Multigenanalyse (sog. Genexpressionstestung) am Tumorgewebe (siehe Kapitel 5).

Vorgehen bei zusätzlicher Chemotherapie

- Wird nach sorgfältiger Risikoabwägung (erhöhtes/hohes Risiko) die endokrine/anti-hormonelle Behandlung um eine Chemotherapie ergänzt, erhalten die Patientinnen zunächst die zeitlich deutlich kürzere Chemotherapie. Diese wird entweder bereits vor der Operation (neoadjuvante Chemotherapie; NACT) eingesetzt oder die Patientin wird zunächst operiert und erhält anschließend die Chemotherapie (adjuvante Chemotherapie). Nach Operation und Chemotherapie (egal in welcher Reihenfolge) schließen sich die endokrine Therapie und die Strahlentherapie an. Die endokrine Therapie kann gleichzeitig zur Strahlentherapie oder erst danach verabreicht werden.
- Wird ergänzend zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie eingesetzt, werden bevorzugt sog. dosisdichte Anthrazyklin-/Taxan-basierte Schemata verwendet, die alle 2 Wochen oder wöchentlich gegeben werden. Klassischerweise (konventionelle Schemata) wird die Chemotherapie alle 3 Wochen verabreicht. Im Vergleich zu den konventionellen Schemata erreichen die dosisdichten Schemata eine höhere Überlebensrate. Steht bereits vor der Operation fest, dass die Patientin zusätzlich eine Chemotherapie benötigt, wird diese bevorzugt bereits vor der Operation durchgeführt (NACT). Die Hauptvorteile der NACT sind, dass sich überprüfen lässt, ob der Tumor auf die NACT anspricht und sich verkleinert und dass sich kleinere Tumore besser operieren lassen. Nach der Operation kann die weitere medikamentöse (post-neoadjuvante) Behandlung – in Abhängigkeit vom vorangegangenen Therapieansprechen – individuell abgestimmt werden.

Bedeutung des Hormonrezeptorstatus

Bei hormonsensiblen Brustkrebs werden in den Tumorzellen Hormonrezeptoren nachgewiesen, die das Tumorstadium anregen und damit ein wichtiger Bestandteil der biologischen Eigenschaften dieser Brustkrebserkrankung sind (sog. Tumorbiologie).

Es handelt sich dabei um die Rezeptoren für die beiden Geschlechtshormone Östrogen (Östrogenrezeptor: ER) und Progesteron (Progesteronrezeptor: PgR). Die meisten Körperzellen haben diese Rezeptoren. Besondere Bedeutung hat das Geschlechtshormon Östrogen bzw. der ER, da Östrogen nicht nur bei Brustkrebs, sondern in den meisten Geweben unseres Körpers das Zellwachstum stimuliert. Bei Krebserkrankungen wie dem Brustkrebs möchte man das mit einer endokrinen (anti-hormonellen) Therapie verhindern.

Es ist daher wichtig, vor Therapiebeginn den Hormonrezeptor(HR)-Status der Brustkrebserkrankung durch eine entsprechende Analyse des Tumorgewebes zu analysieren. Dies geschieht mit der sog. Immunhistochemie in der Pathologie. Die Analyse des HR-Status ist eine Standarduntersuchung, um entscheiden zu können, ob eine endokrine (anti-hormonelle) Therapie durchgeführt werden kann.

Wann gilt eine Brustkrebserkrankung als Hormonrezeptor(HR)-positiv?

- Eine Brustkrebserkrankung gilt als HR-positiv, wenn auf den Tumorzellen Östrogenrezeptoren und/oder Progesteronrezeptoren (ER u/o PgR) nachweisbar sind. Die Anzahl dieser sog. positiven Tumorzellen korreliert mit der Prognose.
- Sind weder ER noch PgR nachweisbar, gilt die Brustkrebserkrankung als nicht hormonsensibel.
- Sind 1–10 % der Tumorzellen ER/PgR-positiv, gelten sie als fraglich hormonsensibel (auch ‚ER-low‘ genannt).
- Sind mehr als 10% der Tumorzellen ER/PgR-positiv, gilt der Brustkrebs als hormonsensibel.
- Ist nur der PgR nachweisbar und fehlt der ER gilt der Tumor trotzdem als HR-positiv. Eine nochmalige Bestimmung durch den Pathologen kann sinnvoll sein.

Das Wichtigste zur endokrinen (anti-hormonellen) Therapie

Endokrine Substanzen beim frühen Brustkrebs

Für die endokrine Behandlung von Patientinnen mit hormonsensiblen Brustkrebs stehen verschiedene Substanzen mit etwas unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Verfügung. Ihr Ziel ist das Gleiche, nämlich die Wachstumsstimulation durch die Hormonrezeptoren speziell den Östrogenrezeptor, zu verhindern:

- Das Anti-Östrogen Tamoxifen blockiert direkt den Östrogenrezeptor.
- Die Aromatasehemmer (AI: Aromataseinhibitor) verhindern die Produktion von Östrogen.
- Für Frauen vor den Wechseljahren (prämenopausale Frauen) gibt es die zusätzliche Möglichkeit, sog. GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Analoga einzusetzen, welche die Steuerung der Geschlechtshormone im Gehirn blockieren.

Die endokrine Behandlung vermindert zum einen das Risiko eines Rückfalls. Sie halbiert aber auch das Risiko, dass sich in der anderen (kontralateralen) Brust ebenfalls Brustkrebs entwickelt. Mit der Risikoreduktion geht eine erhöhte Heilungsrate – relativ um mehr als 30% – einher. Der absolute Vorteil ist vom individuellen Risiko abhängig. Interessanterweise hält die Wirkung der endokrinen Therapie bzw. der Therapieerfolg auch nach Beendigung derselben an. Dieser sog. ‚Carry-Over-Effekt‘ umfasst etwa 10 Jahre.

Therapiedauer

Wichtig für den Therapieerfolg ist, dass die endokrine Behandlung ausreichend lange und konsequent durchgeführt wird. Standard ist eine Therapiedauer von mindestens fünf Jahren. Eine Verkürzung der Behandlung vermindert die Heilungschancen. Dementsprechend ist bei Nebenwirkungen ein Wechsel der endokrinen Therapie besser als ein Abbruch.

Eine Verlängerung der endokrinen Therapie um weitere Jahre – insgesamt auf maximal 10 Jahre – kann bei erhöhtem/hohem Rückfallrisiko sinnvoll sein. Die Entscheidung für/gegen eine längere Therapiedauer muss vor dem Hintergrund der bishe-

rigen Verträglichkeit der endokrinen Behandlung gesehen und mit der Patientin besprochen werden.

Hinweis: Treten Nebenwirkungen auf, sollte die Behandlung nicht einfach beendet werden. Wichtig ist es, die behandelnden Ärzt*innen über die Beschwerden zu informieren und zu besprechen, wie sich diese behandeln oder abschwächen lassen. Auch der Wechsel auf ein anderes Präparat kann eine Option sein.

Bedeutung des Menopausenstatus für die endokrine Therapie

Als Menopause (Wechseljahre) bezeichnet man die Zeit nach der letzten natürlichen Regelblutung (Periode) einer Frau. Der Menopausenstatus gibt an, ob sich eine Frau vor, nach oder in den Wechseljahren befindet (Prä-, Post- oder Perimenopause).

- **Prämenopausale Frau:** Die Eierstöcke (Ovarien) produzieren noch weibliche Geschlechtshormone. Die Frau hat eine regelmäßige Regelblutung.
- **Postmenopausale Frau:** Die letzte Regelblutung liegt mehr als ein Jahr zurück.
- **Perimenopausale Situation:** Die Frau befindet sich in der Übergangsphase zwischen Prä- und Postmenopause.

Mit der Menopause endet die fruchtbare Zeit der Frau. Diese geht mit hormonellen Veränderungen einher, die Einfluss auf die endokrine Therapie bei Brustkrebs haben. Vor Beginn der endokrinen Behandlung muss daher immer der Menopausenstatus bekannt sein. Neben der Regelblutung (ja/nein) lässt sich dies durch Hormonanalysen im Blut klären. In der perimenopausalen Phase wird die Patientin wie eine prämenopausale Patientin behandelt, bis sicher ist, dass sie sich in der Postmenopause befindet.

Endokrine Therapie vor den Wechseljahren (sog. prämenopausale Patientin)

Standard ist die Behandlung über fünf Jahre

Das endokrine Standardmedikament für Patientinnen in der Prämenopause, die

ein niedriges Rückfallrisiko haben, ist das Antiöstrogen Tamoxifen, das über einen Zeitraum von fünf Jahren täglich als Tablette (oral) eingenommen wird (20 mg pro Tag). Besteht ein erhöhtes Rückfallrisiko kann es sinnvoll sein, statt Tamoxifen einen Aromatasehemmer (AI: Aromataseinhibitor) einzusetzen. Da prämenopausale Patientinnen noch aktive Eierstöcke haben, müssen sie den AI immer in Kombination mit einem zweiten Medikament, dem sog. GnRH-Agonisten oder GnRH-Analagon einnehmen, welches die Funktion der Eierstöcke unterdrückt. Die alleinige Behandlung mit einem AI ist bei prämenopausalen Patientinnen nicht wirksam.

Bei Tamoxifen ist es in der Regel nicht notwendig, die Funktion der Eierstöcke medikamentöse zu unterdrücken, da die Substanz einen etwas anderen Wirkmechanismus hat. Auch hier kann es bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko sinnvoll sein, zusätzlich die Eierstockfunktion zu unterdrücken.

Kann eine Patientin aufgrund von Gegenanzeigen, sog. Kontraindikationen, weder mit Tamoxifen noch einem Aromatasehemmer behandelt werden, ist auch die alleinige Ausschaltung der Eierstockfunktion (z. B. mit einem GnRH-Analagon) eine therapeutische Möglichkeit. Kontraindikationen sind Faktoren, zum Beispiel Begleiterkrankungen, welche den Einsatz eines Medikamentes aufgrund bestimmter Nebenwirkungen ausschließen.

Über die Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie muss die Patientin ausführlich informiert werden (siehe nachstehend; siehe auch Kapitel 14).

Erweiterte adjuvante antihormonelle Therapie (= EAT) über fünf Jahre hinaus

Besteht ein erhöhtes Rückfallrisiko kann es sinnvoll sein, bei den prämenopausalen Patientinnen eine über die fünf Jahre hinausgehende endokrine Therapie durchzuführen. Bei dieser sog. erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie (EAT) erhält die Patientin über weitere fünf Jahre eine endokrine Therapie. Ein erhöhtes Rückfallrisiko haben zum Beispiel Patientinnen, bei denen zusätzlich zum Tumor in der Brust auch Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle nachgewiesen wurden.

Welche EAT kommt in Frage?

- Hat die Patientin in den ersten fünf Jahren Tamoxifen erhalten und die Behandlung gut vertragen, kann diese für weitere fünf Jahre fortgeführt werden, so dass die Patientin insgesamt 10 Jahre endokrin mit Tamoxifen behandelt wird.
- Wurde die bei Therapiebeginn prämenopausale Patientin unter der Tamoxifen-Therapie in den ersten fünf Jahren postmenopausal, kann sie als EAT auch einen AI erhalten. Der AI sollte mindestens 2,5 Jahre und maximal fünf Jahre gegeben werden. Die Therapiedauer hängt unter anderem von der Therapieverträglichkeit ab.
- Auch Patientinnen, die in den ersten fünf Jahren zusätzlich zu Tamoxifen oder dem AI eine medikamentöse Behandlung zur Ausschaltung der Eierstockfunktion (GnRH-Analagon bzw. -Agonist) erhalten haben, können bei guter Verträglichkeit weitere fünf Jahre Tamoxifen oder – so sie postmenopausal geworden sind – einen Aromatasehemmer erhalten.

Endokrine Therapie nach den Wechseljahren (sog. postmenopausale Patientin)

Auch für die postmenopausale Patientin beträgt die endokrine Therapiedauer in der Regel fünf Jahre. Als endokrine Standardmedikamente gelten die Aromatasehemmer, die in Abhängigkeit vom Rückfallrisiko der jeweiligen Patientin entweder als Monotherapie oder in einem kombinierten Therapieschema, sog. Sequenztherapie, mit Tamoxifen eingesetzt werden. Die alleinige Tamoxifen-Therapie kann im Einzelfall eine wichtige Therapieoption sein:

- Der Einsatz eines Aromatasehemmers über die gesamten fünf Jahre ist insbesondere bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko eine bevorzugte, effektive Therapie.
- Die Sequenztherapie mit Tamoxifen (20 mg) über 2-3 Jahre und danach Wechsel zu einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) für weitere 2-3 Jahre ist bei niedrigem und mittlerem Rückfallrisiko eine häufig eingesetzte Therapie.

- Das gilt auch für die ‚umgekehrte Sequenz‘ (Reihenfolge): Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer über 2–3 Jahre mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen (20 mg) für 2–3 Jahre.
- Der alleinige Einsatz von Tamoxifen über fünf Jahre war lange Zeit Standardtherapie. In neuen Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass die 5-jährige Tamoxifen-Gabe sowohl der 5-jährigen AI-Gabe als auch den beiden Sequenztherapien hinsichtlich der Wirksamkeit unterlegen ist. Sie hat heute noch einen wichtigen Stellenwert, wenn eine Behandlung mit einem AI nicht in Frage kommt, zum Beispiel wegen Nebenwirkungen. Zudem ist sie aufgrund der insgesamt guten Verträglichkeit eine Therapie, die z. B. bevorzugt bei älteren Patientinnen, bei kritischen Begleiterkrankungen oder auch bei niedrigem Rückfallrisiko eingesetzt wird.

Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (= EAT) in der Postmenopause

Auch für postmenopausale Patientinnen ist eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) über die 5-jährige endokrine Standardtherapie hinaus eine Empfehlung bei hohem Rückfallrisiko. Das Rückfallrisiko definiert sich anhand der Tumorbiologie bzw. den Eigenschaften der Brustkrebserkrankung, die sich daraus ergeben sowie dem Erkrankungsstadium, das sich aus der Ausdehnung der Brustkrebserkrankung ergibt. Voraussetzung für eine EAT ist zudem, dass die endokrine Therapie bis dato von der Patientin gut vertragen wurde.

Welche EAT kommt in Frage?

- Im Rahmen der EAT können Tamoxifen oder Aromatasehemmer (AI) eingesetzt werden. Die Dauer der EAT beträgt jeweils bis zu 5 Jahre.
- Hat die Patientin in den ersten fünf Jahren eine alleinige endokrine Behandlung mit einem AI erhalten (empfohlen bei hohem Rückfallrisiko), ist die Datenlage derzeit unklar, ob der AI im Rahmen der EAT über mehr als fünf weitere Jahre eingesetzt werden sollte. Dies muss in Abhängigkeit vom individuellen Rückfallrisiko und der bisherigen Verträglichkeit der AI-Therapie entschieden werden.

Hinweis: Unter kontinuierlicher EAT mit einem AI kann eine Therapiepause bis zu 3 Monaten erfolgen (z. B. bei Nebenwirkungen), ohne dass dies den Therapieerfolg nachteilig beeinflusst.

Ob eine EAT sinnvoll ist und in welcher Form sollte im individuellen Gespräch zwischen Patientin und ihrem Ärzteteam geklärt werden.

Mögliche Nebenwirkungen unter endokriner Therapie

Das Nebenwirkungsprofil von Tamoxifen und den Aromatasehemmern unterscheidet sich und kann wichtig bei der Therapieentscheidung sein. Es sollte daher mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt besprochen werden. Nicht jede (theoretisch) mögliche Nebenwirkung tritt bei jeder Patientin auf.

Folgende Nebenwirkungen sind unter Tamoxifen bzw. einem AI möglich:

TAMOXIFEN

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

AROMATASEHEMMER

- Wechseljahresbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Scheidentrockenheit, Gliederschmerzen, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme), – Gelenk- und Muskelschmerzen,
- verstärkter Knochenschwund (Osteopenie oder Osteoporose; erhöhtes Risiko für einen Knochenbruch
- Ausdünnen der Haare, vermehrter Haarausfall

Hinweis: Vor und während der Therapie mit einem Aromatasehemmer wird Mes-

sung der Knochendichte (alle 1–2 Jahre) durch eine radiologische Untersuchung (z. B. DXA-Scan) empfohlen. Sinkt die Knochendichte deutlich ab, werden spezielle Medikamente eingesetzt, um die Knochendichte zu erhalten bzw. wieder zu steigern (siehe Kapitel 20).

Knochenschutz unter endokriner Therapie (sog. Osteoprotektion)

Unter endokriner Therapie kann es zu einem Verlust der Knochendichte kommen, die mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche einhergeht. Bisphosphonate oder Denosumab sind sog. anti-resorptive Medikamente, die den Knochen schützen, indem sie den Knochenabbau reduzieren. Unter endokriner Therapie ist es daher wichtig, den Knochenstoffwechsel bzw. die Knochendichte regelmäßig zu kontrollieren und ggfs. ergänzend ein den Knochen schützendes Medikament einzusetzen. Das Bisphosphonat Zoledronsäure kann nicht nur Brüche der Wirbelkörper reduzieren, sondern bietet auch einen Überlebensvorteil. Das Medikament Denosumab reduziert das Risiko von Knochenbrüchen bei Patientinnen, die eine endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer, erhalten um 50 %. Eine anti-resorptive Therapie wird für alle postmenopausalen Frauen empfohlen. Es ist wichtig zu beachten, dass alle Frauen, bei denen im Rahmen der Brustkrebs-Behandlung die Funktion der Eierstöcke medikamentös ausgeschaltet wird (Gabe von sog. GnRH-Analoga) unabhängig vom Alter als ‚postmenopausal‘ gelten.

Adjuvante und post-neoadjuvante endokrin-basierte Therapie

Für Patientinnen mit hormonsensiblen Brustkrebs gibt es mit den sog. CDK4/6-Inhibitoren und den PARP-Inhibitoren (Inhibitor = Hemmer) zwei neue Medikamentengruppen, die den Therapieerfolg weiter verbessern können. Diese neuen Medikamente waren zunächst nur für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zugelassen, sind jetzt aber auch für bestimmte Gruppen von Patientinnen mit frühem hormonsensiblen Brustkrebs eine neue Therapiemöglichkeit. Sie sind unabhängig vom Menopausenstatus einsetzbar.

Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren

CDK4/6-Inhibitoren werden in Kombination mit einer endokrinen Therapie eingesetzt. Derzeit sind zwei CDK4/6-Inhibitoren beim frühen hormonsensiblen Brustkrebs zugelassen (Abemaciclib und Ribociclib). Diese sog. endokrin-basierte Therapie ist eine Therapiemöglichkeit für Patientinnen mit hohem bzw. erhöhtem Rezidivrisiko. Wann ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt und Abemaciclib oder Ribociclib ergänzend zur endokrinen Therapie (+ GnRHa bei prämenopausalen Frauen) eingesetzt werden können, orientiert sich an den beiden Zulassungsstudien.

Endokrin-basierte Therapie mit Abemaciclib: Option für Patientinnen, bei denen in mindestens vier Lymphknoten der Achselhöhle Tumorzellen nachgewiesen wurden. Bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten der Achselhöhle kann Abemaciclib ergänzend eingesetzt werden, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, zum Beispiel ein großer Tumor in der Brust ($\geq 5\text{cm}$), ein schlechter Differenzierungsgrad (Grading 3) oder eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit der Erkrankung, entsprechend einem Ki67-Wert $\geq 20\%$. Abemaciclib wird über zwei Jahre zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzt.

Endokrin-basierte Therapie mit Ribociclib: Die Zulassung umfasst zusätzlich zu den Patientinnen mit befallenen Lymphknoten der Achselhöhle auch Patientinnen ohne Tumornachweis in den Lymphknoten der Achselhöhle. Voraussetzung ist, dass entweder ein G3-Tumor vorliegt (Grading 3; schlechter Differenzierungsgrad) oder ein G2-Tumor plus eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert $\geq 20\%$) und in der Genexpressionsanalyse ein hohes Risiko bestätigt wurde. Ribociclib wird über drei Jahre zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzt.

Einsatz von PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitoren werden bei Patientinnen mit frühem hormonsensiblen Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben (erhöhtes Rückfallrisiko) und bei denen eine Keimbahnmutation (= vererbte Mutation) in den Brustkrebs-Genen *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen ist (siehe Kapitel 2). Zugelassen ist der PARP-Inhibitor Olaparib. Entsprechend der Zulassungsstudie wird die einjährige Therapie mit Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie empfohlen. Um Ola-

parib einsetzen zu können, ist es wichtig, vor der Therapieentscheidung eine Keimbahntestung auf eine *BRCA1/2*-Mutation durchzuführen.

Wirkmechanismus der CDK4/6- und der PARP-Inhibitoren

CDK4/6-Inhibitor steht für Blockade der Zyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (cyclin-dependent kinase 4/6). Dabei handelt es sich um Enzyme, die im Zusammenspiel mit Cyclin D1 die Zellteilung anregen. Insbesondere das Wachstum der hormonsensitiven (sog. Hormonrezeptor-positive, HR+) Brustkrebszellen ist häufig von diesen Enzymen abhängig.

PARP-Inhibitoren hemmen das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase, das an der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt ist. Durch Hemmung dieser Enzyme wird die DNA-Reparatur von Tumorzellen mit *BRCA1/2*-Mutation verhindert, wodurch die Tumorzellen absterben.

11 -HER2-positiver Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapie

Beim HER2-positiven (HER2+) Brustkrebs erhalten die Patientinnen als erste Behandlung in der Regel eine medikamentöse Therapie. Erst danach wird der Tumor operativ entfernt. Diese neoadjuvante oder auch präoperative (d. h. vor der Operation durchgeführt) medikamentöse Behandlung besteht aus einer Chemotherapie, die mit einer sog. anti-HER2-gerichteten Antikörper-Therapie kombiniert wird. Die anti-HER2-gerichtete Antikörper-Therapie richtet sich gezielt gegen den HER2-Rezeptor auf den HER2-positiven (HER2+) Tumorzellen und zerstört diese.

Das neoadjuvante Vorgehen/Konzept hat den Vorteil, dass der Behandler (Ärztin/Arzt) sehen kann, ob sich der Tumor unter der medikamentösen Behandlung verkleinert, also auf die Therapie anspricht. Vom Ansprechen oder Nichtansprechen bzw. von der Qualität oder dem Ausmaß des Ansprechens kann die medikamentöse Weiterbehandlung nach der Operation für jede Patientin individuell festgelegt werden. Hat der Tumor beispielsweise nicht gut auf die neoadjuvante medikamentöse Therapie angesprochen, wird die medikamentöse Behandlung nach der Operation gewechselt. Da diese sog. post-neoadjuvante medikamentöse Therapie individuell an das vorherige Therapieansprechen angepasst wird, hat sie einen positiven Einfluss auf die Heilungsrate.

Patientinnen mit einem sehr kleinen Tumor in der Brust, der sich in der Regel operativ sicher und komplett entfernen lässt, können auch zuerst operiert werden und erhalten die medikamentöse Behandlung erst nach der operativen Entfernung des Tumors. Hier spricht man von einer adjuvanten (unterstützenden; lat.: adjuvare = unterstützen) medikamentösen Behandlung. Es handelt sich dabei in der Regel um eine vorbeugende Behandlung, um möglicherweise im Körper noch vorhandene, kleinste - in der Bildgebung nicht sichtbare - Tumorzellen zu zerstören. Diese

könnten Ausgangspunkt für einen Rückfall oder eine Metastasierung (Streuung der Tumorzellen in andere Körperorgane) sein.

Dieses Ziel - Zerstörung möglicherweise noch vorhandener kleinster Tumorzellen - verfolgt auch die post-neoadjuvante medikamentöse Therapie. Sie unterscheidet sich diesbezüglich nur insofern von der adjuvanten Behandlung als die Patientinnen bereits vor der Operation eine medikamentöse Therapie hatten und die Behandlung ggf. angepasst werden kann (s.o.). Ist noch Resttumor vorhanden, wird die medikamentöse Therapie nach der Operation umgestellt/gewechselt.

Welche (neo)adjuvante Chemotherapie (\pm anti-HER2-gerichtete Antikörpertherapie) kommt in Frage?

Die beim HER2+ Brustkrebs eingesetzten Chemotherapien sind in der Regel Kombinationstherapien mit Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen wie Taxane, Anthrazykline und/oder Alkylanzien, die sich in ihrer Wirksamkeit ergänzen. Anthrazykline sind sehr wirksame Medikamente, können aber zu einer Herzschädigung führen. Aus diesem Grund wurden auch Kombinationstherapien ohne Anthrazykline entwickelt. Ob der Einsatz eines Anthrazyklins sinnvoll bzw. notwendig ist, muss im Einzelfall entschieden werden unter Abwägung von Nutzen und Risiko.

Zusätzlich stehen verschiedene anti-HER2-gerichtete Antikörper-Therapien zur Verfügung, die mit der Chemotherapie kombiniert und unter anderem in Abhängigkeit vom Rückfallrisiko eingesetzt werden. Bei hohem Rückfallrisiko bzw. im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes wird der Einsatz einer zweifachen (dualen) Antikörpertherapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab empfohlen. Diese Antikörper können als Infusion oder subkutan (unter die Haut gespritzt) gegeben werden. Sie ergänzen sich in ihrer Wirksamkeit.

- **Trastuzumab** ist ein Antikörper, der sich gegen ein Eiweiß auf der Zelloberfläche, den HER2-Rezeptor (menschlicher Wachstumsfaktor-Rezeptor, englisch: human epidermal growth factor receptor) richtet. Bei Brustkrebs ist die Anzahl dieser HER2-Rezeptoren unterschiedlich stark erhöht. Beim HER2+ Brustkrebs

liegt eine hohe Anzahl an Tumorzellen vor, die den HER2-Rezeptor exprimieren. Der Antikörper Trastuzumab erkennt die HER2-tragenden Tumorzellen und macht sie für das Immunsystem kenntlich, um sie zu zerstören. Dies ist wichtig, weil aufgrund der erhöhten Anzahl der HER2-Rezeptoren die körpereigenen Immunzellen die Tumorzellen nicht als fremd erkennen und daher nicht vernichten können. Diese sog. Antikörper-vermittelte Zytotoxizität wird durch eine Chemotherapie verstärkt.

- **Pertuzumab** ist ein neuerer Antikörper, der wie Trastuzumab gegen den HER2-Rezeptor gerichtet ist, aber einen anderen Ansatzpunkt am HER2-Rezeptor hat. Da sich beide Ansatzpunkte ergänzen, wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt. Die sog. duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab plus Pertuzumab wird beim frühen HER2-positiven Brustkrebs insbesondere bei Patientinnen mit Nachweis von Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle empfohlen, die ein erhöhtes Rückfallrisiko haben

Post-neoadjuvante Therapie (nach neoadjuvanter Therapie und Operation)

- Konnte die neoadjuvante medikamentöse Behandlung nicht alle Tumorzellen zerstören, so dass noch ein Tumorrest nachweisbar ist, besteht ein erhöhtes Rückfallrisiko. Für die post-neoadjuvante Therapie wird die medikamentöse Behandlung gewechselt mit dem Ziel, dass der Tumor auf diese Therapie besser anspricht. Standardtherapie für diese Situation ist beim HER2+ Brustkrebs das Anti-Körper-Wirkstoff-Konjugat (ADC: antibody drug conjugate) Trastuzumab Emtansin (T-DM1). ADCs sind moderne (innovative) und sehr wirksame Medikamente, die aus einem Antikörper (hier: anti-HER2-gerichteter Antikörper) bestehen, an den eine wirksame Chemotherapie gekoppelt ist. Der Antikörper transportiert die Chemotherapie direkt zu den Tumorzellen. Dort wird die Chemotherapie freigesetzt, so dass sie die Tumorzellen gezielt bekämpfen kann. T-DM1 wird als Infusion verabreicht.
- Bei hohem Rückfallrisiko und nach Trastuzumab-Vorbehandlung ist für Pa-

tientinnen mit einem HER2+ und hormonabhängigen Brustkrebs (ER+) auch die 1-jährige Behandlung mit Neratinib eine Option. Neratinib wird als Tablette eingenommen.

Adjuvante anti-HER2-gerichtete Antikörpertherapie

Die anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab hat sich auch für Patientinnen, die zunächst operiert werden und nach der Operation die erste medikamentöse Behandlung erhalten, als wirksame zielgerichtete Standardtherapie etabliert. Die duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab wird insbesondere bei erhöhtem Risiko empfohlen, zum Beispiel für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle.

Darüber hinaus können weitere zielgerichtete Medikamente zum Einsatz kommen, die sich gegen andere spezielle Zielstrukturen richten, die sich auf der Oberfläche der Tumorzellen befinden können. Auch hier geht es darum, diese Tumorzellen gezielt aufzuspüren und zu bekämpfen.

- **Neratinib:** Der Tyrosinkinasehemmer Neratinib ist eine Option für Patientinnen mit HER2+/HR+ frühen Brustkrebses und hohem Rückfallrisiko, die bereits ein Jahr mit Trastuzumab behandelt wurden. Eine relevante Nebenwirkung von Neratinib sind allerdings häufige Durchfälle.
- **Biosimilars:** Mittlerweile sind mehrere Nachahmer-Medikamente, sog. Biosimilars von Trastuzumab (=Originalpräparat) verfügbar. Biosimilars sind wie das Originalpräparat biotechnologisch hergestellte Antikörper, welche vor ihrer Zulassung einem strengen Entwicklungs- und Zulassungsverfahren unterzogen werden. Sie sind ähnlich wirksam und haben auch ähnliche Nebenwirkungen wie das Originalpräparat. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welches Medikament bei Ihnen eingesetzt wird.

Hinweise zur anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab ± Pertuzumab

- Patientinnen mit einem HER2+ frühen Brustkrebs profitieren ab einer Tumorgröße von 0,5–1 cm von Trastuzumab +/- Pertuzumab.
Wird die medikamentöse Therapie vor der Operation gegeben, wird Trastuzumab +/- Pertuzumab zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt und nach der Operation über insgesamt ein Jahr verabreicht. Ausnahmen sind im Einzelfall möglich (siehe nachstehend). Die Gabe von Trastuzumab +/- Pertuzumab erfolgt alle drei Wochen – entweder als Infusion oder subkutan (Spritze unter die Haut).
- In Abhängigkeit von der eingesetzten Chemotherapie kann es sein, dass Trastuzumab +/- Pertuzumab nicht gleichzeitig zur Chemotherapie, sondern versetzt verabreicht wird. Letzteres wird empfohlen, wenn die Chemotherapie ein Anthrazyklin enthält. Trastuzumab +/- Pertuzumab sollte dann erst nach Ende der Anthrazyklin-Gabe gegeben werden. Die gleichzeitige Gabe mit einem Anthrazyklin erhöht das Risiko für Herzprobleme. Anthrazykline können Herzprobleme verursachen, die durch Trastuzumab +/- Pertuzumab verstärkt werden können. Nur in Ausnahmefällen sollten Anthrazykline und Trastuzumab gleichzeitig eingesetzt werden.
- Erhält die Patientin zusätzlich eine Strahlentherapie, kann Trastuzumab +/- Pertuzumab ohne Probleme parallel eingesetzt.
- Trastuzumab +/- Pertuzumab sollte nach Möglichkeit zusammen mit einer Chemotherapie eingesetzt werden. Die alleinige adjuvante Antikörpertherapie ohne Chemotherapie ist nicht ausreichend untersucht, um einen guten Effekt zu sichern.
- Die Herzfunktion der Patientinnen sollte regelmäßig (alle 3 Monate) mittels Ultraschall am Herz (Echokardiographie) vor und während der Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab untersucht werden, da eine vorübergehende Herzmuskelschwäche eintreten kann. Die Überwachung der Herzfunktion sollte nach der Behandlung fortgeführt werden

- Die Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab sollte vorzugsweise neoadjuvant erfolgen, um bei ungenügendem Therapieansprechen (Tumorrest bei der Operation nachweisbar) die medikamentöse Behandlung nach dem operativen Eingriff mit einem anderen Medikament, vorzugsweise T-DM1 (s. o.), fortzuführen und auf ein Jahr zu komplettieren.

12 - Triple-negativer Brustkrebs im frühen Stadium: Medikamentöse Therapie

Was ist ein triple-negativer Brustkrebs?

Als ‚triple-negativ‘ werden Tumore bezeichnet, die keine Hormonrezeptoren (Hormonrezeptor-negativ [HR-]) und keine Überexpression an HER2-Rezeptoren (HER2-negativ [HER2-]) aufweisen. Etwa 10-15% aller Brustkrebserkrankungen sind ‚triple-negativ‘. Häufig wird hierfür die Abkürzung TNBC (engl.: triple-negative breast cancer) verwendet.

Patientinnen mit TNBC sind durchschnittlich jünger als Patientinnen mit anderen Brustkrebs-Subtypen. Pathogene Varianten (PV) der Brustkrebs-Gene *BRCA1/2* in der Keimbahn (g*BRCA1/2*; engl.: germline = Keimbahn) kommen bei Patientinnen mit TNBC häufiger vor als bei anderen Patientinnen. Je jünger eine Patientin ist, desto häufiger muss mit einer PV in der Keimbahn (sog. Keimbahnmutation) gerechnet werden.

Wie wird triple-negativer Brustkrebs behandelt?

Mit Ausnahme sehr kleiner Tumore (T1a N0) wird beim frühen TNBC in der Regel eine Chemotherapie empfohlen. Diese besteht aus verschiedenen Medikamenten und kann neoadjuvant (vor der Operation) oder adjuvant (nach der Operation) durchgeführt werden. In der Regel wird die neoadjuvante Therapie empfohlen. Carboplatin-haltige Chemotherapien zeigen beim TNBC ein besonders gutes Ansprechen in der neoadjuvanten Therapiesituation und werden deswegen bevorzugt eingesetzt.

Eine neue Therapiemöglichkeit bietet Patientinnen mit TNBC die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab, der neoadjuvant in

Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt wird und die Chance auf ein Therapieansprechen deutlich erhöht. Die neoadjuvante Kombination aus Chemotherapie und Pembrolizumab wird ab einer Tumorgöße von 2 cm und/oder bei befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle empfohlen.

Post-neoadjuvante Behandlung

Sind nach neoadjuvanter medikamentöser Therapie noch Tumorzellen in der Brust oder in den Lymphknoten der Achselhöhle nachweisbar (sog. non-pCR; keine pathologische Komplettremission), kann eine weitere angepasste medikamentöse Behandlung sinnvoll und notwendig sein (sog. post-neoadjuvante Therapie).

- Patientinnen mit TNBC, die neoadjuvant zusätzlich zur Chemotherapie den Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Immuntherapie) erhalten haben, werden - unabhängig vom Therapieansprechen - nach der Operation mit Pembrolizumab weiterbehandelt. Die Pembrolizumab-Therapie sollte auf insgesamt 1 Jahr komplettiert werden.
- Eine weitere Therapiemöglichkeit für Patientinnen mit frühem TNBC, die neoadjuvant kein Pembrolizumab erhalten haben, stellt post-neoadjuvant die Behandlung mit 6–8 Zyklen Capecitabin dar. Capecitabin ist eine Chemotherapie und wird als Tablette eingenommen.

Adjuvante Behandlung

Bei Patientinnen mit einem kleinen TNBC ohne Lymphknotenbefall in der Achselhöhle wird der Tumor meist sofort operativ entfernt. Die Operation ist der erste Behandlungsschritt, weil davon auszugehen ist, dass sich der Tumor komplett operativ entfernen lässt. Je nach feingeweblicher Untersuchung (Tumorgöße und Lymphknotenstatus) kann im Anschluss an die Operation eine adjuvante (postoperative) Chemotherapie nachfolgen. Bei Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in den BRCA1/2-Genen sollte sich nach der Chemotherapie eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib für 1 Jahr anschließen, wenn bei Dia-

gnose die Tumorgöße mindestens 2 cm betrug oder befallene Lymphknoten in der Achselhöhle vorlagen. Eine postoperative Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist für initial operierte Patientinnen keine Option. Der postoperative Einsatz von Pembrolizumab setzt voraus, dass die Patientinnen Pembrolizumab bereits präoperativ, also neoadjuvant zusammen mit einer Chemotherapie erhalten haben.

13 - Strahlentherapie (Radiotherapie)

Die Strahlentherapie ist neben der Operation und der medikamentösen Behandlung (Chemotherapie, antihormonelle [endokrine] Therapie, Antikörpertherapie) eine der Grundsäulen der Therapie von Krebserkrankungen. Die Bestrahlungsbehandlung wird im medizinischen Sprachgebrauch als Radiotherapie bezeichnet.

Für viele Patientinnen mit Brustkrebs wird eine Bestrahlung nach erfolgter Brustoperation zur Senkung des Rückfallrisikos empfohlen. Auch dann, wenn die Brustkrebserkrankung bereits Tumorzellen in andere Organe des Körpers gestreut hat (sog. Metastasierung) kann eine Bestrahlung sinnvoll sein. In diesem Fall dient sie meist der Linderung von Beschwerden.

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

Die Strahlentherapie lässt sich heutzutage gezielt und unter optimaler Schonung von gesundem Gewebe einsetzen. Die Wirkung der Bestrahlung in der Tumorbehandlung beruht darauf, dass sie Schäden in der Erbsubstanz der Tumorzellen verursacht. Das führt dazu, dass die Tumorzellen die Fähigkeit verlieren, sich weiter zu teilen und auszubreiten. Tumorzellen haben im Vergleich zu gesunden Zellen den Nachteil, dass sie die Schäden in der Erbsubstanz weniger gut reparieren können. Daher sterben die Tumorzellen in der Folge ab. Die Gesamt-Strahlendosis, welche die Patientin erhalten soll, wird typischerweise auf die fünf Wochentage (Montag bis Freitag, 5 x pro Woche) verteilt. Die Aufteilung der Strahlendosis auf mehrere Behandlungssitzungen wird als Fraktionierung bezeichnet.

Wann wird eine Bestrahlungsbehandlung durchgeführt?

- Frühe Brustkrebserkrankung: Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung im frühen Stadium (keine Metastasen nachweisbar) erhalten eine auf Heilung aus-

gerichtete Behandlung (sog. kurative Therapie). In dieser kurativen Situation unterstützt die Strahlentherapie das Ergebnis einer vorangegangenen Tumoroperation (sog. adjuvante [unterstützende] Strahlentherapie). Sie trägt somit zur Heilung der Brustkrebserkrankung durch die Vernichtung möglicherweise noch im Operationsgebiet verbliebener Tumorzellen bei.

- Fortgeschrittene Brustkrebserkrankung: Ist eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr erreichbar, besteht eine sog. palliative Therapiesituation. Dies ist der Fall, wenn sich die Brustkrebserkrankungen in andere Organe des Körpers ausgebreitet und dort Tochtergeschwülste (Metastasen) gebildet hat. Die örtliche Bestrahlungsbehandlung kann krankheitsbedingte Beschwerden als Folge der Metastasierung nicht nur wirksam lindern (z. B. Schmerzen bei Knochenmetastasen, Funktionsausfälle bei Hirnmetastasen), sondern auch Komplikationen durch die Metastasen (z. B. Knochenbrüchen) vorbeugen.

Adjuvante (unterstützende) Strahlentherapie der frühen Brustkrebserkrankung

Für den unterstützenden (adjuvanten) Einsatz der Strahlentherapie in der Behandlung der frühen Brustkrebserkrankung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die sich unter anderem am Rückfallrisiko orientieren, aber auch danach ausrichten, ob die Patientin brusterhaltend operiert wurde oder ob die Brust komplett entfernt wurde.

Bestrahlung der gesamten Brust nach brusterhaltender Operation (BEO-Konzept)

Standardmäßig soll nach einer brusterhaltenden Operation eine Bestrahlung der gesamten Brust erfolgen (sog. Ganzbrustbestrahlung). Diese soll in 15–16 Behandlungssitzungen (Fraktionen) über 3–5 Wochen erfolgen (sog. moderate Hypofraktionierung). Eine stark verkürzte Bestrahlung der ganzen Brust in 5 Sitzungen über eine oder 5 Wochen (sog. Ultra-Hypofraktionierung) ist aktuell

kein Standard, kann aber in Einzelfällen erwogen werden. Eine Behandlung mit 25-28 Bestrahlungssitzungen, die über 5-6 Wochen durchgeführt wird (sog. konventionelle Fraktionierung) wird nur noch selten durchgeführt.

Bei hohem Rückfallrisiko (insbesondere bei jüngeren Patientinnen, einem G3-Tumor [schlechter Differenzierungsgrad], einer Tumorgöße > 2 cm oder bei aggressiverer Tumorbilogie, wie zum Beispiel einem triple-negativen bzw. einem HER2-positiven Brustkrebs), sollte eine zusätzliche Dosiserhöhung im Bereich des Tumorbetts (sog. Boost-Bestrahlung) erfolgen.

Die Boost-Bestrahlung umfasst in der Regel in 5-8 Behandlungssitzungen und wird nach Abschluss der Ganzbrustbestrahlung durchgeführt. Alternativ kann sie auch parallel zur Bestrahlung der gesamten Brust erfolgen, ohne die Gesamtbehandlungszeit zu verlängern (sog. simultan integrierter Boost).

Alternativen zur Boost-Bestrahlung, die von außen erfolgt, sind die Brachytherapie (Bestrahlung über dünne Katheter, die in die Brust eingelegt werden und über die eine radioaktive Quelle eingeführt wird) oder eine intraoperative Bestrahlung.

Bei älteren Patientinnen mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren und einem kleinen, wenig aggressiven hormonsensiblen Tumor ohne Lymphknotenbefall in der Achselhöhle haben nach brusterhaltender Operation (BEO) möglicherweise einen geringeren Nutzen von der Strahlentherapie.

Nutzen und Risiko der Strahlentherapie müssen hier besonders gut abgewogen werden. Ist sichergestellt, dass die Patientin eine adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer) einnimmt, kann im Einzelfall unter Inkaufnahme eines etwas erhöhten lokalen Rückfallrisikos auf die Bestrahlung der Brust verzichtet werden.

Bestrahlung des Tumorbetts nach brusterhaltender Operation bei niedrigem Rückfallrisiko (sog. Teilbrustbestrahlung)

Bei der Teilbrustbestrahlung (= partial breast irradiation) wird nur der Teil der Brust bestrahlt, in dem der Tumor saß. Dies ist aber nur in ganz bestimmten Situationen zu empfehlen. Infrage kommen Patientinnen über 50 Jahre mit einem kleinen, wenig aggressiven Tumor ohne Lymphknotenbefall in der Achselhöhle (HR+ HER2- Brustkrebserkrankung, Tumor < 3 cm, Tumor operativ komplett entfernt [sog. R0-Situation], kein Lymphgefäßbefall, keine BRCA1/2-Mutation).

Für die Teilbrustbestrahlung stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Hierzu zählen die Brachytherapie (siehe obiger Absatz) und eine Teilbrustbestrahlung von außen durch die Haut (sog. perkutane Bestrahlung). Auch eine einmalige Bestrahlung während der operativen Entfernung des Brusttumors (sog. intraoperative Bestrahlung) ist möglich, wird aber derzeit aufgrund des etwas erhöhten Rückfallrisikos nicht als Methode der ersten Wahl empfohlen. Wegen der Verkleinerung der Bestrahlungsfelder ist in der Regel eine Verkürzung der Behandlung möglich. Die Anzahl und Häufigkeit der Bestrahlungssitzungen sind von der gewählten Technik abhängig.

Strahlentherapie nach Mastektomie (Entfernung der Brustdrüse) (sog. Postmastektomie-Radiotherapie [PMRT])

Wurde die Brust operativ komplett entfernt, wird eine unterstützende (adjuvante) Bestrahlung der Brustwand nur bei Nachweis von Risikofaktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko vorgenommen.

Eine adjuvante Strahlentherapie der Brustwand wird daher in folgenden Situationen empfohlen:

- bei einer Tumorgröße von über 5 cm (pT3)*, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren vorliegen
- bei Tumoren mit Befall der Haut und/oder der Brustwand (pT4)*

- wenn nach der Operation noch Tumorreste vorhanden sind, die durch eine erneute Operation nicht beseitigt werden können (R1/2-Status)*,
- wenn 1–3 befallene Lymphknoten in der Achselhöhle nachgewiesen wurden und weitere Risikofaktoren vorliegen
- bei Nachweis von 4 und mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle (unabhängig von sonstigen Risikofaktoren),
- im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes: bei erheblicher Tumorausdehnung (v.a. Lymphknotenbefall in der Achselhöhle) vor Beginn der neoadjuvanten (präoperativen) medikamentösen Therapie, abhängig vom Ergebnis der Chemo- und operativen Therapie.

Die adjuvante Bestrahlung der Brustwand soll mit einer moderaten Hypofraktionierung über 3 Wochen erfolgen (siehe oben), die auch nach erfolgter Brustrekonstruktion (Wiederaufbau der Brust; siehe Kapitel 9) eingesetzt werden kann. Alternativ kann eine konventionelle Fraktionierung über 5–6 Wochen angewendet werden. Die Ultra-Hypofraktionierung (nur 1 Woche Therapie) ist derzeit kein Standard, kann aber in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen.

* siehe Kapitel ‚Tumorklassifikation‘, Seite 198

Bestrahlung der Lymphknoten in der Achselhöhle

Bei Nachweis von Tumorzellen (Metastasen) in den Lymphknoten der Achselhöhle (sog. axillärer Lymphknotenbefall) wird eine Bestrahlung bei Metastasen > 2 mm (Nachweis sog. Makrometastasen) empfohlen. Zu beachten ist, dass bei Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation bzw. der Brustwand nach Mastektomie aus technischen Gründen immer ein Teil der Lymphknoten in der Achselhöhle mitbestrahlt wird. Eine darüber hinaus gehende Bestrahlung der axillären Lymphknoten ist nur notwendig, wenn das Risiko hoch ist, dass nach dem operativen Eingriff und ggf. nach neoadjuvanter Chemotherapie noch Tumorzellen in den Lymphknoten vorhanden sind. Die Entscheidung wird interdisziplinär im Tumorboard festgelegt.

Bestrahlung der benachbarten Lymphabflusswege

- Der Lymphabfluss im Bereich der Achselhöhle setzt sich entlang der Blutgefäße unterhalb des Schlüsselbeins fort und mündet oberhalb des Schlüsselbeins in den oberen Venenwinkel. Insbesondere bei Tumoren, die hinter der Brustwarze oder in der inneren Brusthälfte liegen, kann die Lymphflüssigkeit auch entlang des Brustbeins abfließen
- Die Empfehlung zur Mitbestrahlung der örtlichen Lymphabflusswege ist vom individuellen Rückfallrisiko abhängig. Bei niedrigem Rückfallrisiko besteht keine Notwendigkeit einer zusätzlichen Strahlentherapie. Bei mittlerem oder hohem Risiko sind die Anzahl der befallenen Lymphknoten, Tumorsitz und Tumorgroße sowie der Hormonrezeptorstatus, speziell der Östrogenrezeptorstatus, maßgeblich (siehe unten).
- Ist eine Bestrahlung der Lymphabflusswege neben dem Brustbein notwendig, sollte diese nicht parallel zur dualen Antikörpertherapie mit Trastuzumab/Per-tuzumab oder bei klinisch relevanten Begleiterkrankungen im Bereich des Herzens erfolgen.
- Für die Bestrahlung der Lymphabflusswege wird die moderate Hypofraktionierung über 3 Wochen empfohlen. Alternativ kann die konventionelle Fraktionierung über 5-6 Wochen zum Einsatz kommen. Die Ultra-Hypofraktionierung in 5 Sitzungen wird nicht empfohlen.

Wann sollte eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgen?

Eine Strahlentherapie der Lymphabflusswege wird empfohlen ...

- bei klinisch nachgewiesenem Tumorbefall dieser Lymphknotenstationen
- bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle
- bei Nachweis von Tumorzellen in 1-3 Lymphknoten der Achselhöhle, wenn der Tumor in der inneren Hälfte der Brust oder hinter der Brustwarze sitzt, oder bei Hormonrezeptornegativität (HR-).
- bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, wenn folgende Faktoren vorliegen: Wechseljahre sind noch nicht abgeschlossen und Tumorsitz in der inneren

Hälfte der Brust

oder

hinter der Brustwarze und Differenzierungsgrad G2-3 und HR-.

- bei inflammatorischem (=entzündlichem) Brustkrebs.
- bei Tumornachweis in der Tiefe der Achselhöhle (sog. Level III) oder entlang des Brustbeins

Bestrahlung nach neoadjuvanter Chemotherapie (Chemotherapie vor der Operation)

- Eine Bestrahlung der operierten Brust nach brusterhaltender Therapie wird grundsätzlich unabhängig vom Therapieansprechen empfohlen. Bei lokal fortgeschrittener Brustkrebserkrankungen (großer Tumor [T4]* und/oder ausgedehnter Befall der Lymphknoten [N2-3]*) sollte eine Bestrahlung unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante medikamentöse Therapie erfolgen. Das gilt auch für eine Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie und der Lymphabflusswege.
- Bei Patientinnen mit weniger ausgedehnter Brustkrebserkrankung aufgrund der klinischen Beurteilung (Stadium cT1-3 cN1)*, bei denen nach neoadjuvanter Chemotherapie kein Tumorbefall mehr in den Lymphknoten (ypNO)* nachweisbar ist, wird die Bestrahlung der Lymphabflusswege sowie der Brustwand nach Mastektomie individuell entschieden. Die Entscheidung sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation (zentraler Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, Resttumor in der Brust, verbliebene Mikrometastasierung in den Lymphknoten der Achselhöhle, cT3) mit der/dem Patient*in besprochen werden.
- Bei Patientinnen im Stadium cT1-3* ohne klinischen Hinweis auf Tumorzellen in den Lymphknoten der Achselhöhle (cNO)*, die nach neoadjuvanter medikamentöser Therapie eine durch die Pathologie bestätigte Rückbildung des Tumorbefalls (Stadium ypT0-2 ypNO)* aufweisen, sollte auf eine Bestrahlung der Lymphabflusswege sowie der Brustwand nach Mastektomie verzichtet werden.

Liegt nach neoadjuvanter Chemotherapie ein durch die Pathologie bestätigtes Stadium ypT3-4 und/oder ypN+ (N+: Tumorbefall in den Lymphknoten, inkl. Mikrometastasierung) vor*, wird eine Bestrahlung der Lymphabflusswege sowie der Brustwand nach Mastektomie empfohlen.

* siehe Kapitel ‚Tumorklassifikation‘, Seite 198

Adjuvante medikamentöse Therapie mit zeitgleicher Strahlentherapie?

- Eine Bestrahlung und die gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab (duale Antikörpertherapie) gilt in der Regel als unbedenklich. Befindet sich die Brustkrebserkrankung jedoch auf der linken Seite (linke Brust) sowie bei klinisch relevanten Begleiterkrankungen im Bereich des Herzens sollte auf eine gleichzeitige Bestrahlung der Lymphabflusswege neben dem Brustbein verzichtet werden.
- Die endokrine Therapie (antihormonelle Behandlung mit Tamoxifen und/oder einem Aromatasehemmer) soll unabhängig von der Strahlentherapie begonnen werden. Sie wird während der Strahlentherapie nicht unterbrochen.
- Die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor (Immuntherapie) kann parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
- Die Chemotherapie mit Capecitabin kann bei hohem Rezidivrisiko gleichzeitig zu einer moderat hypofraktionierten Strahlentherapie eingesetzt werden. Eine Reduktion der Dosis von Capecitabin sollte erwogen werden.
- CDK4/6-Inhibitoren wurden in den aktuellen Studien in der adjuvanten Situation erst nach Abschluss der Strahlentherapie verabreicht. Aus der palliativen Therapiesituation beim metastasierten Brustkrebs ergeben sich bislang keine eindeutigen Anhaltspunkte dafür, dass bei gleichzeitiger Gabe die Nebenwirkungen deutlich zunehmen.
- Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde bislang in klinischen Studien ebenfalls erst nach abgeschlossener Bestrahlung eingesetzt. Aufgrund des Wirkme-

chanismus gibt es Grund zur Annahme, dass bei gleichzeitiger Gabe vermehrt Nebenwirkungen auftreten könnten.

Empfehlung zum Verhalten während der Strahlentherapie

Durch ein fortgesetztes Rauchen während und nach einer Strahlentherapie kann das Risiko für eine spätere Lungenkrebserkrankung steigen. Daher wird empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören.

14 - Supportive Therapie und Umgang mit Nebenwirkungen

Warum eine supportive Therapie?

Supportive Therapien sind zusätzliche ‚unterstützende‘ Maßnahmen, um allgemeine Beschwerden (Symptome) der Erkrankung und/oder mögliche Nebenwirkungen der Behandlung abzumildern, zu unterdrücken oder sogar zu verhindern. Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen für solche ‚supportive‘ Maßnahmen und Medikamente gelten als wissenschaftlich gesichert und haben die Verträglichkeit der Behandlung, speziell der medikamentösen Therapie deutlich verbessert.

- Bei jeder Therapie kann es zu Nebenwirkungen kommen. Unterschieden wird zwischen akut (unmittelbar) auftretenden Nebenwirkungen sowie solchen, die mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten (sog. Langzeitnebenwirkungen):
 - Akute Nebenwirkungen treten bereits während der Behandlung auf, so dass ein kausaler (ursächlicher) Zusammenhang offensichtlich ist und ggfs. sofort reagiert werden kann.
 - Treten Nebenwirkungen zeitlich verzögert auf, ist der Zusammenhang mit der onkologischen Therapie nicht immer auf den ersten Blick offensichtlich. Grundsätzlich muss jedoch ein Zusammenhang mit der onkologischen Behandlung immer bedacht werden. Es ist daher wichtig, auftretende Beschwerden unter der laufenden Therapie oder nach Abschluss der Therapie den behandelnden Ärzt*innen zu berichten. Genauso wichtig ist es, auch die Hausärzt*innen sowie Ärzt*innen anderer Fachrichtungen, bei denen Patientinnen in Behandlung sind, über die durchgeführte onkologische Behandlung zu informieren.

- Jedes Medikament hat ein Spektrum an typischen Nebenwirkungen, die mit den

Patientinnen besprochen werden (müssen). Nicht jede mögliche Nebenwirkung tritt bei jeder Patientin auf. Es ist daher wichtig, im Vorfeld über mögliche individuelle Risikofaktoren zu sprechen. Gegen einige potenzielle Nebenwirkungen können vorsorgliche (supportive) Maßnahmen ergriffen werden. Zudem sollten Ärzt*innen über frühe Hinweise auf Nebenwirkungen aufklären, so dass ggfs. frühzeitig supportive Maßnahmen ergriffen werden können. Bei Beschwerden oder auch Unklarheiten sollten Patientinnen ihre behandelnden Ärzt*innen immer aktiv ansprechen.

- Chemotherapien, die bei frühem Brustkrebs häufig nach der Operation eingesetzt werden, sind Kombinationstherapien mit Anthrazyklinen (Epirubicin/Doxorubicin) und Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel). Hauptnebenwirkung der Anthrazykline ist eine mögliche Schädigung oder Beeinträchtigung der Herzfunktion. Taxane können zu Nervenschäden führen, die zum Beispiel zu Gefühlsstörungen und/oder Schmerzen an Händen und Füßen führen können. Ob und in welcher Stärke Nebenwirkungen auftreten, ist individuell unterschiedlich. Zudem hängt dies von der Dosierung und den Behandlungsintervallen ab.

Entscheidung darüber, welche Behandlung sinnvoll ist

Jede Patientin wird in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt, in der Ärzt*innen unterschiedlicher Fachdisziplinen sitzen, die aus Sicht der jeweiligen Fachdisziplin die Situation der einzelnen Patientin diskutieren und einen individuellen Behandlungsplan erarbeiten bzw. vorschlagen.

Entscheidungsfindung in der interdisziplinären Tumorkonferenz:

- Für jede Patientin wird das individuelle Risiko ermittelt. Grundlage hierfür sind unter anderem der Brustkrebs-Subtyp, die Tumorbilologie und das Erkrankungsstadium (Ausdehnung der Tumorerkrankung).
- Unter Berücksichtigung der Tumoreigenschaften und der Patientendaten wird

ein Therapieverschlagn anhand der aktuellen Therapieempfehlungen der Fachgesellschaft, inkl. der neuesten Studiendaten formuliert.

- Für jede Therapieentscheidung werden die Vor- und Nachteile individuell abgewogen.
- Eine Therapie wird nur dann ausdrücklich empfohlen, wenn ein klarer Vorteil im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen besteht.
- Die Therapieempfehlung bzw. der Therapieverschlagn der interdisziplinären Tumorkonferenz wird den Patientinnen von den behandelnden Ärzt*innen mitgeteilt. Dabei werden die Gründe erläutert und ggfs. wird über weitere Therapiemöglichkeiten aufgeklärt.
- Im Arzt-Patientinnen-Gespräch ist es wichtig, dass die Patientinnen alle Fragen, die ihnen wichtig sind, stellen und Unklarheiten aktiv ansprechen. Zur Entscheidungsfindung gehört auch, dass über das Risiko und den Schweregrad möglicher Nebenwirkungen, inkl. der Möglichkeit, diesen vorzubeugen oder diese ggfs. zu behandeln, gesprochen wird. Jede Patientin hat die Möglichkeit, eine Zweitmeinung einzuholen.

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs) nutzen

Um Patientinnen während der Therapie und Nachsorge noch individueller zu begleiten, stehen mittlerweile in Deutschland auch digitale Möglichkeiten in Form verschreibungsfähiger Apps zur Verfügung (sog. Digitale Gesundheitsanwendungen = DiGAs). Sie ersetzen nicht das Ärzteteam, können aber eine wichtige ergänzende Funktion haben. Die Apps können auf Rezept erworben werden. Das aktuelle Angebot an verschreibungsfähigen Apps ist einsehbar unter: www.diga.bfarm.de.

Übersicht über mögliche Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Die nachfolgenden Tabellen (s. Seite 100, Seite 101) geben einen Überblick über die möglichen Nebenwirkungen, die unter der Standarddosierung der jeweiligen Medikamente auftreten können. Die Angaben stammen jeweils aus den Fachinformationen der Medikamente. Die Übersichten sind unterteilt in Nebenwirkungen der unterschiedlichen medikamentösen Behandlungsoptionen wie Chemotherapie, endokrine Therapie, Antikörpertherapie etc. Die Nebenwirkungen sind unabhängig vom möglichen Schweregrad aufgelistet.

Mögliche Nebenwirkungen plus Häufigkeitskategorie (1-5)*

Substanzgruppen und Substanzen

	Infektionen u. parasitäre Erkr.	Neubildungen sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkr.	Stoffwechsel- u. Ernährungs-Stör.	Psychiatr. Erkr.	Erkr. des Nervensystems	Augenerkr.	Erkr. des Ohrs u. des Labyrinths	Herzerkr.	Gefäßärkr.
Alkylantien												
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3
Antimetabolite												
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2
5-Fluorouracil	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3
Capecitabin	4	3 (Lipom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline/Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
„Liposomales Doxorubicin“	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4
PEG-liposom. Doxorubicin	4	-	4	-	-	5	-	4	4	-	4	-
Mitoxantron	5	3	5	3	-	4	-	4	3	3	4	3
Taxane												
Paclitaxel	5	1	5	5	-	1	1	5	1	1	4	5
nab-Paclitaxel	4	-	5	3	-	5	4	5	4	4	4	4
Docetaxel	5	-	5	5	-	5	-	5	-	-	4	4
Andere Spindelgifte (Zytostatika)												
Vinorelbin i.v. (p.o.)	5(5)	-	-(5)	2(-)	-	-	-(5)	-(5)	-(4)	-	2(3)	3(4)
Eribulin	4	-	4	-	-	5	4	5	4	4	4	4

*Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt: 1. sehr selten (< 1/10 000); 2. selten (≥ 1/1000 bis < 1/10 000), 3. gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); 4. häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. sehr häufig (≥ 1/10); - nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mögliche Nebenwirkungen plus Häufigkeitskategorie (1-5)*

Substanzgruppen und Substanzen

	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelkeit/Erbrechen)	Leber- und Gallenerkr.	Erkr. d. Haut/ Unterhaut inkl. Aloziepie	Skelettmus.-, Bindegew.- u. Knochenkr.	Erkr. d. Nieren und Harnwege	Schwäng.-, Wochenbett u. perinatale Erkr.	Erkr. d. Geschlechtsorg. u. Brustdrüse	Allerg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. u. genet. Erkr.	Besonderheiten
Alkylantien											
Cyclophosphamid	2	4	4	5	-	5	-	4	5	-	Hyponatriämie
Antimetabolite											
Methotrexat	4	5	5	4	3	3	-	3	1	-	„Mukositis, Risiko „third space“-Toxizität“
5-Fluorouracil	5	5	3	5	-	-	-	-	5	-	„Risiko DPD-Mangel: leicht 5 %, schwer 0,1 %; Diarrhö, Herz“
Capecitabin	4	5	4	5	4	3	-	3	5	-	„Hand-Fuß-Syndrom (HFS), Risiko DPD-Mangel; Herz“
Gemcitabin	5	5	5	5	4	5	-	-	5	-	Flu-like Symptome, Ödeme, Herz
Platin-Komplexe											
Cisplatin	4	5	4	4	-	5	-	3	5	-	Nierentox., Ototox., CIPN
Carboplatin	4	5	-	4	4	4	-	-	4	-	„Kolitis, (Nierentox.)“
Anthrazykline/Anthrachinone											
Epi-/Doxorubicin	2	5	-	5	1	4	-	1	5	-	Kardiotox. (CHF), sek. Malignome, Paravasat
„Liposomales Doxorubicin“	4	5	4	5	4	3	-	(4)	5	-	
PEG- liposomales Doxorubicin	4	5	-	5	4	-	-	4	5	-	palmares u. plantares Erythem (PPE)
Mitoxantron	4	5	3	5	-	3	-	3	4	-	sek. AML, Kardiomyopathie
Taxane											
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-	periphere Neuropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien
nab- Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-	periphere Neuropathie (CIPN)
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-	„Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie“
Andere Spindelgifte (Zytostatika)											
„Vinorelb in i.v. (p.o.)“	3(4)	2(5)	5(4)	2(5)	-(4)	2(4)	-	-	-	-	Phlebitis, GI-Tox. (p.o.), CIPN
Eribulin	5	5	4	5	5	4	-	-	5	-	Obstipation, CIPN

*Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt: 1. sehr selten (< 1/10 000); 2. selten (≥ 1/1000 bis < 1/10 000), 3. gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); 4. häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. sehr häufig (≥ 1/10); - nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen endokriner (antihormoneller) Therapien

Es stehen verschiedene endokrine Therapien bzw. Substanzen zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden. Kombinationspartner der endokrinen Substanzen können auch zielgerichtete Substanzen sein. Da sie in der Regel eine Hormonmangel-Situation herbeiführen, um so ein hormonell bedingtes Krebswachstums zu hemmen, sind Wechseljahresbeschwerden eine häufige Nebenwirkung aller endokrinen Substanzen. Zudem kann es – Substanz-abhängig – zu Thrombose/Embolie, Osteoporose (Abnahme der Knochendichte) sowie Gefäßerkrankungen kommen.

Tamoxifen (und andere Anti-Östrogene):

Tamoxifen ist ein Anti-Östrogen und gehört zur Gruppe der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (sog. SERM). Diese Medikamente blockieren die Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone. Ein typischer Begleiteffekt von Tamoxifen bzw. den SERMs sind Hormonmangel-Symptome, also Beschwerden wie sie in den Wechseljahren auftreten. Dazu gehören Hitzewallungen, Schweißneigung und Schlafstörungen. Nur selten kommt es zu Blutungen aus der Gebärmutter und/oder Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut, zu Venenthrombosen, Embolien oder einer Verschlechterung der Sehkraft. Vor Beginn der Behandlung sind ein Besuch beim Augenarzt sowie eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung mit Ultraschall der Gebärmutter ratsam.

Aromatasehemmer (AI: Aromataseinhibitor)

Aromatasehemmer blockieren das Enzym ‚Aromatase‘, welches dafür zuständig ist, dass sich die weiblichen Hormone (Östrogen, Progesteron) bilden können. Eine typische Nebenwirkung der Aromatasehemmer ist die Abnahme der Knochendichte (sog. Osteoporose), die in der Folge das Risiko für Knochenbrüche und Muskel-/Knochenschmerzen erhöht. Darüber hinaus kann es – ebenso wie unter Tamoxifen (s.o.) – als Folge einer ‚Hormonmangel-Situation‘ zu Wechseljahresbeschwerden kommen.

Vor Beginn der Behandlung mit einem Aromatasehemmer wird empfohlen, die

Knochendichte zu messen. Die Knochendichtemessung wird von den Kassen bezahlt. Während der Behandlung mit einem Aromatasehemmer sollte die Messung der Knochendichte in regelmäßigen Abständen, die mit den Ärzt*innen besprochen werden sollten, wiederholt werden. So ist gewährleistet, dass eine Verschlechterung der Knochendichte rechtzeitig erkannt und medikamentös eingegriffen werden kann. Dazu gehört ggfs. auch eine prophylaktische medikamentöse Behandlung mit knochenaufbauenden Substanzen, zum Beispiel mit einem Bisphosphonat.

GnRH-Agonisten

GnRH-Agonisten bzw. -Analoga (GnRHa) sind Medikamente, die bei jungen/jüngeren Patientinnen vor den Wechseljahren (prämenopausale Situation) eingesetzt werden. Sie führen dazu, dass die Funktion der Eierstöcke ausgeschaltet wird, um so eine Hormonmangel-Situation herbeizuführen. GnRHa werden in das Unterhautgewebe oder den Muskel gespritzt. Auch hier kann es aufgrund der Hormonmangelsituation zu Osteoporose, Knochenbrüchen und/oder Hitzewallungen kommen.

Fulvestrant

Fulvestrant ist ein Östrogenrezeptor-Antagonist und verhindert, dass das Hormon ‚Östrogen‘ an den Östrogenrezeptor (ER; engl.: estrogen receptor) bindet. Zusätzlich führt Fulvestrant dazu, dass die Dichte (Anzahl) der Östrogenrezeptoren im Gewebe reduziert (sog. Östrogenrezeptor-Downregulation), wodurch ebenfalls eine Hormonmangel-Situation entsteht. Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich dem der Aromatasehemmer. Da Fulvestrant in den Muskel injiziert wird, sind Schmerzen oder Komplikationen durch die Injektion möglich.

Elacestrant

Elacestrant ist ein oraler SERD (selektiver Östrogenrezeptor-Degrader). SERDs sind Medikamente, die an den Östrogenrezeptor binden, diesen abbauen und so dessen Wirkung herunterregulieren. Hauptnebenwirkungen sind Übelkeit und Laborveränderungen des Blutbildes.

Nebenwirkungsprofile zielgerichteter Substanzen

Nachfolgend sind die gängigsten Nebenwirkungen zu den jeweiligen zielgerichteten Medikamenten aufgeführt.

Antikörpertherapie

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

Tyrosinkinase-Hemmer gegen HER2-Rezeptor

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

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)

- Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd): (akute) atypische Lungenentzündung, Abfall der weißen Blutkörperchen, Übelkeit
- Trastuzumab-Emtansin (T-DM1): niedrige Blutplättchen, Anstieg der Leberwerte, atypische Lungenentzündung, periphere Neuropathie
- Sacituzumab-Govitecan: Übelkeit, Abfall der weißen Blutkörperchen, Durchfall

Antiresorptive Substanzen (Substanzen, um die Knochen zu stärken z. B. bei Knochenmetastasen)

- Bisphosphonate (Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat etc.): Nierenfunktionseinschränkung, Kieferknochenschwund, Magen-Darm-Beschwerden (bei Bisphosphonat-Tabletten)
- Denosumab (= Antikörper): Kieferknochenschwund (sog. Kieferosteonekrose)

Wichtige Hinweise:

- Da es unter der Behandlung mit Bisphosphonaten oder dem Antikörper Denosumab in seltenen Fällen zu einem Kieferknochenschwund kommen kann, sollte

vor Therapiebeginn der Zahnstatus überprüft werden. Dieser sollte optimal sein, so dass in absehbarer Zeit keine zahnärztlichen Eingriffe notwendig bzw. zu erwarten sind. Ist der Zahnstatus nicht gut, sollte dieser vor Therapiebeginn saniert werden. Zahnärzt*innen und Kieferchirurg*innen sollten in jedem Fall über die bevorstehende Bisphosphonat- bzw. Denosumab-Therapie informiert werden.

- Treten während der Therapie Zahn- oder Kieferbeschwerden auf, sollten die behandelnden Zahnärzt*innen sowie die mit Bisphosphonaten bzw. Denosumab behandelnden Ärzt*innen sofort informiert bzw. hinzugezogen werden.
- Während der Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab wird bei zahnärztlichen Eingriffen am Kiefer eine Antibiotika-Prophylaxe empfohlen.

mTOR-Inhibitor

- Everolimus: Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), atypische Lungenentzündung, Anstieg des Blutzuckers, Infektionen, Hautausschlag

CDK4/6-Inhibitoren

- Palbociclib: Abfall der weißen Blutkörperchen (sog. Neutropenie)
- Ribociclib: Abfall der weißen Blutkörperchen; Verlängerung der QT-Zeit (= Herzrhythmus-Veränderung im EKG)
- Abemaciclib: Durchfall, eher selten: Abfall der weißen Blutkörperchen

PARP-Inhibitor

- Olaparib, Talazoparib: Blutarmut, Abfall der weißen Blutkörperchen, Fatigue (=Müdigkeit, Erschöpfung)

PIK3-Inhibitor

- Alpelisib: Anstieg des Blutzuckers, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Hautausschlag

• AKT-Inhibitor

- Capivasertib: Hautausschlag, Durchfall

Empfehlungen zu speziellen Nebenwirkungen

Treten unter der Therapie Nebenwirkungen bzw. Beschwerden auf, ist es wichtig, zeitnah die behandelnden Ärzt*innen zu informieren und mögliche Maßnahmen zu besprechen. Die nachfolgenden Hinweise dienen der Information und besseren Einordnung, ersetzen aber nicht das Gespräch mit den Ärzt*innen.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind typische Nebenwirkungen insbesondere einer Chemotherapie, die die Lebensqualität der Patientinnen deutlich beeinträchtigen können. Mittlerweile gibt es jedoch sehr wirksame Medikamente (sog. Antiemetika) gegen Übelkeit/Erbrechen. Diese werden vor, während und/oder nach der Chemotherapie eingesetzt. Sie führen dazu, dass Übelkeit/Erbrechen deutlich seltener und deutlich weniger stark ausgeprägt auftreten. Oftmals können Übelkeit/Erbrechen auch ganz verhindert werden. Für eine zuverlässige Vorbeugung und Therapie ist es wichtig, Antiemetika exakt nach den Vorgaben des onkologischen Ärzteteams einzunehmen.

Verstopfung und Durchfall

Insbesondere Durchfälle bedürfen einer sachgerechten Behandlung durch die behandelnden Ärzt*innen. Sie können unter gewissen Umständen ein gefährliches Ausmaß annehmen und zum Beispiel zu Kreislaufproblemen oder Verlust von lebenswichtigen Mineralstoffen führen. Bei Medikamenten mit einem erhöhten Risiko für Durchfälle wird daher die prophylaktische Gabe von Loperamid empfohlen. Loperamid ist ein wirksames Medikament zur Behandlung von Durchfallerkrankungen.

Hautnebenwirkungen, Haarausfall

- Nebenwirkungen an der Haut und den Fingernägeln lassen sich durch Harnstoff-haltige Cremes oder durch die Kühlung der Fingernägel während der laufenden Therapie reduzieren bzw. abmildern.
- Haarausfall (sog. Alopezie) ist eine häufige Nebenwirkung von Chemotherapien.

Studiendaten zeigen, dass sich der Haarausfall bei einigen Chemotherapien durch Kühlung der Kopfhaut reduzieren oder sogar verhindern lässt. Die Erfolgsraten sind von der eingesetzten Chemotherapie abhängig.

Nebenwirkungen am Herzen (kardiale Nebenwirkungen)

- Anthrazykline (Epirubicin/Doxorubicin) können grundsätzlich Nebenwirkungen am Herzen (sog. kardiale Nebenwirkungen) auslösen. Das gilt insbesondere für Patientinnen mit vorbestehenden Herzproblemen. Da das Problem bekannt ist, werden bei der Behandlung mit Anthrazyklinen sog. Grenzdosierungen eingehalten, unter denen kardiale Probleme weniger wahrscheinlich sind und reduziert werden konnten.
- In bestimmten Situationen ist das Risiko für Herz-Probleme höher. Als Risikofaktoren gelten: höheres Lebensalter, höheres Körpergewicht (Übergewicht), Bluthochdruck, hohe Blutfett-Werte, Vorerkrankungen am Herzen, hoher Blutzucker-Wert (Diabetes)
- Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für kardiale Nebenwirkungen wird die Herzfunktion unter der Behandlung regelmäßig überwacht (EKG, Herz-Ultraschall, Labor etc.). Das gilt in der Regel auch nach Beendigung der Therapie im Rahmen der Langzeitnachsorge – speziell dann, wenn die Patientin eine Bestrahlung der linken Brust(wand) erhalten hat. Eine zusätzliche (ergänzende) Bestrahlung kann das kardiale Risiko zusätzlich erhöhen.

Chemotherapie-bedingte Nervenschädigungen (CIPN)

Die Behandlung mit Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) kann zu Nervenschäden an den Extremitäten (sog. Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathien [CIPN]) führen. Diese CIPN machen sich vor allem an Händen und Füßen bemerkbar, können lange Zeit andauern und sehr belastend bzw. einschränkend im Alltag sein.

Vor Therapiebeginn sollte im Arzt/Patientinnen-Gespräch über vorbeugende Maßnahmen gesprochen werden. Patientinnen sollten die behandelnden Ärzt*innen ggfs. aktiv darauf ansprechen. Vorbeugende Maßnahmen sind

auch deshalb wichtig, weil die Behandlungsmöglichkeiten der CIPN nicht immer erfolgreich sind.

- Folgende Maßnahmen können einer CIPN vorbeugen oder diese vermindern:
 - Tragen enger Latexhandschuhe und ggf. von Kompressionsstrümpfen, wenn die Therapie gegeben wird.
 - Kühlung der Hände und Füße
 - funktionelles Training (z. B. Nervenstimulation oder Reize setzen, z. B. mit ‚Igelbällen‘)
 - Wichtig: Medikamentöse Maßnahmen sind meist nicht hilfreich.

- Folgende Behandlungsoptionen werden diskutiert, sind aber nicht immer erfolgreich:
 - Funktionstraining, Krankengymnastik, bewegungstherapeutische Übungen in der Gruppe. Letztere können als Warmwassergymnastik oder Trockengymnastik unter fachkundiger Leitung durchgeführt werden.
 - Medikamentöse lokale Therapien, z. B. Menthol-haltige Salben oder Antidepressiva-haltige Zubereitungen
 - Alternative Möglichkeiten: Akupunktur und/oder medikamentöse Therapie (leichte Antidepressiva, z. B. Duloxetin oder je nach Symptomatik Schmerzmittel, z. B. (Opiate).

Neutropenie (Abfall der weißen Blutkörperchen)

Zu den Hauptnebenwirkungen einer Chemotherapie gehört der Abfall der weißen und roten Blutkörperchen (im Blut). Eine ausreichende Zahl an weißen und roten Blutkörperchen ist wichtig für das Immunsystem des Körpers und die Abwehr von Infektionen.

Der Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) tritt frühzeitiger ein und ist in der Regel für das Immunsystem und die Körper-eigene Abwehr problematischer als der Abfall der roten Blutkörperchen. Ein zu starker Abfall der weißen Blutkörperchen kann zu vermehrten und auch problematischen Entzündungen im Körper

führen (z. B. Lungenentzündung oder Weichteilentzündung [=Entzündungen im Bindegewebe, in den Muskeln und im Fettgewebe]).

Maßnahme, um einer Neutropenie vorzubeugen:

- Gehen Chemotherapien mit einem erhöhten Risiko eines starken Abfalls der weißen Blutkörperchen einher, erhalten Patientinnen oftmals zusätzlich Medikamente (sog. Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren [= G-CSF]), welche die Bildung und Ausschüttung von weißen Blutkörperchen aus dem Knochenmark beschleunigen. So gelingt es, die Zeitspanne zu verkürzen, in der das körpereigene Immunsystem und damit die Immunabwehr der Patientinnen geschwächt ist. Das Risiko für schwerwiegende Infektionen lässt sich so deutlich vermindern.
- Bei älteren Patientinnen, bei Patientinnen mit relevanten Begleiterkrankungen oder einer Therapie mit hohem Neutropenie-Risiko (Risiko für Fieber, Infektion, Sepsis [Blutvergiftung]) werden diese Wachstumsfaktoren von Anfang an zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt (=primär prophylaktische Gabe). Zeigt sich erst im Therapieverlauf, dass ein hohes Neutropenie-Risiko besteht, können diese Wachstumsfaktoren auch noch im Therapieverlauf zusätzlich eingesetzt werden (=sekundär prophylaktische Gabe). Die G-CSF-Zugabe gewährleistet, dass die Patientinnen die geplante und notwendige Therapie vollumfänglich erhalten, was eine wichtige Voraussetzung für die bestmögliche Wirksamkeit darstellt.

Anämie (Blutarmut)

Eine Anämie (Blutarmut) liegt vor, wenn es zu einem Abfall der roten Blutkörperchen oder der Hämoglobin-Konzentration (roten Blutfarbstoff) im Blut kommt. Das Blut transportiert in der Folge weniger Sauerstoff. Für die Behandlung der Anämie und der dadurch verursachten Leistungsminderung (z. B. Müdigkeit, Erschöpfung, Konzentrationsschwierigkeiten) gibt es mehrere Möglichkeiten, die auch von der Ursache der Anämie abhängen:

- Blut und Blutkomponenten (Bluttransfusionen)

- Einsatz von Medikamenten (Faktoren), welche die Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark anregen (sog. Erythropoese-stimulierende Faktoren [= ESF]). Der Einsatz von ESF führt in der Regel zum Ausgleich der Anämie, erhöht aber das Risiko von Blutgerinnseln (sog. Thromboembolien). Ein negativer Einfluss auf den Krankheitsverlauf kann im metastasierten Stadium nicht sicher ausgeschlossen werden. Aktuelle Studienergebnisse belegen dagegen, dass die ESF-Gabe parallel zur adjuvanten Chemotherapie sicher ist.
- Liegt der Anämie ein Eisenmangel zugrunde, wird die intravenöse Infusion mit Eisen oder alternativ die Einnahme von Eisenkapseln oder Eisentabletten

Hepatitis-B-Screening

Eine Chemotherapie und auch andere Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, können eine sog. ‚verborgene‘ Hepatitis B-Erkrankung (d. h. frühere, oft auch unbemerkt abgelaufene Virus-bedingte Leberentzündung) wieder aufflackern lassen. Dies ist selten, kann aber lebensgefährlich sein. In Übereinstimmung mit den internationalen Leitlinien wird empfohlen, alle Patientinnen, bei denen solche Therapien geplant sind, auf Hepatitis B zu testen (Blutuntersuchung für HBsAG und anti-Hbc).

COVID-19 und weitere Infektionskrankheiten

Die aktuellen Empfehlungen, die u. a. im Zusammenhang mit dem Themenkomplex COVID-19 und onkologische Therapien stehen, können unter www.rki.de oder auf der Webseite der Impfkommision STIKO nachgelesen werden.

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

Fatigue, Schlafstörungen, Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen können unter jeder Brustkrebstherapie auftreten. Bestehen diese Beschwerden (Symptome) bereits vorher, können sie durch die Therapie verstärkt werden.

Zunächst sollten organische Ursachen ausgeschlossen werden. Dazu zählen z. B. eine Anämie, Erkrankungen des Hormonsystems, aber auch das Fortschreiten der

Tumorerkrankung (sog. Tumorprogression: Wachstum eines Tumors oder Metastasierung) sowie Nebenwirkungen oder Interaktionen von Medikamenten.

Können organische Ursachen ausgeschlossen werden, ist Folgendes zu beachten:

- Studien belegen, dass sich Beschwerden, welche die Lebensqualität unter der Behandlung beeinträchtigen, meist erst nach Therapieende sukzessive (mit Zeitablauf) bessern.
- Wichtige Maßnahmen, welche Patientinnen helfen können, die Beschwerden zu überwinden oder zu lindern, sind ...
 - Psychologische Unterstützung und Verhaltenstherapie
 - Kunst- und Gestaltungstherapie
 - Yoga, Meditation oder Tai Chi
- Medikamentöse Therapien können gegen Depressionen oder Schlafstörungen helfen.
- Körperliche Bewegung, moderates Training/Sport und/oder onkologische Trainingstherapie werden bei Fatigue und Depressionen empfohlen.
- Viele Patientinnen finden Unterstützung in Selbsthilfegruppen. Hier wird empfohlen, sich vor Ort oder ‚online‘ danach zu erkundigen.

Ernährungsberatung wird grundsätzlich empfohlen

Nährstoffmangel als Folge einer Krebserkrankung ist ein häufiges medizinisches Problem. Er betrifft 15–40 % aller Krebspatientinnen und darf nicht vernachlässigt werden. Denn: Nährstoffmangel kann den Erfolg der onkologischen Behandlung beeinträchtigen und hat in der Regel einen ungünstigen Einfluss auf die Lebensqualität. Grundsätzlich wird daher eine Ernährungsberatung empfohlen. Diese kann dazu beitragen, die körpereigenen Abwehrmechanismen zu unterstützen. Von einer selbstständigen – nicht mit den behandelnden Ärztinnen abgesprochenen – Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wird abgeraten.

Paravasatbildung

Gelangen Substanzen der Chemotherapie während der Infusion/Injektion unbeabsichtigt aus einer Vene oder einem venösen Zugangssystem (ZVK [Zentraler Venenkatheter], Port) in das umliegende Gewebe, entsteht ein sog. Paravasat (Paravasatbildung, sog. Paravasation). Um akute oder auch spätere Schäden zu vermeiden, muss frühzeitig eine supportive Behandlung eingeleitet werden, zum Beispiel mit Dexrazoxan (bei Austritt eines Anthrazyklins) oder mit Hyaluronsäure (bei Austritt eines Taxans oder von Vinorelbin).

Wichtig zu beachten!

- Bei Fieber (38 Grad und höher), akuter Verschlechterung des Allgemeinzustands, neu auftretendem starkem Husten, häufigem Durchfall oder Erbrechen, einem Anstieg der Schmerzen, akuten Blutungen oder bei Hinweisen auf Herz-Kreislauf-Veränderungen sollte zeitnah ein Arzt kontaktiert werden - ggf. über die Notaufnahme.
- Wichtige Informationen zu Nebenwirkungen spezieller Substanzen sind im Internet (Stichwort: Fachinformation des jeweiligen Medikamentes) abrufbar. Weitere wichtige Informationsquellen sind Patientenbroschüren und Apps zu den jeweiligen Substanzen sowie die Informationsmaterialien der jeweiligen onkologischen Praxis oder Klinik.
- Um in Notfallsituationen - zu Hause oder unterwegs - eine schnelle und sichere medizinische Hilfe zu gewährleisten, ist es hilfreich, immer den aktuellen Medikamentenplan und einen aktuellen Arztbrief mit den Kontaktdaten der onkologischen Abteilung bzw. der behandelnden Ärzt*innen bei sich zu haben.

Entstehung neuer Krebserkrankungen (Zweitkarzinome)

In sehr seltenen Fällen kann es nach der Therapie der Brustkrebserkrankung dazu kommen, dass sich eine zweite Krebserkrankung entwickelt:

- In Abhängigkeit von der durchgeführten Behandlung ist das Risiko für das Auftreten einer Leukämie (sog. Blutkrebs) nach 10-15 Jahren leicht (um 0,2-0,4%) erhöht.
- Ein leicht erhöhtes Leukämie-Risiko besteht auch nach einer Strahlentherapie.
- Das Antiöstrogen Tamoxifen führt zu einem leicht erhöhten Risiko für Gebärmutter-schleimhautkrebs.

Palliative Therapie in der metastasierten Situation

- Bei Patientinnen mit einer metastasierten Brustkrebserkrankung (Tumorzellen in anderen Körperorganen, sog. Metastasen) sollte frühzeitig eine ergänzende supportive Behandlung erwogen werden, um krankheitsbedingte oder auch therapiebedingte Beschwerden zu lindern oder sogar zu verhindern. Die supportive Therapie wird zusätzlich zur onkologischen Therapie eingesetzt.
- Die supportive Therapie umfasst auch und insbesondere folgende Aspekte:
 - Die Versorgungssituation der Patientinnen sowie deren Therapieziele und Wünsche sollten frühzeitig besprochen werden (sog. ‚advanced care planning‘).
 - Die Patientinnen sollten darüber aufgeklärt sein, welche Maßnahmen ggfs. in Frage kommen und welche dieser Maßnahmen für sie in Frage kommen (Nutzen-Risiko-Abwägung).
 - Es ist wichtig, auch das soziale Umfeld einzubeziehen und abzuklären, ob eine Patientenverfügung oder Patientenvollmacht vorliegen oder veranlasst werden sollten (Notfallmanagement besprechen).
- Weitere Informationen zu den Möglichkeiten der supportiven Therapie im Allgemeinen sowie im Rahmen der Schmerztherapie und/oder antiemetischen Therapie (Vermeidung/Linderung von Übelkeit und Erbrechen) im Besonderen, sind den jeweiligen Leitlinien zu entnehmen

Weitere Informationen: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtr/leitslinien/onkologische-leitslinien-im-ueberblick.html>)

15 - Brustkrebs in besonderen Situationen - spezielle und seltene Erkrankungsformen

Phylloide Tumore, (Angio-)Sarkome und metaplastische Karzinome

Phylloide Tumore

- Im Bindegewebe der Brust entwickeln sich in seltenen Fällen sog. Phylloidtumore, die meist gutartig sind, sich aber im Verlauf zu einem bösartigen Tumor entwickeln können. Sie sollten daher operativ entfernt werden.
- Anders als die gängigen bösartigen Brustkrebserkrankungen, die in epitheliale Gewebe entstehen, sind Phylloidtumore nicht-epitheliale Karzinome. Der Name leitet sich aufgrund des gelappten histologischen Erscheinungsbildes vom griechischen Wort Phyllon (=Blatt) ab.
- Typisch für phylloide Tumore in der Brust ist, dass sie sich in der Regel (nur) lokoregionär (auf eine Stelle beschränkt) ausbreiten und das Risiko einer potenziellen Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung) gering ist. Daher ist die primäre Operation mit ausreichend breitem, tumorfreiem Sicherheitsrand wichtig.
- Je nach Malignitätsgrad (sog. Bösartigkeitsgrad: Risiko, dass der Tumor im Verlauf bösartig wird) sollte der tumorfreie Sicherheitsabstand 2-10 mm betragen.
- Eine ergänzende Bestrahlung (nach Operation) kann sinnvoll sein, um das Risiko eines lokalen Wiederauftretens zu verringern - auch, wenn der lokale Rückfall keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat. Eine ergänzende Bestrahlung ist vor allem dann sinnvoll, wenn es sich um einen sog. Borderline-Tumor (Nachweis von Zellveränderungen, die sich an der Grenze zur ‚Bösartigkeit‘ befinden) oder bereits einen bösartigen (malignen) Phylloidtumor handelt sowie bei jüngeren Patientinnen oder knappem tumorfreiem Schnittrand.
- Eine Operation der Achselhöhle ist bei klinisch unauffälligen Lymphknoten der Achselhöhle nicht notwendig.

- Nach der Operation erhalten die Patientinnen normalerweise keine unterstützende (sog. adjuvante) medikamentöse Therapie - weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie.

(Angio-)Sarkome

- Angiosarkome der Brust sind seltene, aber sehr aggressive Tumore, die schnell wachsen und frühzeitig in andere Organe streuen. Sie gehen vom Bindegewebe und nicht vom Drüsengewebe der Brust aus.
- Sie können die Folge einer vorangegangenen Strahlentherapie sein. Zwischen dem Auftreten eines Angiosarkoms der Brust und der Bestrahlung können mehrere Jahre liegen. Anhaltende und sich verschlechternde Hautveränderungen an der Mamma (Brust) sollten ggfs. abgeklärt werden.
- Angiosarkome sollten grundsätzlich in einem Sarkomboard vorgestellt werden.
- Standard ist die komplette operative Entfernung des Angiosarkoms. Die Operation muss unbedingt mit tumorfreiem Sicherheitsabstand erfolgen.
- Nach der Operation kann eine Bestrahlung sinnvoll sein, wird aber bei Angiosarkomen, die mit einer vorangegangenen Bestrahlung assoziiert werden, eher kritisch gesehen. Grundsätzlich kann eine Chemotherapie erwogen werden, auch wenn die Datenlage bislang keinen eindeutigen Nutzen zugunsten der Chemotherapie beweist.
- Es gibt Hinweise, dass bei lokal fortgeschrittener Erkrankung eine sog. trimodale Therapie, bestehend aus präoperativer Chemotherapie, Bestrahlung und anschließender Operation, die Behandlungsergebnisse verbessern kann.

Metaplastisches Karzinom der Brust (Mamma)

Metaplastische Mammakarzinome sind seltene, rasch wachsende Tumore, die unbedingt in einem zertifizierten Brustkrebszentrum behandelt werden sollten.

- Meistens handelt es sich um relativ große Karzinome. Aufgrund der Tumorgroße ist eine Entfernung der Brustdrüse mit weitem Sicherheitsabstand notwendig
- Die medikamentöse Therapie lehnt sich an die Behandlung des triple-negativen Brustkrebses an, der meistens auch ein aggressives Wachstumsverhalten auf-

weist. Allerdings wird beim metaplastischen Karzinom der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie (=Chemotherapie vor der Operation) eher kritisch gesehen: Metaplastische Karzinome sprechen schlecht auf eine Chemotherapie an (anders als der triple-negative Brustkrebs), weshalb die Gefahr besteht, dass der Tumor unter der Chemotherapie weiterwächst und dann nicht mehr operiert werden kann. Bei einem primär inoperablen Tumor wird die Chemotherapie empfohlen, eine Verkleinerung des Tumors und damit eine sekundäre Operabilität zu erreichen. Sie sollte daher neoadjuvant eingesetzt werden, also der Operation vorgeschaltet sein. Bei einem metaplastischen Karzinom mit HER2-Überexpression sollte die Behandlung wie beim ‚normalen‘ (nicht-metaplastischen) HER2-positiven Karzinom erfolgen.

-Wichtig ist, dass beim metaplastischen Karzinom der Brust verschiedene Subtypen unterschieden werden. Neben der häufigsten Form des ‚high-grade‘ metaplastischen Karzinoms, das einen höheren (prognostisch besonders ungünstigen) Entartungsgrad aufweist, treten sehr selten auch fibromatoseartige und adenosquamöse Karzinome auf. Diese wachsen weniger aggressiv, weshalb hier in der Regel die alleinige operative Entfernung die Therapie der Wahl ist. Eine Zweitbegutachtung durch einen weiteren Pathologen ist daher sehr wichtig.

Inflammatorischer Brustkrebs

- Ein sog. inflammatorischer (lat.: entzündlicher) Brustkrebs ist selten, wächst aber in der Regel aggressiv und streut frühzeitig in andere Organe. Der Name kommt daher, dass die Brust häufig geschwollen und gerötet ist und sich warm anfühlt. Diese Beschwerden entsprechen denen einer ‚Entzündung‘.
- Der inflammatorische Brustkrebs liegt per Definition vor, wenn mehr als ein Drittel der Brust eine Rötung aufweist, die wie eine Entzündung aussieht.
- Die Patientinnen erhalten in der Regel zunächst eine Chemotherapie, die der Operation vorgeschaltet wird (sog. präoperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie).
- In den meisten Fällen ist eine operative Entfernung der gesamten betroffenen

Brust (sog. Mastektomie) plus Lymphknoten in der Achselhöhle erforderlich.
Nur in wenigen Fällen kann brusterhalten operiert werden.

Im Anschluss an die Operation wird eine Strahlentherapie dringend empfohlen.

Achselhöhlenmetastasen bei okkultem Karzinom

- Von einem okkulten („verborgenen“) Karzinom wird gesprochen, wenn im Körper Metastasen entdeckt werden, ohne dass sich ein Ausgangstumor nachweisen lässt, von dem die Metastasen stammen. Typisch für einen okkulten Brustkrebs ist zum Beispiel der Nachweis auffälliger (metastatisch befallener) Lymphknoten in der Achselhöhle, ohne dass mit den herkömmlichen Methoden ein Primärtumor in der Brust nachweisbar ist (sog. CUP: Cancer of Unknown Primary).
- In dieser Situation sind genaueste Untersuchungen notwendig, um den Ausgangstumor (Primärtumor) zu finden, von dem die Metastasen ausgehen. Bei auffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle liegt der Verdacht auf einen Primärtumor (Ausgangstumor) in der Brust nahe. Es sollte daher eine sehr genaue Untersuchung der Brust (inkl. MRT [Magnetresonanztomographie]) erfolgen.
- Dennoch muss immer auch nach Ausgangstumoren in anderen Organen des Körpers gesucht werden. Wird kein Primärtumor in der Brust oder anderen Organen gefunden, erfolgt die Behandlung wie bei einer Brustkrebserkrankung. Auch ohne Tumornachweis in der Brust wird daher bei brusterhaltendem Vorgehen eine Bestrahlung der Brust empfohlen.
- Die Prognose der Patientinnen hängt von der Tumorbiologie und dem Tumorstadium ab – entsprechend einer nicht-okkulten Brustkrebserkrankung.

Morbus Paget der Brustwarze

- Der Morbus Paget der Brustwarze (Mamille) ist eine sehr seltene Krebsform im Bereich der Brustwarze bzw. der die Brustwarze umgebenden Haut.
- Ausgangspunkt ist in der Regel ein tiefer in der Brustdrüse gelegenes Karzinom.

Hierbei kann es sich um ein nicht-invasiv wachsendes sog. ‚duktales carcinoma in situ‘ (DCIS; siehe Kapitel 7) oder auch um eine invasiv wachsende (bösartiges) Brustkrebserkrankung handeln.

- Optisch (klinisches Bild) sieht ein Morbus Paget der Brustwarze häufig aus wie ein Ekzem.
- Behandlung: Der Tumor muss operativ komplett entfernt werden (Entfernung im Gesunden). Der Sentinel-Lymphknoten (SLN; engl.: sentinal lymph node; Wächsterlymphknoten) wird in der Regel nur entfernt, wenn nicht brusterhaltend operiert werden kann (sog. Mastektomie). Wurde der Tumor operativ komplett entfernt, besteht keine Notwendigkeit für eine zusätzliche Strahlentherapie.

Ältere gebrechliche Patientin

Grundsätzlich gelten für ältere Patientinnen dieselben Behandlungsempfehlungen wie für jüngere Patientinnen. Allerdings wird empfohlen, ggf. spezielle Voruntersuchungen durchzuführen, um besser abschätzen zu können, wie belastbar die ältere Patientin ist und ob die Standardtherapie ggfs. angepasst werden sollte. Es geht darum, unterschiedliche biologische, physische, psychologische und behandlungsbezogene Faktoren sowie das Ergebnis eines geriatrischen Assessments (Bewertung der körperlichen Gesundheit sowie der psychosozialen und funktionellen Fähigkeiten eines Patienten in der Geriatrie) bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Behandlungsmöglichkeiten für gebrechliche (ältere) Patientinnen mit früher Brustkrebserkrankung

- Erhält die Patientin eine endokrine Therapie, wird keine Brustoperation zur Lebensverlängerung empfohlen. Der Stellenwert der Brustchirurgie verbleibt zur lokalen Kontrolle.
- Bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten (LK) in der Achselhöhle (kein Hinweis auf Tumorbefall in den LK) wird keine Operation im Bereich

der Achselhöhle empfohlen.

- Hat die Patientin mit einer Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativem (HR+/HER2-) Brustkrebserkrankung einen lokoregionären Rückfall der Erkrankung (Rezidiv) und im Rahmen der Erstbehandlung eine Strahlentherapie erhalten, wird eine alleinige endokrine Therapie ohne Operation empfohlen.
- Verzicht auf eine endokrine adjuvante Therapie bei (HR+/HER2-) Brustkrebserkrankung nach brusterhaltender Operation (BEO) und Strahlentherapie
- Verzicht auf Strahlentherapie bei einer HR+/HER2- Brustkrebserkrankung mit einem Tumor unter 2cm Größe in der Brust und keinen auffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle, wenn eine endokrine Therapie geplant ist. Ist der Tumor in der Brust größer als 2cm (pT2 und pT3) ist dieses Vorgehen grundsätzlich ebenfalls möglich, wird aber aufgrund des höheren Rückfallrisikos nicht präferiert.

Fazit für die Therapiewahl bzw. Therapieentscheidung: Bei gebrechlichen (älteren) Patientinnen kann es sinnvoll sein, die Standardtherapie zum Beispiel derart anzupassen, dass eine der drei Therapiesäulen Operation, Strahlentherapie oder medikamentöse Therapie weggelassen oder eingeschränkt wird. Voraussetzung ist, dass die anderen therapeutischen Möglichkeiten durchgeführt werden (können).

Brustkrebs beim Mann

Zirka 1 % aller Brustkrebs-Erkrankungen betreffen Männer. Damit ist Brustkrebs eine seltene Erkrankung beim Mann, weshalb nur wenige Studiendaten vorliegen und die Behandlung in Anlehnung an die Therapie der Frauen erfolgt. Auffällig ist, dass Männer zum Zeitpunkt der Ersterkrankung im Durchschnitt älter sind als Frauen.

Besonderheiten, die bei der Therapie des Mannes zu beachten sind:

- Beim operativen Vorgehen wird beim Mann die Brustentfernung bevorzugt.
- Bei der Chemotherapie werden die gleichen Substanzen eingesetzt wie bei den Frauen. Zu beachten ist jedoch, dass das Grading (G1-3; Entartungsgrad- bzw.

Differenzierungsgrad des Tumors) und die Expression von Ki67 (Faktor zur Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors) bei Männern eine geringere prognostische Aussagekraft haben als bei Frauen.

- Bei der endokrinen Therapie wird bei Männern bevorzugt Tamoxifen eingesetzt.
- Wirkt die Tamoxifen-Therapie nicht oder kann aus anderen Gründen (Begleiterkrankungen etc.) nicht eingesetzt werden, sind Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon)-Agonisten eine Alternative.
- Trastuzumab und andere HER2-gerichtete Medikamente sind bei HER2-positiver Tumorbilologie wahrscheinlich auch beim Mann eine wirksame Therapie und sollten wie bei Frauen gegeben werden. Das gilt auch für die Behandlung mit CDK4/6-Hemmern bei Männern mit hormonsensiblen Brustkrebs.

16 - Brustkrebsnachsorge

Ziele der Nachsorge

Im Rahmen der Brustkrebsnachsorge erhalten die Patientinnen in regelmäßigen Abständen Kontrolltermine bei ihren behandelnden Ärzt*innen. Diese Nachsorgetermine sollten unbedingt wahrgenommen werden, denn sie verfolgen verschiedene Ziele:

- Ein Wiederauftreten der Erkrankung (Krankheitsrückfall bzw. Rezidiv) muss frühzeitig erkannt werden. Ein Rückfall kann im Bereich der ursprünglich betroffenen Brust, aber auch in der Brust auf der Gegenseite auftreten oder sich in Form von Tochtergeschwülsten (Metastasen) in anderen Körperorganen zeigen.
- Der Erfolg der medikamentösen Nachbehandlung wird überprüft.
- Nebenwirkungen der Therapie werden kontrolliert und ggfs. notwendige Gegenmaßnahmen (Behandlungen) veranlasst. Zu kontrollieren ist z.B. ob eine Abnahme der Knochendichte vorliegt, die mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche einhergeht, oder ob sich eine Herzschwäche, eine extreme Müdigkeit (sog. Fatigue), sexuelle Beschwerden, ein Lymphödem oder Folgeerkrankungen entwickelt haben.
- Die Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit werden überprüft und ggfs. Maßnahmen zur Verbesserung empfohlen.

Inhalte der Nachsorge

Die Inhalte der Nachsorge sind vielfältig und müssen individuell auf die Bedürfnisse der Patientin abgestimmt werden:

- Beratung zu möglichen psychischen und sozialen Problemen, die in Folge der Erkrankung auftreten können. Dazu zählen beispielsweise der Umgang mit

der Angst/Sorge, dass die Brustkrebserkrankung erneut auftreten könnte, aber auch der Umgang mit den Folgen der Erkrankung bzw. der Behandlung wie zum Beispiel eine Konzentrationsschwäche, Fragen zur Sexualität, Wechseljahresbeschwerden. Junge Frauen haben oftmals Fragen zu einer möglichen Schwangerschaft bzw. der Umsetzung ihres Kinderwunsches. Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde, Betreuer) sollten ggfs. in die Beratung einbezogen werden. Neben der Beratung zu konkreten Fragestellungen geht es auch darum, den Patientinnen Sicherheit und Zutrauen zu geben, was der Lebensqualität insgesamt zugutekommt.

- Frauen mit einem hormonsensiblen Brustkrebs erhalten über mehrere Jahre eine endokrine (anti-hormonelle) Therapie. Die Einnahme wird im Rahmen der Nachsorge regelmäßig abgefragt, und ggfs. verändert, unter anderem mit Blick auf den aktuellen Menopausenstatus.
- Die Patientinnen können sich individuell zu Risikofaktoren und therapeutischen Maßnahmen (z. B. zum erblichen Brustkrebs, zur endokrinen Therapie, zu risikoreduzierenden Operationen, zum Wiederaufbau der Brust) beraten lassen.
- Motivation der Patientinnen zur Teilnahme an speziellen Programmen in der Nachsorgephase mit dem Ziel, ihr Rückfallrisiko zu reduzieren und den Heilungsprozess zu unterstützen. Dazu gehören beispielsweise Maßnahmen zur Lebensführung (Lifestyle) oder die Therapietreue etc. (sog. Interventionsprogramme).

Empfohlene Interventionen im Rahmen der Nachsorge

Empfehlungen für die Patientinnen

Beratung zum persönlichen Lebensstil und zur Vermeidung von Erkrankungen, die den Verlauf der Brustkrebserkrankung negativ beeinflussen können. Dazu gehören:

- regelmäßige Blutzuckerkontrollen und ggfs. einen erhöhten Blutzucker (Diabetes mellitus Typ II) gut einstellen
- Optimierung des Körpergewichts bei Patientinnen mit einem zu niedrigen oder zu hohen Body Mass Index (BMI: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ oder $>30 \text{ kg/m}^2$).

- Ernährungsberatung: Verzicht auf Nahrungsaufnahme (Essen) in den Nachtstunden (sog. nächtliche Nahrungskarenz). In der Zeit zwischen der letzten Mahlzeit am Tag (Abendbrot) und dem Frühstück am Folgetag sollten mindestens 13 Stunden liegen, in denen nichts gegessen wird. Wichtig ist zudem ein bewussterer Umgang mit Fetten in der Nahrung (mindestens 15 % weniger Kalorien durch Fett). Bei hormonsensiblen Brustkrebs geht eine fettreduzierte Ernährung mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit einher.
- Verzicht auf Rauchen. Rauchen erhöht die durch Brustkrebs verursachte, sog. Brustkrebs-spezifische Sterblichkeit um den Faktor 2 und die nicht-Brustkrebs-spezifische Sterblichkeit um den Faktor 4.
- Alkoholkonsum verringern. Pro Tag sollten weniger als 6g Alkohol zu sich genommen werden.
- regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivität
- Stressbelastung reduzieren
- regelmäßige Routine-Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen
- Die behandelnden Ärzt*innen sollten die Krankengeschichte und die Beschwerden der Patientinnen kennen und von den Patientinnen entsprechend informiert werden.
- Wichtig sind zudem eine körperliche und gynäkologische Untersuchung.

Folgende Maßnahmen sind im unmittelbaren Zusammenhang mit der Brustkrebs-Erkrankung wichtig:

- Anleitung der Patientin zur Selbst-Untersuchung der Brust
- Mammographie
- Ultraschalluntersuchung der Brust
- Eine Kernspintomographie der Brust (Magnetresonanztomographie) ist zu erwägen bei erhöhtem Rückfallrisiko (z. B. Alter < 50 Jahren, erhöhte Brustdichte, eingeschränkte Beurteilbarkeit der Ultraschall- und Mammographie-Aufnahmen).
- Regelmäßige Knochendichtemessung bei Frauen mit früh eingetretenen Wechseljahren und Frauen unter Aromatasehemmer-Einnahme.

Echokardiographie-Kontrolle nach 6, 12 und 24 Monaten bei Patientinnen, die eine Therapie mit möglicherweise herzscheidigenden Medikamenten (z. B. Anthrazyklinen und/oder anti-HER2-Therapie) erhalten haben, um eine Herzschwäche rechtzeitig zu erkennen. Die Echokardiographie sollte wdhrend der Behandlung erfolgen. Nach Beendigung der medikamentosen Therapie sollte in den nlichsten fmf Jahren 1x pro Jahr ein Herzultraschall durchgefuhrt werden. Dies gilt insbesondere fur Patientinnen mit zusatzlichen kardialen Risikofaktoren. Ab dem 6. Jahr wird ein Herzultraschall alle funf Jahre empfohlen.

Folgende Untersuchungen werden im Rahmen der klinischen Nachsorge nicht empfohlen (Ausnahme: im Rahmen klinischer Studien):

- Routine-Blutuntersuchungen (inkl. Tumormarker)
- Ultraschall der Leber
- Skelettszintigraphie
- Rontgenuntersuchung
- Computertomographie (Brust-, Bauchraum und Becken)
- Bestimmung isolierter Tumorzellen
- Bestimmung zirkulierender Tumor-DNA
- Positronenemissionstomographie (PET-CT)
- Ganzkorper-Kernspintomographie

Ablauf der Nachsorge

Übersicht zu den Nachsorge-Empfehlungen für Patientinnen mit invasivem und nicht-invasivem (DCIS: duktales carcinoma in situ) Brustkrebs, die keine Beschwerden haben:

Klinische Untersuchung		Nachsorge/Follow-up*					Screening/Follow-up
		1	2	3	4	5	
Jahre nach Primärtherapie		1	2	3	4	5	>5
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		invasiv: alle 3 Monate DCIS: alle 6 Monate			invasiv: alle 6 Monate		invasiv: alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		Monatlich					
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik ± Befunde ± Verdacht auf Rezidiv/Metastasen					
Mammographie u. Sonographie	BEO: **	beidseits alle 12 Monate					
	Mastektomie	andere Seite: alle 12 Monate					
Echokardiographie		6,12,24 Monate und jährlich bis 5 Jahre nach Abschluss der kardiotoxischen Therapie, danach alle 5 Jahre (v. a. bei Risikofaktoren)					

* Fortlaufende „Nachsorgeuntersuchungen“ bei noch laufender adjuvanter Therapie.

** Nach BEO: erste Mammographie 1 Jahr nach initialer Mammographie oder zumindest 6 Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie.

Hinweis: Die Nachsorge von Männern mit Brustkrebs sollte wie beim Brustkrebs der Frau erfolgen.

17 - Wiederauftreten der Erkrankung am selben Ort (lokaler Rückfall, lokoregionäres Rezidiv)

Definition und Häufigkeit von Rückfällen

Nachfolgende Übersicht zeigt das Risiko für Patientinnen mit früher Brustkrebs-erkrankung (kein Nachweis von Tumorzellen in anderen Organen des Körpers), dass nach abgeschlossener Behandlung innerhalb von zehn Jahren erneut eine Brustkrebs-Erkrankung auftritt. Das Risiko für das Wiederauftreten in der ursprünglich betroffenen (gleichen) Brust nach brusterhaltender Operation (BEO) liegt etwas höher als für das Auftreten in den Lymphknoten der Achselhöhle oder nach Brustentfernung.

Ort des Rückfalls		Häufigkeit innerh. von 10 Jahren
In der gleichen Brust	nach brusterhaltender Therapie u. Bestrahlung	5-10 %
An der Brustwand	nach kompletter Brustentfernung	2-4 %
In der Achselhöhle	nach vollständiger Lymphknotenentfernung	1-2 %
	nach Entfernung des Wächterlymphknotens	0,25 %

Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Diagnose,

Das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt (nach Abschluss der Therapie) einen Rückfall der Brustkrebs-erkrankungen zu bekommen, ist erhöht, wenn folgende Faktoren bei Erstdiagnose vorliegen. Es handelt sich hierbei um Risikofaktoren für eine aggressivere Erkrankung:

- Ungünstige klinische und anamnestische Faktoren:
 - junges Alter
 - Tumor-bedingte Beschwerden bei Erstdiagnose
 - Übergewicht (erhöhter Body-Mass-Index)

- Ungünstige biologische Eigenschaften des Tumors:
 - hoher Entartungs- bzw. Differenzierungsgrad (G3)
 - Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäßen nachweisbar (L1 oder V1)
 - HER2-positive Biologie
 - kein hormonsensibler Tumor (Hormonrezeptor-negativ, d. h. fehlende Hormonabhängigkeit)
 - erhöhter Proliferationsmarker (Ki67)
 - keine Komplettremission nach neoadjuvanter (präoperativer) medikamentöser Therapie (d.h. Tumorrest nach medikamentöser Therapie nachweisbar)
 - Triple-negativer Brustkrebs (TNBC: kein Nachweis von Hormonrezeptoren und HER2-Rezeptoren; d.h. keine Sensibilität für eine anti-hormonelle oder anti-HER2-gerichtete Behandlung)
 - großer Tumor in der Brust
 - Risiko steigt mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle
 - inflammatorischer Brustkrebs (sog. ‚entzündlicher‘ Brustkrebs)
 - Multizentrischer Brustkrebs (mehrere Tumorherde in einer Brust)

- Unzureichende Ersttherapie
 - Der Tumor in der Brust wurde nicht im Gesunden entfernt (R1-Resektion)
 - Keine Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation (BEO)
 - keine medikamentöse Therapie nach Leitlinien-Empfehlung

- Mit speziellen Programmen lässt sich das Rückfallrisiko berechnen, sog. Risikoberechnungsprogramme (Nomogramme/Risiko-Scores, die das Risiko anhand der vorliegenden Faktoren mittels Punktwert bestimmen, zum Beispiel CPS+EG-Score).

Behandlung bei lokalem Rückfall in der Brust oder an der Brustwand

Kommt es zu einem Rückfall der Erkrankung in der Brust oder an der Brustwand muss zunächst kontrolliert werden, ob der Tumor auch in andere Organe des Körpers gestreut hat, um sog. Fernmetastasen ausschließen zu können. Dies erfolgt durch eine Computertomographie des Brustkorbes und Bauchraumes sowie eine Skelettszintigraphie, die aktive Veränderungen im Knochen feststellt. In speziellen Fällen kann auch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT: spezielle Untersuchung aus der Nuklearmedizin) zum Einsatz kommen.

Operative Behandlung bei lokalem Rückfall (Lokalrezidiv) in der gleichen Brust

Kommt es nach brusterhaltender Operation (BEO) zu einem Lokalrezidiv in der gleichen Brust gibt es mehrere operative Möglichkeiten:

- Die größtmögliche Sicherheit, um ein weiteres Rezidiv in der gleichen Brust zu vermeiden, bietet die komplette Brustentfernung. Sie geht mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einher, dass alle Tumorzellen, die für den Rückfall verantwortlich waren, entfernt wurden.
- Eine erneute brusterhaltende Operation (BEO) ist je nach Befund und Vortherapien möglich. Dieses Vorgehen könnte mit einem etwas erhöhten Risiko für einen weiteren Rückfall einhergehen und das kosmetische Ergebnis der Operation (Symmetrie beider Brüste) beeinträchtigen. Eine erneute Strahlentherapie wird empfohlen. Denkbar ist auch eine Teilbrustbestrahlung.
- Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten in der Achselhöhle wird keine erneute Entfernung der Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten [SLN; engl.: sentinal lymph node]) oder die komplette Entfernung der Lymphknoten in der Achselhöhle empfohlen.

Lokale Behandlung bei Rückfall an der Brustwand oder in der Achselhöhle

Kommt es nach Brustentfernung zu einem Rückfall an der Brustwand der entfernten Brust oder zeigen sich auffällige Lymphknoten in der Achselhöhle wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Die größtmögliche Sicherheit, einen weiteren Rückfall zu vermeiden, wird durch das komplette operative Entfernen des neu aufgetretenen Tumors erreicht.
- Ob eine zusätzliche Strahlentherapie auf die Brustwand oder den Bereich der befallenen Lymphknoten und ihre Abflusswege notwendig ist, wird in Abhängigkeit von der vorangegangenen Bestrahlung und der Tumorsituation empfohlen.

Medikamentöse Therapie bei lokalem bzw. lokoregionärem Rückfall

- Bei hormonsensiblen Tumoren sollte zusätzlich eine endokrine (anti-hormonelle) Therapie durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn muss der Hormonrezeptor-Status erneut – in dem neu aufgetretenen Tumor – durch den Pathologen bestimmt werden, um sicher zu stellen, dass es sich um hormonsensible Tumorzellen handelt, die zum Wiederauftreten der Brustkrebs-Erkrankung geführt haben.
- Individuell zu diskutierende Fragestellungen betreffen den möglichen Einsatz einer Chemotherapie und/oder anti-HER2-gerichteten Behandlung:
 - Eine Chemotherapie hat bei nicht-hormonsensiblen Tumoren einen Vorteil.
 - Eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab oder andere gegen HER2 gerichtete Substanzen werden bei HER2-positivem Brustkrebs (HER2-Nachweis im Tumor) empfohlen.

Vorgehen bei nicht operablem lokalem Rückfall (Lokalrezidiv)

Falls bei einem lokalen Rückfall der Tumor in der Brust nicht komplett (nicht im gesunden Gewebe) entfernt werden kann, wird in Abhängigkeit von den Vorbehandlungen eine (erneute) Strahlentherapie empfohlen. Eine geeignete zusätzliche medikamentöse Behandlung kann den Effekt der Strahlentherapie verstärken. Darüber hinaus orientiert sich die medikamentöse Therapie an den Empfehlungen für die metastasierte Brustkrebserkrankung.

Eine lokale Überwärmung (Hyperthermie) des Tumorgewebes kann zusammen mit einer erneuten Strahlentherapie (Zweitbestrahlung) eingesetzt werden, um den

Effekt der Strahlentherapie zu verstärken und das Therapieergebnis zu verbessern. Die Hyperthermie sollte nur an entsprechenden Zentren durchgeführt werden, die zum Beispiel von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlen werden.

Metastasierte/fortgeschrittene Brustkreberkrankung: Einführung zur Behandlung (Kapitel 18–19)

Behandlungsziele bei metastasiertem/fortgeschrittenem Brustkrebs

Haben sich die Tumorzellen der Brustkreberkrankung über das Blut und/oder die Lymphflüssigkeit (Lymphe) bzw. Lymphgefäße auf andere Körperorgane verteilt und dort festgesetzt, spricht man von ‚Fernmetastasen‘ der Brustkreberkrankung bzw. einer metastasierten Erkrankung. Ziel jeder Therapie in der metastasierten bzw. weit fortgeschrittenen Krankheitssituation ist es, einen hohen Nutzen für die Patientinnen bei gleichzeitig wenigen, insbesondere wenig belastenden oder einschränkenden Nebenwirkungen zu erzielen. Die sog. gesundheitsbezogene Lebensqualität hat einen besonders hohen Stellenwert. Gemeint ist damit, dass Einschränkungen und Beschwerden, die entweder durch die Erkrankung und/oder durch die Behandlung ausgelöst werden, möglichst gering und wenig belastend sein sollten.

Die Therapieentscheidung ist nicht immer einfach, da häufig mehrere Möglichkeiten mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen abgewogen und mit den Patientinnen besprochen werden müssen. Aber, dank der zahlreichen Fortschritte in den letzten Jahren ist es heute in vielen Fällen und in immer mehr Situationen möglich, trotz der fortgeschrittenen Situation die Erkrankung über einen langen Zeitraum bei guter gesundheitsbezogener Lebensqualität zu kontrollieren. Kommt es unter Therapie zum erneuten Tumorwachstum, gibt es viele weitere Therapiemöglichkeiten, um die Erkrankung erneut zu stabilisieren.

Um die therapeutischen Möglichkeiten, die immer vielfältiger und komplexer geworden sind, optimal zu nutzen, sollten Patientinnen darauf achten, dass ‚ihre

Erkrankung' in einem sog. interdisziplinären Tumorboard eines zertifizierten Brustzentrums vorgestellt und diskutiert wird. In so einem Tumorboard sitzen onkologisch tätige Ärzt*innen verschiedener Fachrichtungen, die für die Therapieentscheidung relevant sind und große Erfahrungen mit der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs haben.

Faktoren, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind

- Wunsch der Patientin
- Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen
- Alter der Patientinnen
- Wie schnell schreitet die Erkrankung fort?
- Wie viel Zeit ist seit der Erstdiagnose vergangen?
- Beschwerdebild und Nebenwirkungen der Vortherapien
- Art und Zahl der mit Tumorzellen befallenen Organe (Metastasen/Tochtergeschwülste)
- Welcher Brustkrebs-Subtyp liegt vor?
 - Liegt ein hormonabhängiger, sog. hormonsensibler oder ein nicht-hormonsensibler Tumor vor? (d. h. Hormonrezeptor-Status prüfen)
 - Liegt eine HER2-Überexpression und damit ein HER2-positiver Tumor vor? d. h. HER2-Status prüfen)
 - Wie stark ist die HER2-Expression?
- Befindet sich die Patientin vor oder nach den Wechseljahren? (d. h. Menopausenstatus prüfen)
- Ggfs. Tumorbiologie untersuchen (d. h. Expression /Vorhandensein spezieller Oberflächenstrukturen auf den Tumor- oder Immunzellen prüfen, die für bestimmte Therapien wichtig sind, z. B. PD-L1-Expression auf Immunzellen).
- Liegt eine genetisch bedingte (erbliche) Brustkrebserkrankung vor? (d. h. nach genetischen Mutationen in der Keimbahn suchen, z. B. den *BRCA1/2*-Mutationsstatus untersuchen und ggf. weitere mögliche genetische Veränderungen prüfen; sog. Keimbahnmutationsnachweis im Blut)
- vorausgegangene Therapien und ihre Verträglichkeit beachten

Mehrere Therapielinien nutzen

- Für die Behandlung der metastasierten/fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung stehen verschiedene Substanzen und Therapien und damit auch verschiedene Therapielinien zur Verfügung. Die Erkrankung kann daher bei erneutem Fortschreiten oftmals erneut stabilisiert werden.
- Die erste medikamentöse Behandlung für die metastasierte Erkrankung wird als Erstlinientherapie (engl.: ‚first line‘-Therapie) bezeichnet. Spricht der Tumor auf die Behandlung an, wachsen die Metastasen nicht weiter oder bilden sich zurück und werden kleiner. Im Idealfall ist in der Bildgebung kein Tumorgeewebe mehr nachweisbar und die durch die Brustkrebserkrankung ausgelösten Beschwerden gehen zurück.

In der metastasierten Situation muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der Tumor irgendwann wieder zu wachsen beginnt, weil die Therapie ihre Wirkung verloren hat (sog. Tumorprogress oder Tumorprogression). Für diese Situation stehen weitere medikamentöse Therapien zur Verfügung und es beginnt die sog. Zweitlinientherapie (engl.: ‚second line‘-Therapie).

Bei erneuten Tumorprogress folgt die sog. Drittlinientherapie (engl.: ‚third line‘-Therapie) und so weiter. Kommt es zu Nebenwirkungen, kann eine Therapie unter bestimmten Voraussetzungen auch einmal unterbrochen oder die Intervalle, in denen die Medikamente eingenommen oder verabreicht werden, können verlängert werden.

18 - Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie der metastasierten Brustkrebskrankung

Die endokrin-basierte medikamentöse Therapie ist Standard

Bei Brustkrebs werden unter anderem hormonabhängige Karzinome und solche, die nicht hormonabhängig wachsen, unterschieden. Bei hormonabhängigem Brustkrebs wird das Tumorwachstum wesentlich durch die weiblichen Geschlechtshormone angetrieben. Die Tumorzellen dieser Karzinome lassen sich daher hormonell beeinflussen und gelten als hormonsensibel. Dies lässt sich medikamentös nutzen, indem eine endokrine bzw. anti-hormonelle Therapie eingesetzt wird. Diese hemmt die wachstumsfördernde Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone, insbesondere des Östrogens, auf das Wachstum bzw. die Ausbreitung der Tumorzellen. Liegt ein hormonsensibler Brustkrebs vor, sind im metastasierten/fortgeschrittenen Stadium endokrine bzw. vorzugsweise endokrin-basierte Therapien die medikamentöse Behandlung der ersten Wahl. Bei der endokrin-basierten Therapie wird die endokrine Therapie in Kombination mit einem weiteren zielgerichteten Medikament eingesetzt.

Verschiedene endokrine und endokrin-basierte Therapien verfügbar

- Für die endokrine bzw. antihormonelle Therapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung: Aromatasehemmer, selektive Östrogenrezeptor-abbauende Substanzen (z. B. Fulvestrant, Elacestrant) oder das Anti-Östrogen Tamoxifen. Welche Substanz eingesetzt wird, muss im Einzelfall entschieden werden – unter anderem in Abhängigkeit vom Alter der Patientin, von Begleiterkrankungen, vom Rückfallrisiko und von potenziellen Nebenwirkungen.
- Bei der endokrin-basierten Behandlung erhalten die Patientinnen zusätzlich zur endokrinen Therapie eine weitere zielgerichtete Substanz. Für die erste medi-

kamentöse Therapie im Rahmen der metastasierten/fortgeschrittenen Erkrankung ist der zusätzliche Einsatz eines sog. CDK4/6-Inhibitors Standard. Diese Substanzen verstärken die Wirksamkeit der endokrinen Medikamente. Kommt es zum erneuten Tumorwachstum stehen für die nachfolgenden Therapien (sog. spätere Therapielinien) weitere zielgerichtete Substanzen zur Verfügung.

- Bei Frauen vor den Wechseljahren (sog. prämenopausale Patientin) sollte zusätzlich die Hormonproduktion der Ovarien (Eierstöcke) medikamentös mit einem sog. GnRH(Gonadotropin-Releasing Hormon)-Analogon unterdrückt werden.

Vor Therapiebeginn zu bedenken bzw. zu beachten

- Da eine endokrine bzw. endokrin-basierte medikamentöse Therapie nur bei hormonsensiblen Brustkrebs wirkt, sollte vor Therapiebeginn der Hormonrezeptor(HR)-Status überprüft werden. Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung ändern, weshalb der HR-Status von Metastasen nicht zwingend mit dem des ursprünglichen Tumors identisch ist. Falls möglich, sollte deshalb von der aktuellsten Metastase eine Gewebeprobe gewonnen werden, um den HR-Status neu zu bestimmen.
- Droht Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs der Funktionsverlust eines Organs und/oder bestehen aufgrund der Metastasierung deutliche (tumor-bedingte) Beschwerden wurde lange Zeit der sofortige Einsatz einer Chemotherapie empfohlen. Aufgrund neuer Studiendaten wurde diese Empfehlung abgeschwächt: In dieser Situation ist es in vielen Fällen möglich, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Die Entscheidung erfolgt anhand verschiedener Kriterien und sollte jeweils mit den Patientinnen besprochen werden.
- Therapieentscheidungen sollten die vorangegangenen medikamentösen Behandlungen mit ihrer jeweiligen Ansprechdauer, das Alter, andere Erkrankungen sowie den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente berücksichtigen.
- Eine endokrine/anti-hormonelle Therapie und eine Chemotherapie sollten nicht gleichzeitig gegeben werden (Ausnahme: im Rahmen von klinischen Studien). Wird bei Patientinnen mit hormonsensiblen metastasiertem Brustkrebs eine

Chemotherapie eingesetzt, macht es jedoch Sinn, eine endokrine/anti-hormonelle Therapie nach Abschluss der Chemotherapie als sog. Erhaltungstherapie zu geben, um den Therapieerfolg möglichst lange zu erhalten. Wurde im Rahmen der Chemotherapie zusätzlich eine Antikörper-Therapie eingesetzt, sollten diese unter der endokrinen Therapie fortgeführt werden. Eine Antikörper-Therapie ist eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung, die Tumorzellen anhand spezieller Proteine auf der Zelloberfläche erkennt und gezielt abtötet.

- **Hinweis:** Endokrine/anti-hormonelle Therapien haben im Vergleich zur endokrin-basierten Therapie meist weniger Nebenwirkungen. Vor der Therapieentscheidung muss daher immer der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Je nachdem, welche Substanz zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzt wird, sind entsprechende regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Blick auf mögliche Nebenwirkungen notwendig, wie beispielsweise Blutbildkontrollen.

Endokrin-basierte Therapie vor den Wechseljahren (prämenopausale Frauen)

- Frauen vor den Wechseljahren sollten zusätzlich ein GnRH-Analogon erhalten, um die Hormonproduktion der Ovarien (Eierstöcke) zu unterdrücken (siehe oben).
- Eine prämenopausale Patientin kann unter GnRH-Analoga-Therapie analog zu einer Patientin nach den Wechseljahren (postmenopausale Frau) behandelt werden.
- Kombinationstherapien mit CDK4/6-Inhibitoren, GnRH-Analoga und endokriner/anti-hormoneller Therapie werden bevorzugt eingesetzt, wenn erstmals Fernmetastasen (Tumorzellen in anderen Körperorganen) nachgewiesen wurden (sog. medikamentöse Erstlinientherapie).

Endokrin-basierte Therapie nach den Wechseljahren (postmenopausale Frauen)

- Die effektivste Therapie für postmenopausale Patientinnen ist derzeit eine Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant plus einem CDK4/6-Hemmer. Mit Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib stehen drei CDK4/6-Hemmer zur Auswahl. CDK4/6-Hemmer blockieren die Zellteilung und damit die Vermehrung der Tumorzellen. Sie verstärken die Wirksamkeit der endokrinen Therapie.
- Bei ausgeprägten Nebenwirkungen, die auf die Kombination mit dem CDK4/6-Hemmer zurückgehen, kann eine Dosisreduktion sinnvoll sein oder ein Wechsel auf einen anderen CDK4/6-Hemmer diskutiert werden.

Maßnahmen bei erneutem Tumorwachstum

- Kommt es unter der ersten endokrinen Therapie für die metastasierte/fortgeschrittene Erkrankung zum erneutem Tumorwachstum, sollte das Tumorgewebe auf mögliche genetische Veränderungen (Mutationen) untersucht werden, die für die weitere Therapieentscheidung wichtig sein können. Hierzu zählen insbesondere genetische Veränderungen des Östrogenrezeptors (*ESR1*-Mutation), des *PIK3CA*-Gens sowie Veränderungen in den *AKT1*- und *PTEN*-Genen. Patientinnen mit solchen Veränderungen sprechen auf die endokrine Therapie nicht mehr oder nicht mehr ausreichend gut an. Durch spezielle zielgerichtete Therapien lässt sich dies verhindern. Die Mutationsanalysen können am Tumorgewebe oder aus dem Blut (Flüssigkeitsbiopsie, sog. Liquid Biopsy) erfolgen. Je nach Ergebnis sind unterschiedliche Therapieansätze möglich.
- Darüber hinaus sollte evaluiert werden, ob ein erblicher Brust- oder Eierstockkrebs vorliegt, da in diesem Fall zusätzliche Therapieoptionen bestehen. Der Nachweis erfolgt über eine Blutuntersuchung auf eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (siehe Kapitel 2+4).

Therapie bei erneutem Tumorwachstum ohne Nachweis therapierelevanter Mutationen

- Wurde bei Erstdiagnose einer Fernmetastasierung keine endokrin-basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Hemmer gegeben, kann diese bei erneutem Tumorwachstum, wenn die Erkrankung wieder voranschreitet, eingesetzt werden.
- Wurde bereits eine endokrin-basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Hemmer eingesetzt und schreitet die Erkrankung voran, ist die Kombination mit dem mTOR-Hemmer Everolimus plus einem Aromatasehemmer oder einem antiöstrogen wirkenden Medikament eine Therapiemöglichkeit. Everolimus ist eine zielgerichtete Substanz, die über die Hemmung von mTOR wichtige, für das Tumorwachstum relevante Signalwege in den Tumorzellen blockiert. Resistenzentwicklungen gegenüber einer endokrinen/antihormonellen Therapie können so verhindert werden.
- Bei langem Ansprechen auf eine vorangegangene endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Hemmer kann bei nur geringem Fortschreiten des Tumorwachstums erwogen werden, eine endokrin-basierte Behandlung mit einem CDK4/6-Hemmer fortzusetzen (sog. ‚treatment beyond progression‘). Dabei sollte sowohl die endokrine Therapie als auch auf einen anderen CDK4/6-Hemmer gewechselt werden.
- Nur im Einzelfall sollte nach vorangegangener endokrin-basierter Therapie mit einem CDK4/6-Hemmer auf eine alleinige endokrine/antihormonelle Therapie (Aromataseinhibitor oder Fulvestrant) gewechselt werden, da diese dann kaum noch wirksam ist.

Therapie bei erneutem Tumorwachstum und Nachweis therapierelevanter Mutationen

- Bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation nach vorangegangener endokrin-basierter Therapie mit einem CDK4/6-Hemmer ist Elacestrant eine wirksame Therapiemöglichkeit. Elacestrant ist ein Medikament, das den Östrogenrezeptor selektiv abbaut (SERD: selektive Östrogenrezeptor-abbauende Substanz [engl.: selec-

tive estrogen-receptor degrader]). Patientinnen, die auf die endokrin-basierte Vorthherapie mit dem CDK4/6-Hemmer lange angesprochen haben, profitieren besonders gut von Elacestrant.

- Wurde eine Mutation im *PIK3CA*-Gen nachgewiesen, ist der *PI3K*-Hemmer Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eine wirksame Therapie.
- Die endokrin-basierte Kombinationstherapie mit dem neuen AKT-Hemmer Capiwasertib plus Fulvestrant ist eine neue Therapiemöglichkeit bei Nachweis von Veränderungen (Aberrationen) im Tumor am *PIK3CA*-Gen, *AKT1*-Gen oder *PTEN*-Protein (unterschiedliche Gene). Die Mutationen an besagten Genen führen zu einer Überaktivierung des *AKT*-Signalweges in den Tumorzellen, so dass die endokrinen Therapien nicht mehr wirken können. Durch den *AKT*-Hemmer Capiwasertib wird dies unterbunden.
- Patientinnen, bei denen eine Mutation im *BRCA1/2*-Gen vorliegt, steht mit den PARP-Inhibitoren eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Zwei PARP-Inhibitoren sind derzeit in Deutschland zugelassen (Olaparib und Talazoparib).

Endokrine Therapieoptionen bei Tumorwachstum und nach intensiver Vorthherapie

Für Patientinnen mit hormonsensiblen metastasiertem Brustkrebs, die für die metastasierte Erkrankung bereits intensiv mit endokrinen und/oder zielgerichteten Therapien vorbehandelt sind, sind die Weiterbehandlung mit Fulvestrant, Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer, jeweils als Monotherapie (alleinige Therapie), mögliche Therapieoptionen.

Endokrine Therapie bei HER2-Überexpression

- Hormonsensible Brustkrebserkrankungen (HR+), bei denen zusätzlich eine HER2-Überexpression bzw. -Positivität (HER2+) vorliegt, sprechen weniger gut auf eine alleinige endokrine/anti-hormonelle Therapie an.
- Patientinnen, deren Brustkrebs diese Konstellation (HR+/HER2+) aufweist,

sollten eine Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten. Welche anti-HER2-gerichtete Therapie eingesetzt wird, richtet sich unter anderem nach der Vorbehandlung (siehe auch Kapitel 19)

- Kommt eine Chemotherapie nicht in Frage, ist die Kombination aus Aromatasehemmer plus den anti-HER2-gerichteten Antikörper Trastuzumab eine Therapiealternative. Die Kombination erreicht bessere Ergebnisse als die alleinige Behandlung mit einem Aromatasehemmer. Die Ansprechrate liegt dennoch deutlich niedriger als unter einer anti-HER2-gerichteten Therapie plus Chemotherapie.
- Bei hohem Remissions- und Therapiedruck kann die Kombination eines Aromatasehemmers mit den beiden anti-HER2-gerichteten Antikörpern Trastuzumab/Pertuzumab (sog. duale Antikörper-Blockade) erwogen werden, so eine Chemotherapie nicht in Frage kommt.
- In den späteren Therapielinien - bei bereits intensiv vorbehandelten Patientinnen - ist die Kombination aus CDK4/6-Hemmer plus eine anti-HER2-gerichtete Therapie eine relativ gut verträgliche und effektive Therapiemöglichkeit. Daten liegen vor zur Kombination mit Abemaciclib/Fulvestrant plus Trastuzumab.

19 - Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Brustkrebs

Allgemeines zur Chemotherapie

Eine Chemotherapie wird bevorzugt beim triple-negativen Brustkrebs (TNBC), der nicht hormonsensibel ist und Hormon-unabhängig wächst, sowie beim HER2-positiven Brustkrebs eingesetzt. Unter bestimmten Voraussetzungen wird die Chemotherapie durch zielgerichtete Substanzen (Therapien) ergänzt. Beim Hormonrezeptor-positiven (hormonsensiblen) Brustkrebs wird eine Chemotherapie seltener - je nach Vorbehandlung und Tumorbiologie - eingesetzt (siehe vorangegangenes Kapitel 18).

Während beim frühen Brustkrebs meist Kombinations-Chemotherapien eingesetzt werden, erhalten metastasierte Patientinnen bevorzugt eine einzelne Chemotherapie-Substanz (sog. Monotherapie), die ggfs. um eine zielgerichtete Therapie erweitert wird. Monotherapien sind besser verträglich, so dass die Patientinnen bei guter gesundheitsbezogener Lebensqualität eine Rückbildung und Stabilisierung ihrer Erkrankungen erreichen können. Studiendaten belegen, dass sich mit der Chemotherapie ± zielgerichtete Therapie nicht nur eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Rückfalls erreichen lässt, sondern auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

In seltenen Situationen, zum Beispiel wenn aufgrund starker Beschwerden sehr rasch eine Besserung erreicht werden muss, kann eine Kombinations-Chemotherapie mit zwei Chemotherapie-Substanzen sinnvoll sein. Diese sog. Polychemotherapie erreicht eine schnellere Wirkung, ist aber meist mit mehr Nebenwirkungen verbunden. Sie sollte daher besonderen Situationen vorbehalten bleiben.

Alle Therapieoptionen prüfen

Generell ist es wichtig, alle verfügbaren bzw. in Frage kommenden Therapieoptionen zu besprechen, um die jeweils beste Behandlungsmöglichkeit zu finden und die Erkrankung über eine lange Zeit gut zu kontrollieren. Insbesondere mit einer Kombination aus Chemotherapie und den neuen zielgerichteten Substanzen ist eine wirksame Behandlung möglich, um die Überlebenszeit bei meist guter Lebensqualität zu verlängern. Es ist daher wichtig zu prüfen, ob die Voraussetzungen für den Einsatz einer zielgerichteten Substanz vorliegen. Auch deshalb sollte die Therapieentscheidung in einem interdisziplinären Tumorboard eines zertifizierten Brustzentrums besprochen werden.

Chemotherapie-Substanzen für metastasierten Brustkrebs

- Chemotherapie-Substanzen (sog. Zytostatika) der Wahl sind Taxane (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, nab-Paclitaxel) und/oder Anthrazykline (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin), die auch in Kombination eingesetzt werden können.
- Beim triple-negativen Brustkrebs - keine Hormonabhängigkeit und keine HER2-Überexpression (HER2-negativ [HR-]/HER2-) - sind Platin-Substanzen wie Carboplatin eine weitere Therapiemöglichkeit. Besonders effektiv sind Platin-Substanzen bei genetisch bedingtem (erblichen) Brustkrebs. Erblicher Brustkrebs liegt zum Beispiel bei Nachweis pathogener Varianten (PV) in einem der Brustkrebs-Gene *BRCA1/2* vor. Eine entsprechende Testung, ob PVs vorliegt, wird empfohlen (siehe Kapitel 2).

Hinweis: Auch, wenn ein Zytostatikum bereits im Rahmen einer früheren Behandlung eingesetzt wurde, kann die erneute Behandlung mit der Substanz (sog. Re-Induktion) sinnvoll und effektiv sein. Dies wird im Einzelfall entschieden, unter anderem in Abhängigkeit vom früheren Ansprechen und wie lange dies her ist.

Zielgerichtete Substanzen in der metastasierten Situation

- Zielgerichtete Substanzen sind Medikamente, die nur bei Zellen mit bestimmten Eigenschaften wirken. Ihr Einsatz ist nur dann sinnvoll, wenn die Tumorzellen diese Eigenschaften nachweislich aufweisen. Zielgerichtete Substanzen sind entweder Antikörper, die an spezielle Strukturen auf der Zelloberfläche von Tumorzellen binden, oder es handelt sich um sehr kleine Substanzen (Moleküle; sog. ‚small molecules‘), welche in die Zelle aufgenommen werden und die Abläufe in der Tumorzelle stören.
- Der Wirkmechanismus zielgerichteter Substanzen basiert auf dem ‚Schlüssel-Schloss-Prinzip‘: Die zielgerichtete Substanz fungiert als ‚Schlüssel‘, der in das ‚Schloss‘ der Tumorzelle passt und deren Zerstörung einleitet.
- Da gesunde Körperzellen diese Zielproteine nicht und nur in sehr geringer Zahl auf ihrer Zelloberfläche aufweisen, beschränkt sich die Wirkung zielgerichteter Substanzen überwiegend auf Tumorzellen. Ihre Nebenwirkungen unterscheiden sich daher von denen einer Chemotherapie, die im Prinzip alle Körperzellen angreifen kann.
- Die zielgerichteten Substanzen haben für sich allein meist keine oder nur eine begrenzte Wirksamkeit. Sie werden daher in der Regel in Kombination mit einer Chemotherapie oder auch einer endokrinen/anti-hormonellen Therapie eingesetzt.

Zielgerichtete Substanzen für spezielle Situationen

Es gibt andere zielgerichtete Substanzen, die nicht auf Tumorzellen wirken, sondern im umliegenden Gewebe, das die Tumorzellen für ihr Wachstum und ihre Nährstoffversorgung brauchen:

Angiogenesehemmer: Damit ein Tumor oder eine Metastase wachsen kann, müssen Blutgefäße gebildet werden, welche die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleisten. Mit einer sog. anti-angiogenetischen Therapie – Gabe

eines Angiogenesehemmers, wie zum Beispiel Bevacizumab – lässt sich die Neubildung von Gefäßen verhindern. Bevacizumab ist für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen und erreicht in Kombination mit einer Chemotherapie beispielsweise eine raschere Linderung der Beschwerden, hat aber bislang im Rahmen von klinischen Studien keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gezeigt. Bevacizumab sollte bei Bedarf möglichst in der Erstlinientherapie und in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin eingesetzt werden. Nach Beendigung der Chemotherapie ist die alleinige Gabe von Bevacizumab als Erhaltungstherapie eine Option. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen sollte dem Einsatz von Bevacizumab eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen.

Knochenschützende Substanzen: Damit Knochenmetastasen wachsen können, müssen im Knochen ‚Löcher‘ entstehen, in denen sie sich ausbreiten können. Damit dies geschieht, aktivieren die Knochenmetastasen die sog. Osteoklasten. Das sind gesunde Zellen, die den Knochenstoffwechsel regulieren und bei Bedarf defekte Knochensubstanz auflösen. Sie stehen normalerweise in einem Gleichgewicht mit den sog. Osteoblasten, die den Knochen mit gesunder Knochensubstanz wieder aufbauen. Die Aktivierung der Osteoklasten durch Knochenmetastasen kann medikamentös durch den Antikörper Denosumab oder sog. Bisphosphonate gehemmt werden. Dadurch fehlt den Tumorzellen der Platz, um sich auszubreiten. Das Metastasenwachstum wird gestoppt. Beide Substanzen können unabhängig vom Brustkrebs-Subtyp eingesetzt werden.

Eine **seltene Nebenwirkung beider Substanzen** ist, dass sich unter der Therapie eine Kieferosteonekrose (Kieferknochenschwund) entwickeln kann. Dabei stirbt der Unterkieferknochen teilweise oder komplett ab. Vor Therapiebeginn sollte daher unbedingt eine zahnärztliche Kontrolle und ggfs. Behandlung erfolgen. Die Komplikation ist selten, aber sehr schwer zu behandeln. Auch bei geplanten größeren zahnärztlichen Eingriffen sollten Denosumab bzw. Bisphosphonate vor und nach dem Eingriff für eine längere Zeit abgesetzt werden. Der Zahnarzt sollte im Vorfeld kontaktiert werden, damit er Vorsichtsmaßnahmen treffen kann (z. B. Antibiotika-Gabe).

PARP-Inhibitoren (PARPi): PARPi sind Medikamente, welche Enzyme (PARPs) hemmen, die an Reparaturmechanismen im Zellkern beteiligt sind. Werden die PARPs gehemmt, muss/kann die Zellreparatur alternativ über die *BRCA1/2*-Gene erfolgen. Sind diese mutiert, funktioniert das nicht mehr, weshalb die Tumorzelle nicht überleben kann. Im Einzelfall kann der Einsatz eines PARPi auch bei Nachweis einer Mutation im *PALB2*-Gen erwogen werden.

Hinweis: PARP-Inhibitoren sind Therapieoptionen beim triple-negativen und HR+/HER2-negativen metastasierten Brustkrebs, wenn eine PV in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen vorliegt. Die genetische Testung erfolgt als Blutuntersuchung. Sie wird bei Patientinnen mit metastasiertem HER2- Brustkrebs unbedingt und frühzeitig empfohlen, um einen PARP-Inhibitor zeitgerecht einsetzen zu können.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC: antibody-drug-conjugate) sind innovative Medikamente, die mittlerweile bei allen Subtypen von metastasiertem Brustkrebs eingesetzt werden. Sie bestehen aus mehreren Komponenten: Ausgangspunkt ist ein Antikörper, an den über eine spezielle Verbindung (sog. ‚Linker‘) eine Chemotherapie-Substanz (Zytostatikum, sog. ‚Payload‘) gekoppelt ist. Der Antikörper bringt das Zytostatikum (Payload) direkt (zielgerichtet) zu den Tumorzellen. Dies ist möglich, weil der Antikörper bestimmte Eiweißmoleküle (sog. Proteine), die sich auf der Oberfläche von Tumorzellen befinden, erkennt und an diese bindet. Ist der Antikörper in der Tumorzelle angekommen, wird das Zytostatikum abgespalten und kann die Tumorzellen gezielt attackieren und abtöten.

Moderne ADCs besitzen eine besonders innovative Linker-Verbindung. Der Linker kann abgespalten werden, so dass die transportierte Chemotherapie nicht nur in der Tumorzelle selbst, sondern auch in deren unmittelbarer Nachbarschaft wirken kann. Dieser sog. ‚Bystander Effekt‘ führt dazu, dass die Chemotherapie auch benachbarte Tumorzellen erreicht, die eine andere Oberflächenstruktur besitzen und nicht vom Antikörper erkannt werden können. ADCs mit dieser innovativen Lin-

ker-Verbindung sind zum Beispiel Sacituzumab Govitecan (SG) und Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd). SG besteht aus einem Antikörper, der an TROP2 bindet und T-DXd ist ein anti-HER2-gerichtetes ADC. TROP2 sind Proteine, die sich auf der Oberfläche der meisten Brustkrebszellen befinden, weshalb – anders als bei HER2 – keine Testung auf TROP2 notwendig ist.

Anti-HER2-gerichtete Medikamente

Anti-HER2-gerichtete Medikamente werden beim sog. HER2-positiven Brustkrebs eingesetzt. HER2 steht für ‚humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor2‘, ein Eiweißmolekül, das auf der Oberfläche der Tumorzellen vermehrt vorkommen und überexprimiert sein kann. Ist dies der Fall, spricht man vom ‚HER2-positiven‘ Brustkrebs. Der HER2-Rezeptor fördert das Wachstum der Tumorzellen und damit die Ausbreitung der Brustkrebserkrankung. Zielgerichtete Therapien gegen HER2 (sog. anti-HER2-gerichtete Therapien) unterbrechen die Aktivierung von HER2, hemmen damit das Tumorwachstum und aktivieren zugleich die körpereigene Immunabwehr.

Anti-HER2-gerichtete Medikamente sind Standard

Die anti-HER2-gerichtete Behandlung ist die Standardtherapie beim HER2-positiven metastasierten Brustkrebses. Sie hat den Therapieerfolg und die Prognose von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs deutlich verbessert:

- **Trastuzumab und Pertuzumab** sind zwei anti-HER2-gerichtete Antikörper mit unterschiedlichen Angriffspunkten (Wirkmechanismus). Sie werden als Kombination eingesetzt (duale Antikörper-Blockade), da sie sich in ihrer Wirksamkeit ergänzen. Die duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab ist in Abhängigkeit von einer möglichen Vortherapie (früher Brustkrebs) und dem Zeitfenster dazwischen eine Standardtherapie für die Erstlinientherapie bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Da beide Antikörper gezielt HER2-positiven Tumorzellen attackieren und gesunde Körperzellen keine bzw. kaum HER2-Rezeptoren besitzen, haben sie nur wenige Nebenwirkungen.

Sie verstärken aber sehr effektiv die Wirkung einer Chemotherapie. Nach Beendigung der Chemotherapie, kann die anti-HER2-gerichtete Behandlung als Erhaltungstherapie über viele Jahre fortgeführt werden. Beide Antikörper können intravenös oder als subkutane Injektion (Spritze unter die Haut) verabreicht werden. Beim hormonsensiblen metastasierten Brustkrebs mit HER2-Überexpression kann die Antikörpertherapie auch mit einer endokrinen/anti-hormonellen Therapie kombiniert werden.

- **T-DM1** (Trastuzumab Emtansin) ist ein anti-HER2-gerichtetes ADC („Antikörper-Drug-Konjugat“, s.o.), das aus dem Antikörper Trastuzumab plus Chemotherapie (Maytensin) besteht. Nach Bindung von T-DM1 an den HER2-Rezeptor auf der HER2-positiven Tumorzelle wird das Medikament in die Tumorzelle aufgenommen, wo die Chemotherapie dann freigesetzt wird. In Zellen, welche keinen HER2-Rezeptor tragen (z. B. gesunde Körperzellen), wird das Medikament nicht aufgenommen, weshalb T-DM1 bei hoher Wirksamkeit nur wenige Nebenwirkungen macht. T-DM1 wird beim HER2-positiven metastasierten Brustkrebs in Abhängigkeit von möglichen Vortherapien eingesetzt.
- **T-DXd** (Trastuzumab Deruxtecan) ist ebenfalls ein anti-HER2-gerichtetes ADC, das für vorbehandelte Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wird. Das ADC wirkt nicht nur beim HER2-positiven Brustkrebs (hohe Anzahl an HER2-Molekülen auf der Brustkrebszell-Oberfläche, sog. HER2-Überexpression), sondern auch bereits bei schwacher HER2-Expression, den sog. HER2-low und HER2-ultralow Karzinomen.
- **Tucatinib** ist ein als Tablette verfügbares Medikament, ein sog. „small molecule“ (Tyrosinkinasehemmer), das beim HER2-positiven metastasierten Brustkrebs in Kombination mit dem Zytostatikum Capecitabin und dem anti-HER2-gerichteten Antikörper Trastuzumab eingesetzt werden kann. Voraussetzung ist, dass die Patientinnen bereits die anti-HER2-gerichteten Standardtherapien erhalten haben und die Erkrankung erneut fortgeschritten ist. Besonders vielversprechend ist die Kombination mit Tucatinib bei Patientinnen mit Hirnmetastasen.
- **Lapatinib** ist ein ebenfalls als Tablette verfügbares „small molecule“ (Tyrosinkinasehemmer), welches sich gegen HER2-positiven Zellen richtet. Es kann in

Kombination mit Trastuzumab oder einer Chemotherapie eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass die Patientinnen bereits mit Trastuzumab vorbehandelt sind und die Erkrankung wieder fortschreitet. Lapatinib hat häufig mehr Nebenwirkungen als die anti-HER2-gerichteten Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab und wird angesichts der neuen anti-HER2-gerichteter Medikamente (ADCs, Tucatinib) eher in einer späteren Therapielinie eingesetzt.

Wann welche anti-HER2-gerichtete Therapie?

- Im Rahmen der Erstlinientherapie sollten Trastuzumab und Pertuzumab gemeinsam in Kombination mit einer Taxan-haltigen Chemotherapie eingesetzt werden (duale Blockade).
- Bei erneutem Fortschreiten der Erkrankung wird die Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) empfohlen.
- Bei einem erneuten Progress kann die Kombination aus Tucatinib mit Capecitabin und Trastuzumab verwendet werden.
- Sollte es zu einem erneuten Progress kommen, ist die Kombination von Trastuzumab/ Lapatinib als Kombinationstherapie oder eine Kombination aus Lapatinib/Chemotherapie eine mögliche Option (Drittlinientherapie).
- Sollte T-DM1 noch nicht zum Einsatz gekommen sein, zeigt die Substanz auch nach mehrfacher Vorbehandlung (s. o.) eine gute Wirkung und kann eingesetzt werden.
- T-DXd war im direkten Vergleich bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen wirksamer als T-DM1. Stehen beide ADC noch als Therapieoption zur Wahl, sollte T-DXd der Vorzug gegeben werden.
- Für Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs und Hirnmetastasen sind sowohl T-DXd als auch die Kombination Tucatinib/ Capecitabin/ Trastuzumab Therapiemöglichkeiten. In kleineren Studien wurde auch für Lapatinib und Neratinib, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie ein Therapieansprechen beobachtet.

Immuntherapien bei triple-negativen Mammakarzinomen

- Immuntherapien sind eine wichtige neue Therapieform für unterschiedliche Tumorarten, unter anderem auch für Brustkrebs. Hier ist die Immuntherapie mit sog. ‚Checkpoint-Inhibitoren‘ für Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC: kein positiver Hormon- und kein positiver HER2-Status) als neue und wirksame Therapiemöglichkeit in der metastasierten Situation etabliert.
- Damit das Immunsystem des Körpers den Tumor nicht angreift, nutzt dieser vielfältige Möglichkeiten, um die körpereigene Immunabwehr auszutricksen bzw. zu blockieren. Mit den Checkpoint-Inhibitoren lässt sich diese Hemmung der körpereigenen Immunabwehr ausschalten. Aktuell funktioniert das beim metastasierten TNBC nur in Kombination mit einer Chemotherapie. Der Tumor sollte zudem bestimmte Eigenschaft aufweisen wie die sog. PD-L1-Positivität. PD-L1 steht für programmierter Zelltod-Ligand. PD-L1 ist ein sog. Immun-Checkpoint, der vom Tumor exprimiert wird, und der das Immunsystem unterdrückt. Dies geschieht, in dem PD-L1 an den PD-1-Rezeptor bindet. Der PD-1-Rezeptor ist ein Oberflächenprotein auf bestimmten Zellen des körpereigenen Immunsystems. Durch die Bindung von PD-L1 an diesen Rezeptor ist das Immunsystem nicht mehr in der Lage, Tumorzellen zu erkennen und zu vernichten. Dies lässt sich durch die Immuntherapie unterbinden.
- Entgegen der landläufigen Meinung hemmt die Chemotherapie nicht das Immunsystem, sondern stimuliert dieses sogar und optimiert damit die Wirksamkeit der Immuntherapie. Derzeit stehen zwei Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab und Atezolizumab) zur Verfügung, die beide zusammen mit einer Chemotherapie eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass die PD-L1-Positivität, welche die Voraussetzung für die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibition ist, für beide Checkpoint-Inhibitoren unterschiedlich definiert ist und auch unterschiedlich gemessen wird.

- Der Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab wird bei PD-L1-positivem triple-negativem Brustkrebs (TNBC) in Kombination mit der Chemotherapie *nab*-Paclitaxel als Erstlinienbehandlung eingesetzt. Der Nachweis der PD-L1-Positivität wird mit dem sog. Immun-Cell-Score (IC-Score) bestimmt. Atezolizumab ist wirksam bei einem IC-Score $\geq 1\%$.
- Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab wird ebenfalls beim PD-L1-positiven TNBC in der ersten Therapielinie in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Als Chemotherapie kommen verschiedene Substanzen in Frage: Paclitaxel, *nab*-Paclitaxel oder die Kombination aus Carboplatin/Gemcitabin. Die PD-L1-Positivität wird für Pembrolizumab mit dem sog. CPS (combined positive score)-Wert bestimmt. Pembrolizumab ist wirksam ab einem CPS ≥ 10 .
- Sowohl Atezolizumab als auch Pembrolizumab werden nach Ende der Chemotherapie als Erhaltungstherapie (ohne Chemotherapie) fortgeführt. Sie verlängern die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Für Pembrolizumab wurde zudem auch eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen.

Studienteilnahme

Die Forschung entwickelt ständig neue zielgerichtete Substanzen, inkl. Immuntherapien. Diese werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt und untersucht. Sollten Sie daran Interesse haben, fragen Sie an Ihrer Klinik nach, ob sich diese an klinischen Studien beteiligt und Sie an einer entsprechenden Studie teilnehmen können.

20 - Osteoonkologie und Knochengesundheit

Unter ‚Osteoonkologie‘ wird die Behandlung von Knochenmetastasen verstanden, wenn die Tumorzellen der Brustkrebskrankung in die Knochen gelangt sind. Beim Thema ‚Knochengesundheit‘ geht es dagegen darum, ungünstige Einflüsse der Tumorthherapie auf das Skelettsystem zu vermeiden bzw. diese zu behandeln.

Unter manchen Tumorthapien kann die Knochensubstanz und damit die Stabilität der Knochen abnehmen, so dass ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche besteht. Je nach Schweregrad spricht man von einer Osteoporose (sog. ‚Knochenbrüchigkeit‘, ‚Knochenschwund‘) oder in weniger ausgeprägten Fällen von einer Osteopenie (verminderte Knochendichte, sog. ‚dünne Knochen‘). Die vorsorgliche Gabe von Substanzen, die den Knochenabbau hemmen, kann bei bestimmten Patientengruppen auch dazu beitragen, einer Metastasierung vorzubeugen.

Osteoonkologie

Bei der Behandlung von Knochenmetastasen (Nachweis von Tumorzellen der Brustkrankung im Knochen) geht es darum, durch die Knochenmetastasen ausgelöste Komplikationen im Bereich des Skeletts zu vermeiden bzw. zu behandeln. Dazu zählen: Knochenschmerzen, Knochenbrüche, ein erhöhter Kalziumspiegel im Blut (sog. Hyperkalzämie) sowie das sog. spinale Kompressionssyndrom.

Bei einer Hyperkalzämie kommt es zur Überladung des Organismus mit Kalzium, das aus dem Knochen freigesetzt wird. Beim spinalen Kompressionssyndrom führen die Knochenmetastasen zu einer Quetschung des Rückenmarks. Im Idealfall werden diese Komplikationen durch eine entsprechende medikamentöse Behandlung, eine Operation oder in bestimmten Situationen auch durch eine Bestrahlung vermieden. Als Basistherapie erhalten Patientinnen daher Medikamente, die den Knochen schützen, wie zum Beispiel ein Bisphosphonat oder den Antikörper Denosumab.

Beide Medikamente vermindern die Aktivität der knochenabbauenden Zellen, der sog. Osteoklasten und hemmen deren Funktion.

Überblick zum Einsatz von Bisphosphonaten bzw. Denosumab

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

Dosierung von Bisphosphonaten bzw. Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen

Es stehen verschiedene Bisphosphonate zur Verfügung, die unterschiedlich eingenommen und dosiert werden. Denosumab kann alle 4 oder alle 12 Wochen gegeben werden. Für Denosumab wird empfohlen, nach Ende der Behandlung noch für weitere 1-2 Jahre ein Bisphosphonat einzusetzen:

- Clodronat 1600 mg oral/tgl. (wird oral eingenommen, d.h. als Tablette oder Kapsel)
- Clodronat 1500 mg intravenös (i.v.-Gabe), alle 3-4 Wochen (wird z. B. als Spritze in eine Vene injiziert)
- Pamidronat 90 mg i.v.-Gabe, alle 3-4 Wochen
- Ibandronat 6 mg i.v.-Gabe, alle 3-4 Wochen
- Ibandronat 50 mg oral/tgl.
- Zoledronat 4 mg i.v.-Gabe, alle 4 Wochen
- Zoledronat 4 mg i.v.-Gabe, alle 12 Wochen (insbesondere bei anhaltendem Rückgang der Beschwerden)
- Denosumab 120 mg s.c.-Gabe, alle 4 Wochen (s.c. = subkutan, Spritze unter die Haut)
- Denosumab 120 mg s.c.-Gabe, alle 12 Wochen

Hinweis: Vor Therapiebeginn mit einem Bisphosphonat oder mit Denosumab ist

ein Besuch beim Zahnarzt notwendig, um Zähne, Zahnfleisch und Kieferknochen zu untersuchen und um sicher zu stellen, dass möglicherweise notwendige Zahnbehandlungen noch vor Therapiebeginn erfolgen. Auch während der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab ist besondere Sorgfalt in Bezug auf die Zahngesundheit erforderlich. Diese Maßnahmen dienen der Vorbeugung einer Kieferosteonekrose (Zerstörung des Kieferknochens). Kieferosteonekrosen sind eine mögliche Nebenwirkung der Behandlung. Sie sind selten, aber schwer zu behandeln, wenn sie eintreten.

Lokale Therapiemaßnahmen

Lokale Therapiemaßnahmen sind solche, die dort, wo die Knochenmetastasen sitzen, vorgenommen werden. Bei Knochenmetastasen sind dies operative Maßnahmen oder eine Strahlentherapie. Diese lokalen Therapien dienen der Vorbeugung oder Behandlungen von Komplikationen, die durch Knochenmetastasen ausgelöst werden (können). Sie sind erforderlich, wenn eine Fraktur (Knochenbruch) droht oder bereits eingetreten ist, die Funktion des Knochens bzw. eines Gelenks (Beweglichkeit) eingeschränkt ist oder durch Knochenmetastasen eine Nerven- oder Rückenmarkskompression vorliegt. Auch Schmerzen können lokale Therapiemaßnahmen erforderlich machen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist die wichtigste lokale Therapiemaßnahme bei Knochenmetastasen. Sie hat folgende Effekte:

- Verminderung von Knochenschmerzen
- Rekalzifizierung des Knochens (d. h. Erhöhung des Kalziumgehaltes und damit Stabilisierung des Knochens), um Knochenbrüche zu vermeiden
- Senkung des Rückfallrisikos nach Operation bei Knochenmetastasen
- Verbesserung von Funktionalität und Beweglichkeit
- Hochpräzisionsbestrahlung zur Abtötung von Metastasen, wenn nur wenige Metastasen vorliegen (sog. oligometastasierte Erkrankung)

Hinweis: Je nach individueller Situation, Ausdehnung und Lage der Metastasen variieren die Strahlendosis und die Anzahl der Bestrahlungssitzungen. Meist sind zwischen 1 und 10 Bestrahlungssitzungen erforderlich. In ausgewählten Fällen kann eine Bestrahlung nach einem längeren Zeitabstand erneut im gleichen Zielgebiet eingesetzt werden, z.B. wenn erneut Schmerzen auftreten.

Operation

Die Operationsverfahren zur Behandlung von Knochenbrüchen, die durch Knochenmetastasen bedingt sind, unterscheiden sich nicht von der operativen Versorgung von Knochenbrüchen infolge eines Unfalls (Trauma). Der Einsatz von Metallplatten, Vernagelung oder Gelenkersatz sind genauso möglich. Nach einer Operation sollte zur Stabilisierung zusätzlich eine Strahlentherapie durchgeführt werden (s.o.).

Operation und Bestrahlung werden auch bei einer Rückenmarksquetschung (sog. spinales Kompressionssyndrom) zur Behandlung eingesetzt, u. a. auch, um eine Querschnittlähmung zu vermeiden.

Knochengesundheit unter onkologischer Therapie

Eine Osteoporose kann im Rahmen einer Chemo- oder endokrinen Therapie als Folge hormoneller Veränderungen entstehen, insbesondere dann, wenn es als Folge der Therapie zu einer Unterdrückung des Sexualhormons Östrogen kommt. Östrogene sind am Knochenstoffwechsel beteiligt, weshalb eine Abschwächung ihrer Wirkung die Knochendichte negativ beeinflussen kann. Nicht nur Knochenmetastasen (s.o.), sondern auch eine Osteoporose kann zu Knochenbrüchen, Schmerzen und/oder einer Verformung der Wirbelsäule führen.

Prophylaktische (vorbeugende) Maßnahmen

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

- Wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe (Vorbeugung) und ggfs. auch zur Therapie ist eine ‚knochengesunde‘ Lebensweise. Eine ‚knochengesunde‘ Lebensweise umfasst Sport und Bewegung (auch Kraftsport), eine kalziumreiche Ernährung (u. a. Käse, Milchprodukte, kalziumreiches Mineralwasser) sowie eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D3 als Tablette. Schädlich für die Knochendichte sind Rauchen, zu viel Alkohol sowie Untergewicht.
- Bei verminderter Knochendichte und/oder Bruchgefahr sollte eine Behandlung mit einem Bisphosphonat oder Denosumab (s.o.) erfolgen. Die Dosierung beider Medikamente ist bei verminderter Knochendichte (Osteoporose) deutlich geringer als bei Patientinnen mit Knochenmetastasen. Die Gefahr von Kieferosteonekrosen ist aufgrund der niedrigen Dosierung sehr gering. Die Dosierung folgt den Leitlinien des DVO (Dachverband Osteologie, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183001>).

Dosierung von Bisphosphonaten bzw. Denosumab bei erniedrigter Knochendichte

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

Knochenmetastasen vermeiden

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Bisphosphonate bei Patientinnen mit früher Brustkrebserkrankung (keine Fernmetastasierung nachweisbar), das Risiko für eine zukünftige Metastasierung senken können, wenn sie im Rahmen der adjuvanten (= postoperativen [nach Operation]) medikamentösen Behandlung eingesetzt werden. Die Daten weisen zudem darauf hin, dass die Senkung des Me-

tastasenrisikos dazu beitragen kann, dass die Patientinnen länger überleben. Dies trifft für ältere Brustkrebspatientinnen nach den Wechseljahren (postmenopausal) ebenso zu wie für jüngere Patientinnen, wenn die Eierstockfunktion medikamentös unterdrückt wird (Einsatz eines GnRH-Analogons).

Zudem schützt die prophylaktische Gabe eines Bisphosphonats im frühen Stadium vor einer Osteoporose. Die Bisphosphonate sind für prophylaktische Gabe im frühen Brustkrebs-Stadium nicht zugelassen. Seit 2024 sind jedoch einige Bisphosphonate (Clodronat, Ibandronat, Zoledronat, Pamidronat) offiziell verschreibungsfähig im Rahmen des sog. ‚off-label use‘ (sprich: außerhalb der Zulassung). Die prophylaktische Bisphosphonat-Gabe sollte maximal fünf Jahre durchgeführt und beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Adjuvante Dosierungen zur Senkung des Metastasenrisikos

- Clodronat 1600 oder 1040 mg/tgl., oral (Tablette)
- Zoledronat 4 mg i.v.-Gabe (intravenös), alle 6 Monate
- Ibandronat 50 mg/tgl., oral

21 – Behandlungen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasierung

Metastasen in anderen Organen (M1-Situation)

Ist eine Brustoperation bei M1 sinnvoll?

- Hat sich die Brustkrebskrankung auf andere Körperorgane ausgebreitet (sog. Fernmetastasen), stellt sich die Frage, ob es für die Patientin von Vorteil ist, den Tumor in der Brust bzw. die Lymphknoten in der Achselhöhle operativ zu entfernen. Studiendaten zeigen, dass eine Operation des Tumors in der Brust bei Vorliegen von Fernmetastasen nur in ausgesuchten Situationen erfolgen sollte und ggfs. auch erst nachdem die medikamentöse Behandlung ihre Wirkung gezeigt hat: So kann eine Brustoperation für Patientinnen mit nur sehr begrenzter Anzahl und Größe von Fernmetastasen, die sehr gut auf die vorangegangene medikamentöse Behandlung angesprochen haben (deutliche Rückbildung der Erkrankung), in Erwägung gezogen werden, um die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung zu verlängern.
- Darüber hinaus kann eine Operation des Tumors in der Brust sinnvoll sein, wenn sich dadurch weitere Tumorkomplikationen in der Brust vermeiden lassen, wie zum Beispiel eine Blutung, die Bildung einer offenen Wunde oder eine Entzündung.
- Alternative lokale Therapieformen wie z. B. die Strahlentherapie müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Wenige Metastasen in Lunge und Leber

Lokale Behandlung bei wenigen Metastasen in der Leber oder Lunge (sog. Oligometastasierung)

- Liegen nur wenige, vorzugsweise kleinere Metastasen vor und sind diese klar

voneinander abgegrenzt, spricht man von einer sog. Oligometastasierung. Je weniger Metastasen vorliegen, desto eher kann eine lokale Behandlung (Operation, Bestrahlung oder andere lokale Maßnahmen, z. B. eine Hochfrequenzbehandlung [RFA: Radiofrequenzablation]) sinnvoll sein. Es handelt sich jeweils um eine sehr individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von den jeweiligen Gegebenheiten und dem Wunsch der Patientin. Vor einem Eingriff sollte, wenn möglich, von der Metastase eine Biopsie (Gewebeprobe) entnommen und histologisch untersucht werden. Dies kann therapeutische Konsequenzen haben.

- Leider gibt es aktuell international keine einheitliche Definition des Begriffs ‚Oligometastasierung‘. Die AGO-Organkommission nennt als wichtigste Kriterien den Nachweis von maximal fünf Fernmetastasenherden bei geringer Größe jedes einzelnen Metastasenherdes.
- Weitere lokale Maßnahmen, die im Einzelfall eingesetzt werden können, sind eine gezielte Bestrahlung der Metastasen (z. B. mit stereotaktischer Bestrahlung oder einer selektiven internen Radiotherapie [SIRT oder TARE: transarterielle Radioembolisation]) oder eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie plus Verschluss der Tumorgefäße, die den Tumor ernähren (sog. Chemoembolisation [TACE]).

Hinweis: Generell hat die medikamentöse Therapie Vorrang. Sie sollte nicht durch Operationen von Metastasen verzögert werden.

Mögliche Ausnahmen:

- Liegen Weichteilmetastasen vor mit Befall von Haut, Muskel oder Lymphknoten, kann eine Operation Sinn machen, wenn sich das Tumorgewebe vollständig entfernen lässt.
- Die Bestrahlung ist die erste Wahl, wenn die Metastasen auf das Rückenmark drücken oder Nervengeflechte beeinträchtigen.
- In vorbestrahlten Körperregionen können eine Hyperthermie (= wärmebasierte Behandlungsmethode) sowie in entsprechend ausgestatteten Zentren die Elektrochemotherapie sinnvoll sein. Bei der Elektrochemotherapie wird der Effekt der

Chemotherapie verstärkt, indem elektrische Pulse das Eindringen des Wirkstoffs in die Tumorzelle erleichtern (Weitere Informationen:

<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html>)

Maligner Pleuraerguss

- Im Verlauf einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung kommt es bei einem Teil der Patientinnen zu einem malignen (bösartigen) Pleuraerguss, sprich einer Ansammlung von Flüssigkeit im Bereich des Rippenfells, in der Tumorzellen nachweisbar sind. Die Flüssigkeit entsteht durch eine Reaktion des Rippenfelles (sog. Exsudat), das durch Tumorzellen, die sich zwischen den Rippenfellblättern ausbreiten, hervorgerufen wird.
- Ein solcher maligner Pleuraerguss kann durch Entfernen der Flüssigkeit mittels Pleurapunktion und mit einer sog. chemischen Pleurodese (operativer Eingriff, um eine Flüssigkeitsansammlung zu verhindern, s. u.) behandelt werden, um eine möglichst lange örtliche Tumorkontrolle zu erreichen und um Atembeschwerden zu bekämpfen. Bei Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand sollten grundsätzlich weniger belastende (invasive) Maßnahmen bevorzugt werden.
- Mit bestimmten Substanzen, z. B. Talkum oder Povidon-Jod lässt sich eine Verklebung von Lungen- und Rippenfell erreichen (sog. chemische Pleurodese). Dieses Vorgehen wird besonders im Rahmen einer operativen Brustkorb-Spiegelung empfohlen.
- Das wiederholte Ablassen des Ergusses durch Pleurapunktionen kann im Einzelfall die operative Verklebung des Rippenfells hinauszögern oder unnötig machen. Daher sind kontinuierliche Pleurapunktionen mit anschließender Verklebung zu bevorzugen.
- Alternativ können heutzutage Kathetersysteme implantiert werden, die es den Patientinnen ermöglichen, nachfließende Flüssigkeit selbst abzulassen und damit die wiederholten Punktionen zu umgehen.

- Eine lokale Therapie des malignen Pleuraerguss wird empfohlen, wenn die Patientinnen Beschwerden haben, die durch den Pleuraerguss verursacht sind (z. B. Luftnot).
- Da der maligne Pleuraerguss eine Folge der Brustkrebserkrankung ist, muss unabhängig von der direkten Behandlung des malignen Pleuraerguss, die medikamentöse Behandlung der Brustkrebserkrankung bzw. der Tumorzellen weitergeführt bzw. eingeleitet werden, je nach Brustkrebs-Subtyp mit Chemotherapie und/oder endokriner/antihormoneller Behandlung und/oder Antikörpertherapie.

Maligner Aszites

- Ein maligner Aszites (sog. ‚Bauchwasser‘; bösartige Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum) entsteht analog zum Pleuraerguss durch eine Reaktion des Bauchfelles (Peritoneum) auf Tumorzellen im Bauchraum. Eine Behandlung ist notwendig bei Aszites-bedingten Beschwerden (z. B. Völlegefühl, Druck, Schmerzen im Bauchraum).
- Die Therapie besteht im Ablassen des Bauchwassers (Punktion), gegebenenfalls mit einem implantierten Kathetersystem sowie einer medikamentösen Behandlung, z. B. einer Chemotherapie und/oder endokrinen/antihormonellen Therapie und/oder Antikörpertherapie (siehe Ausführungen zum malignen Pleuraerguss).

Maligner Perikarderguss

- Bei einem Perikard- oder Herzbeutelerguss befindet sich vermehrt Flüssigkeit im Herzbeutel, wodurch die Herzleistung beeinträchtigt werden kann. Ein ausgeprägter Erguss muss daher entlastet werden. Besonders effektiv erscheint in dieser Situation die operative, Video-assistierte Brustkorb-Spiegelung oder die Punktion des Herzbeutels unter Ultraschallkontrolle.
- Zusätzlich können Chemotherapeutika direkt in den Herzbeutel eingebracht werden.

Weitere relevante Metastasenlokalisationen (mit Metastasen befallene Organe)

- Bei einem Befall des blutbildenden Knochenmarks kann trotz einer bereits bestehenden Zellarmut (sog. Blutarmut/Anämie) eine Chemotherapie hilfreich sein. Bevorzugt werden wöchentliche Gaben einer niedrig dosierten Chemotherapie. Bei Nachweis hormonsensibler Metastasen kann eine endokrin- bzw. anti-hormonell-basierte Therapie (d. h. in Kombination mit zielgerichteten Medikamenten; siehe Kapitel 18) erwogen werden.
- Führen Fernmetastasen in Organen mit örtlich begrenzten Wachstumsmöglichkeiten zu Beschwerden, weil sie auf andere Körperstrukturen drücken, kann der Einsatz einer örtlich streng begrenzten Strahlentherapie erwogen bzw. geprüft werden.
- Zeitgleich zur Ersterkrankung in der Brust oder zeitlich versetzt, können in der Achselhöhle der anderen, nicht an Brustkrebs erkrankten Seite (sog. kontralaterale Seite) Lymphknotenmetastasen auftreten. Diese können ohne und mit einer weiteren Fernmetastasierung einhergehen. Die Behandlung dieser Patientinnen muss individuell in Abhängigkeit von den weiteren Befunden und dem zeitlichen Auftreten der Erkrankung erfolgen. Wichtig ist in jedem Fall, vorher einen bösartigen Tumor in der bislang gesunden (kontralateralen) Brust und auch einen möglicherweise bislang nicht bekannten Tumor in einem anderen Organ (sog. unbekannter Primärtumor [CUP: ‚cancer of unknown primary‘]) auszuschließen.

22 - Metastasen im Gehirn (Hirnmastasen)

Allgemeines

- Das zentrale Nervensystem (ZNS) kann durch Absiedelungen von Tumorzellen (Metastasen) entweder ins Gehirn (sog. Hirnmastasen) oder im Bereich der Hirnhäute (= das Gehirn und das Rückenmark umschließendes Bindegewebe; sog. Leptomeningiosis carcinomatosa) befallen werden. Brustkrebs-Patientinnen mit Hirnmastasen haben in den letzten Jahren zugenommen. Dies lässt sich einerseits durch immer bessere Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit Brustkrebs im Allgemeinen erklären. Organmetastasen können heute besser kontrolliert werden, wodurch betroffene Patientinnen länger leben und im weiteren Verlauf der Erkrankung häufiger Hirnmastasen entwickeln. Zum anderen wurden die diagnostischen Möglichkeiten im Gehirn verbessert. Wesentlichen Anteil daran hat der häufigere Einsatz der genaueren MRT(Magnetresonanz-, Kernspintomographie)-Diagnostik. Bislang gibt es jedoch keinen Anhalt dafür, dass MRT-Untersuchungen des Gehirns mit dem Ziel einer Früherkennung von Hirnmastasen die Überlebensraten bei beschwerdefreien Brustkrebs-Patientinnen verbessern.
- Patientinnen mit Hirnmastasen sollten in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung entsprechend spezialisierter Radiolog*innen, Chirurg*innen und onkologisch tätigen Ärzt*innen vorgestellt und die Therapiemöglichkeiten diskutiert werden. So kann eine individuell optimale Behandlung der Hirnmastasen unter Berücksichtigung der Gesamtsituation festgelegt werden.
- Mögliche Therapieoptionen bei Hirnmastasen sind die Operation, die Bestrahlung sowie die medikamentöse Behandlung. Je nach Situation werden mehrere Therapieoptionen kombiniert.

- Die Überlebenszeiten von Brustkrebs-Patientinnen mit Hirnmetastasen haben sich insgesamt deutlich verbessert.

Lokale Therapie (Bestrahlung und/oder Operation)

- Bei einzelnen oder wenigen Metastasen sollte eine gezielte Hochpräzisionsbestrahlung dieser Herde in einer einzigen oder wenigen Sitzungen erfolgen (sog. stereotaktische Bestrahlung). Die stereotaktische Bestrahlung wurde vorrangig bei Patientinnen mit 1-10 Hirnmetastasen untersucht.
- Eine Operation sollte in Betracht gezogen werden, wenn es sich um eine einzelne Metastase im Gehirn handelt, eine aktuelle Histologie erforderlich ist, ausgeprägte Beschwerden durch die Metastase bestehen oder eine stereotaktische Bestrahlung aufgrund der Metastasengröße (> 3-4 cm) nur eingeschränkt möglich ist.
- Wurden Hirnmetastasen operativ entfernt, muss das Tumorbett nachbestrahlt werden, um das lokale (örtliche) Rückfallrisiko zu senken. Ggfs. sollte eine gezielte lokale (stereotaktische) Bestrahlung weiterer verbliebener Hirnmetastasen erfolgen.
- Eine zusätzliche Bestrahlung des gesamten Gehirns (sog. Ganzhirnbestrahlung) nach operativer Entfernung der Metastase(n) oder nach stereotaktischer Bestrahlung kann das Auftreten weiterer Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf verzögern, geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für Langzeitnebenwirkungen einher (u. a. Konzentrations-/Merkfähigkeitsstörungen, Fatigue [Müdigkeit; Erschöpfung], Haarausfall).
- Eine Ganzhirnbestrahlung (ggfs. in Kombination mit einer Dosis-Aufsättigung [sog. Boost] der bestehenden Metastasen) wird empfohlen, wenn eine stereotaktische Bestrahlung nicht möglich ist. Bei guter Prognose sollten gedächtnisbildende Gehirngebiete (sog. Hippocampus) geschont werden.
- Eine Nebenwirkung der stereotaktischen Bestrahlung kann – insbesondere, wenn sie in Kombination mit einer medikamentösen Therapie eingesetzt wird – die sog. Radionekrose (= Absterben/Zerstörung von gesundem Gewebe in der bestrahlten Region) sein.

Medikamentöse Therapie

- Je nach Gesamtsituation der Erkrankung und Allgemeinzustand der Patientin kann eine rein Beschwerde-orientierte Behandlung (Kortison-haltige Medikamente, ggf. Mittel gegen epileptische Anfälle) sinnvoll sein und sollte erwogen werden.
- Bei den meisten Patientinnen wird die lokale Therapie (Strahlentherapie/Operation) durch eine medikamentöse Behandlung ergänzt.
- Bei Patientinnen mit HER2-positiven Brustkrebs und beschwerdefreien (asymptomatischen) Hirnmetastasen kann eine alleinige medikamentöse Behandlung mit anti-HER2-gerichteten Substanzen eine Option sein. Voraussetzung ist, dass für die Substanzen eine Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen nachgewiesen wurde.
- Bei Patientinnen mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen, die lokal mit einer Strahlentherapie und/oder operativ behandelt wurden, muss die aktuelle medikamentöse Behandlung nicht geändert werden, wenn die Erkrankung außerhalb des Gehirns (Metastasen in anderen Organen) stabil ist und sich nicht verschlechtert hat.

Metastasen entlang der Hirnhäute

- Eine Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie kann auch beim Befall der Hirnhäute mit Metastasen (sog. Leptomeningeosis carcinomatosa) eine gute Wirksamkeit zeigen und durchgeführt werden.
- Aufgrund des zumeist verstreuten Ausbreitungsmusters entlang der Hirnhäute und im Wirbelsäulenbereich kann eine Chemotherapie auch innerhalb des Rückenmarkkanals (intrathekal) verabreicht werden.
- Liegt ein umschriebener (räumlich definierter) Befall der Hirnhäute mit Beschwerden vor, kann eine Bestrahlung sinnvoll sein. Diese kann ergänzend zu einer anderen Therapie oder als einzige Maßnahme durchgeführt werden. In der Regel erhalten die Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung und/oder eine ge-

zielte Bestrahlung der betroffenen Herde im Rückenmarkskanal. Eine Bestrahlung der gesamten sog. kraniospinalen Achse, die das gesamte Gehirn und den gesamten Rückenmarkskanal umfasst, kommt nur in ausgewählten Fällen zum Einsatz.

- Wichtig ist, dass Patientinnen mit Leptomeningeosis carcinomatosa ergänzend eine palliative Mitbetreuung erhalten, um unter anderem eine bestmögliche Lebensqualität zu gewährleisten.

23 - Ernährung, körperliche Aktivität und ergänzende Therapiemaßnahmen

Fragen zur Ernährung, einer gesunden Lebensführung und möglichen ergänzenden Therapien sind für Patientinnen eine Möglichkeit des aktiven Umgangs mit ihrer Erkrankung. Auch die behandelnden Ärzt*innen sollten wissen, welche zusätzlichen Maßnahmen die Patientinnen in Anspruch nehmen oder nehmen wollen. Nur so lassen sich unliebsame „Überraschungen“ vermeiden, die z.B. aufgrund von Wechselwirkungen zwischen der Krebsbehandlung und den Zusatztherapien entstehen können.

In diesem Kapitel werden daher komplementäre (ergänzende) Maßnahmen vorgestellt, die für Brustkrebspatientinnen sinnvoll sein können und entsprechend gut untersucht sind (sog. integrative Medizin). Diese ergänzenden Maßnahmen können dazu führen, dass sich Nebenwirkungen vermeiden lassen oder deutlich reduziert werden. Sie können möglicherweise auch dazu beitragen, dass sich die Prognose verbessert. Viele der Maßnahmen sind sowohl bei frühem als auch bei metastasiertem Brustkrebs einsetzbar.

Weitere Informationen bei Fragen zur integrativen Medizin sowie eine detaillierte Bewertung aller Verfahren unter: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/komplementaermedizin. Hier gibt es auch einen Fragebogen zur Vorbereitung auf das Arztgespräch.

Ernährung, körperliche Aktivität und Brustkrebs

Die hier vorgestellten Empfehlungen gelten als wissenschaftlich gesichert. So konnte gezeigt werden, dass sich die Brustkrebsprognose und die allgemeine Gesundheit durch eine ausgewogene Ernährung gemäß den allgemeinen Ernährungsrichtlinien verbessert.

Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung und Bewegung

- fettbewusst essen, d. h. selten tierische/gesättigte Fette verwenden. Olivenöl soll einen günstigen Einfluss haben
- ballaststoffreich essen, d. h. viel Obst, Gemüse und Vollkornprodukte
- mäßig fettarme Milchprodukte
- ein normales Körpergewicht anstreben, d. h. kein Übergewicht aber auch kein Untergewicht
- auf Alkohol und Nikotin verzichten
- regelmäßige sportliche Ausdauerbetätigung und Bewegung im Alltag einbauen

Folgende Dinge vermeiden, um die Brustkrebsprognose nicht zu verschlechtern

- Radikale Hungerdiäten
- Fehl und Mangelernährung (sehr einseitige Ernährung)
- Ergänzende Maßnahmen, die nicht mit dem behandelnden Ärzteteam abgesprochen sind, um unerwartete und unerwünschte Wechselwirkungen mit der Krebstherapie zu vermeiden. Dazu zählen auch Maßnahmen/Substanzen aus dem naturheilkundlichen oder komplementärmedizinischen Bereich. Alle ergänzenden Maßnahmen sollten mit den Ärzt*innen abgesprochen werden.

Komplementäre (ergänzende) Maßnahmen

- ⊕ Die hier vorgestellten komplementären Maßnahmen werden ausschließlich ergänzend zur konventionellen Brustkrebsbehandlung durchgeführt. Sie sind keine Behandlungsalternative zur konventionellen Brustkrebsbehandlung. Der Verzicht auf eine empfohlene wissenschaftlich begründete (sog. evidenzbasierte) Behandlung verschlechtert die Prognose und vermindert ggfs. die Chance auf Heilung.
- ⊕ Mit Blick auf komplementäre und alternative Therapiekonzepte ohne nachgewiesene positive Wirkung (d. h. keine ausreichende Evidenz für ihre Wirksamkeit) sollten keine diagnostischen Maßnahmen durchgeführt werden wie z. B. eine Irisdiagnostik.

- Jede Therapie muss mit Blick auf das Therapieziel beurteilt werden: Manche Substanzen oder Maßnahmen lindern therapiebedingte Nebenwirkungen, für andere wird ein eigenständiger onkologischer Effekt diskutiert (z. B. mehr Tumorrückbildungen, weniger Rückfälle).

Zusatztherapien/Maßnahmen, die ohne Einschränkungen empfohlen werden

Körperliches Training/Sport

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

Die sportliche Intensität sollte individuell an die Krankheitsphase und die Tagesform (Fitness) angepasst werden. Welche sportliche Aktivität/Bewegung durchgeführt wird, sollte die Patientin individuell entsprechend ihren Vorlieben entscheiden. Grundsätzlich wird empfohlen, mit sportlichen Aktivitäten/Bewegung langsam zu beginnen, um eine Überforderung zu vermeiden. Wichtig ist die Kombination aus gezieltem Kraft-, Ausdauer- und Vibrationstraining.

Mind-Body-Medizin

Die ‚Mind-Body-Medizin‘ unterstützt den gesundheitsfördernden Umgang mit Ernährung, Bewegung und Stressbelastungen mit dem Ziel, die körperlichen und seelischen Selbstheilungskräfte zu aktivieren. Achtsamkeitsbasierte Programme wie z. B. MBSR (‚Mindfulness-Based Stress Reduction‘: Gruppenprogramme mit den Schwerpunkten Stressbewältigung, Meditation, Yoga, kognitive Umstrukturierung, soziale Unterstützung) sowie Entspannung und Yoga können helfen, Ängste und Stress abzubauen und die Lebensqualität zu verbessern. Zudem berichten Pa-

tientinnen über günstige Wirkungen auf Nervenstörungen, die unter Chemotherapie auftreten können (sog. Polyneuropathie), auf Lymphödeme und insbesondere auf ‚Fatigue‘ (Erschöpfungszustand). Es gibt keine Hinweise, dass der Verzicht auf derartige Maßnahmen die Prognose verschlechtert.

Akupunktur

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

- Übelkeit und Erbrechen unter der Chemotherapie oder nach der Operation
- Gelenkschmerzen, Hitzewallungen unter endokriner Behandlung
- Schmerzen
- Fatigue (Erschöpfungszustand)
- Angst, Depression
- Schlafstörungen

Zusatztherapien/Maßnahmen, die im Einzelfall angewendet werden können

Für die hier vorgestellten Zusatztherapien/Maßnahmen wurde bislang kein Beleg für eine verbesserte Prognose erbracht, möglicherweise können sie aber die Lebensqualität der Patientinnen günstig beeinflussen. Eine allgemeine Empfehlung für ihren Einsatz gibt es daher nicht. Vielfach handelt es sich um pflanzliche Substanzen, die Wechselwirkungen mit der onkologischen Behandlung, speziell den modernen, zielgerichteten Krebsmedikamenten haben können. Auf mögliche Wechselwirkungen muss daher geachtet werden.

- Mineralien (Selen), Spurenelemente und niedrig dosierte Vitaminpräparate (inkl. Vitamin D) sollten nicht eingenommen werden, wenn kein Mangelzustand besteht. Die Einnahme von Antioxidantien (= Überbegriff für Substanzen, die z. B. freie Radikale abfangen, welche zu Zellschäden führen können) ist während einer Chemotherapie kontraindiziert. Für Vitamin D und Selen wird ein eigen-

ständiger, die onkologische Therapie unterstützender Effekt diskutiert, ist aber nicht belegt.

- Die Einnahme von Extrakten aus der Traubensilberkerze und der Mistel kann im Einzelfall hilfreich sein, auf mögliche Wechselwirkungen ist zu achten. Subkutan verabreicht (unter die Haut gespritzt) kann die Misteltherapie therapiebedingte Nebenwirkungen reduzieren.
- Thymuspeptiden verringern möglicherweise das Risiko schwerer Infektionen.
- Curcumin sowie die lokale Anwendung von Silymarin (Silybin, Mariendis-telextrakt) kann möglicherweise Hautreaktionen auf eine Strahlentherapie vermindern.
- Ingwer kann die Wirkung von Medikamenten gegen Übelkeit und Erbrechen verstärken, muss aber bzgl. möglicher Wechselwirkungen geprüft werden.
- Kurzzeitfasten kann möglicherweise die Lebensqualität verbessern und Fatigue vermindern.
- Phytotherapeutische Mittel (aus Pflanzen hergestellte Substanzen, die keine synthetischen Wirkstoffe enthalten) können gegen therapiebedingte Nebenwirkungen eingesetzt werden. Beispielsweise kann auf die Haut aufgetragene Calendula möglicherweise die Hautbelastungen unter einer Strahlentherapie verringern.
- Massage hilft eventuell gegen Fatigue, Angst, Schmerzen und Übelkeit
- Eine transkutane elektrische Nerven/Muskelstimulation (Elektro, Reizstromtherapie) kann möglicherweise tumorbedingte Schmerzen lindern.
- Hydrotherapie kann bei Hauttrockenheit, Hautverhärtung und Nagelveränderungen helfen.
- Akupunktur kann im Einzelfall bei kognitiver Dysfunktion (Leistungseinschränkungen des Denkens), Hitzewallungen, bei durch die Chemotherapie ausgelösten Nervenschmerzen (Polyneuropathie) und bei chronischem Lymphödem helfen.

Folgende Zusatztherapien/Maßnahmen werden nicht empfohlen

Für diese Zusatztherapien/Maßnahmen ist kein Nutzen für Brustkrebspatientinnen belegt. Es können sogar nachteilige Effekte haben und werden nicht empfohlen.

- Einnahme von hoch dosierten Vitaminen A, C und E. Insbesondere Raucherinnen sollten Vitamin A-haltige Substanzen vermeiden, da ein erhöhtes Risiko besteht, an Lungenkrebs zu erkranken.
- Für chinesische Kräutermedizin zur Behandlung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen wurden keine nachweisbaren positiven Effekte gezeigt. Negative Wechselwirkungen können nicht ausgeschlossen werden.
- Einnahme von Eiweiß-abbauenden bzw. Eiweiß-verdauenden Enzymen (z. B. Papain aus der Schale und/oder Kernen der Papaya, Trypsin, Chymotrypsin aus der Bauchspeicheldrüse, Lektine aus Erbsen und Linsen)
- Die Einnahme von mehr als 100 mg Isoflavon-Konzentraten pro Tag sollte vermieden werden. Die Ernährung mit Soja-haltigen Nahrungsmitteln erscheint dagegen unbedenklich.
- Ganzkörper-Hyperthermie (Körpertemperatur wird auf bis zu 42° C erhöht).
- Sauerstoff und Ozon-Therapie
- Einnahme von Johanniskraut sollte unter endokriner Behandlung oder Chemo/Antikörpertherapie wegen möglicher Wechselwirkungen unterlassen werden.
- kein Verzehr von Aprikosenkernen wegen Vergiftungsrisikos.

24 - Gynäkologische Probleme, Schwangerschaft und Reproduktion bei Brustkrebspatientinnen

Die Brustkrebserkrankung und die erforderlichen Therapien können gynäkologische Probleme und Beeinträchtigungen mit sich bringen. Am häufigsten handelt es sich dabei um Beschwerden, wie sie während der Wechseljahre auftreten können. Dazu zählen beispielsweise Hitzewallungen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, eine trockene Scheide und Stimmungsschwankungen. Der Grund für diese Probleme ist, dass es sowohl durch die endokrine/anti-hormonelle Behandlung als auch durch bestimmte Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu einem Hormonentzug kommt. Weitere gynäkologische Fragestellungen entstehen, wenn junge Frauen mit bestehendem Kinderwunsch an Brustkrebs erkranken oder wenn umgekehrt die Frage im Raum steht, wie eine wirksame und sichere Kontrazeption möglich ist. Ein selten angesprochenes, aber existentes Problem von Brustkrebspatientinnen ist zudem die sexuelle Gesundheit.

Therapie von Wechseljahresbeschwerden

Bei klassischen Wechseljahresbeschwerden kann eine Hormonersatztherapie (HRT) hilfreich sein. Sie wird aber nicht für Frauen mit oder nach einer Brustkrebserkrankung empfohlen, da nicht auszuschließen ist, dass die HRT das Rückfallrisiko erhöht. Aber auch ohne HRT gibt es gute Möglichkeiten, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Folgende Maßnahmen werden bei Wechseljahresbeschwerden empfohlen

🌀Medikamente, die normalerweise bei Depressionen, Epilepsie oder Bluthochdruck eingesetzt werden, können helfen. Sie eignen sich jedoch nicht für jede Patientin, da sie die Wirkung einer endokrinen/anti-hormonellen Therapie

beeinträchtigen können.

- Empfohlen werden Venlafaxin (ursprünglich Medikament gegen Depressionen) oder Gabapentin (Medikament gegen Nervenschmerzen).
 - Melatonin ist ein Hormon zur Steuerung des Tag-Nacht-Rhythmus und kann die Schlafqualität verbessern.
 - Gelenkschmerzen unter Behandlung mit einem Aromatasehemmer bessern sich häufig unter Duloxetin (Medikament gegen Nervenschmerzen/ Polyneuropathie). Bei Substanzen, wie Oxybutynin (Medikament gegen eine Überaktivität der Blase) oder Pregabalin (Medikament bei Neuralgien) müssen im Einzelfall die Wirkung und mögliche Nebenwirkung sorgfältig abgewogen werden.
- Vielen Frauen hilft körperliche Aktivität. Jede Art von Sport ist erlaubt.
 - ‚Mind-Body-Medizin‘ stärkt den Zusammenhang zwischen intaktem Geist, Seele und Körper. Bewährt haben sich beispielsweise Yoga, Pilates und Hypnose.
 - Verhaltenstherapie
 - Akupunktur oder Elektroakupunktur verbessern u. a. Gelenksbeschwerden, die durch die Behandlung mit einem Aromatasehemmer ausgelöst werden können. Viele Patientinnen berichten, dass sie auch gegen Hitzewallungen, Depressionen, Angst und Schlafstörungen wirken. Ein Therapieversuch kann sich bei diesen Beschwerden lohnen.
 - Bei Scheidentrockenheit (vaginaler Trockenheit) und Beschwerden/Schmerzen beim Geschlechtsverkehr werden in erster Linie hormonfreie Feuchtigkeitsgele oder Gleitmittel empfohlen, die die Beschwerden häufig lindern oder beseitigen. Bestehen die Beschwerden fort, können ultraniedrig dosierte Östriol-Milchsäure-Präparate (E3) lokal in der Scheide (Vagina) angewendet werden. Diese sollten fortgeführt eingesetzt werden, wenn sie helfen. In Einzelfällen kann eine spezielle Laserbehandlung die Beschwerden lindern.
 - Nicht gesichert ist die Wirkung pflanzlicher Medikamente. Dennoch können Soja-Isoflavonoide bei Schlafstörungen und lokal gegen Scheidentrockenheit helfen und eingenommen werden. Rotklee-Isoflavonoide wirken möglicherweise bei Hitzewallungen und Schlafstörungen. Zu beachten ist, dass sowohl

- Rotklee als auch Soja-Produkte durch ihre hormonähnliche Wirkung die Wirksamkeit einer endokrinen/anti-hormonellen Therapie herabsetzen können; eine ungünstige/negative Wirkung auf die Brustkrebstherapie ist daher nicht auszuschließen. Problematisch sind auch Johanniskrautprodukte, die körpereigene Stoffwechselprozesse aktivieren können und damit möglicherweise die Wirkung von endokrinen Therapien, von Tyrosinkinase-Inhibitoren (zielgerichtete Therapie) und der Chemotherapie beeinträchtigen.
- Eine Mischung von Bromelain, Papain (Enzyme aus der Ananas- bzw. der Papayapflanze), Selen und Lektin (Spurenelement bzw. pflanzliches Enzym) scheint die durch Aromatasehemmer bedingten Gelenksbeschwerden zu lindern.
- Gegen Hitzewallungen steht ein neuartiges Medikament mit dem Wirkstoff Fezolinetant zur Verfügung. Das Medikament ist ‚hormonfrei‘. Der Wirkstoff Fezolinetant blockiert den sog. Neurokinin-3-Rezeptor im Gehirn, der bei einem Östrogenmangel überstimuliert wird und so die Hitzewallungen auslöst. Das neue Medikament soll dafür sorgen, dass die Thermo-Steuerungszentrale wieder störungsfrei funktioniert. Es gibt noch keine Daten zur onkologischen Sicherheit bei Frauen nach Brustkrebs. Monatliche Leberwertkontrollen müssen bei Behandlungsbeginn erfolgen.

Sexuelle Gesundheit

- Die Diagnose ‚Brustkrebs‘ selbst sowie die notwendige Operation und/oder medikamentöse Behandlung wirken sich sowohl auf das seelische als auch das körperliche Befinden der Betroffenen aus. Das Vertrauen in den eigenen Körper und das Bedürfnis nach und die Freude an Sexualität können verloren gehen. Bei vielen Patientinnen und behandelnden Ärzt*innen sind dies fälschlicherweise immer noch Tabuthemen, die oft nicht angesprochen werden.
- Sowohl die Patientinnen als auch die betreuenden Ärzt*innen sollten sich nicht scheuen, bei den Nachsorgeuntersuchungen diese Themen offen anzusprechen. Nur dann ist Hilfe und Unterstützung möglich.
- Neben körperlichen Problemen, die die Sexualität beeinträchtigen können, sich

aber meist lösen lassen (s. o.), können eine Gruppentherapie, Sexualberatung, Eheberatung und Psychotherapie eine große Hilfe darstellen.

Erhalt der Fruchtbarkeit trotz Chemotherapie

- Fünf Prozent aller Frauen erkranken im Alter von unter 40 Jahren an Brustkrebs, viele haben ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen und wünschen sich trotz der Erkrankung Kinder.
- Mittlerweile gibt es Möglichkeiten, die Fertilität (Fruchtbarkeit) trotz Chemotherapie zu erhalten. Eine ‚Hormonspritze‘ (Einsatz eines GnRH-Agonisten) versetzt die Frauen dabei in die Wechseljahre. Die Behandlung sollte zirka ein bis zwei Wochen vor Beginn der Chemotherapie starten.
- Eine zusätzliche Maßnahme, um einen Kinderwunsch zu erfüllen, ist die Entnahme von Gewebe aus dem Eierstock oder von Eizellen, die entsprechend kryokonserviert werden (Einfrieren in flüssigem Stickstoff).
- Jeder Patientin im fruchtbaren (fertilen) Alter sollte eine entsprechende Beratung angeboten werden. Weitere Informationen, wie die Fruchtbarkeit trotz Chemotherapie erhalten werden kann, sind über das Netzwerk für fertilitätsprotektive (= die Fruchtbarkeit schützende) Maßnahmen ‚Fertiprotekt‘ (<https://fertiprotekt.com>) zu erhalten.

Kinderwunsch trotz endokriner Therapie

- Im Einzelfall kann die Möglichkeit bestehen, die endokrine Therapie für eine Schwangerschaft vorübergehend zu unterbrechen. Eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der endokrinen Therapie erhöht nicht das Rückfallrisiko der Patientin. Die Chancen auf eine Schwangerschaft und die Geburt eines gesunden Kindes sind günstig. Das gilt auch, wenn die Schwangerschaft mit einer künstlichen Befruchtung herbeigeführt wurde.
- Diese Option besteht nur unter bestimmten Voraussetzungen für junge Patientinnen mit einem hormonsensitiven Brustkrebs (HR+), die seit mindestens 18

Monaten eine endokrine Therapie erhalten haben. Im Einzelfall kann eine Therapiepause von bis zu zwei Jahren eingelegt werden, um sich in dieser Zeit einen bestehenden Kinderwunsch zu erfüllen. Die Therapiepause von bis zu zwei Jahren hat kurzfristig keine negativen Auswirkungen auf die Überlebensrate. Entscheidet sich die Frau für die 2-jährige Therapiepause, um schwanger zu werden, sollte der Schwangerschaftsversuch erst starten, wenn Tamoxifen bereits für 3 Monate aus dem Körper ausgeschieden ist.

Hinweis: Ob dieses Vorgehen für eine Patientin in Frage kommt, muss im Einzelfall entschieden werden. Wichtig ist, dass die endokrine Therapie nach der Schwangerschaft fortgesetzt wird.

Brustkrebs in der Schwangerschaft und Stillzeit

- Die Heilungschance einer Patientin, die bei Diagnose der Brustkrebserkrankung schwanger ist, verbessert sich nicht durch einen Schwangerschaftsabbruch. Bei zeitgerechtem Therapiebeginn – ohne Zeitverlust – ist die Chance auf Heilung nicht schlechter als bei einer nicht schwangeren Patientin.
- Auch während der Schwangerschaft muss und kann die Patientin behandelt werden.
- Das gilt für den operativen Eingriff, um den Tumor zu entfernen und nach Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft auch für die meisten der empfohlenen Chemotherapien. Ggfs. wird die medikamentöse Therapie etwas angepasst.
- Eine eventuell notwendige Strahlentherapie erfolgt nach der Geburt des Kindes bzw. nach der Schwangerschaft.
- Auch eine ev. notwendige endokrine Behandlung und/oder Antikörpertherapie wird erst nach der Entbindung eingesetzt.
- Sind nach der Entbindung weitere medikamentöse Therapien notwendig, muss abgestellt werden.
- Eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebserkrankung verschlechtert die Heilungschance nicht.

Empfängnisverhütung (Kontrazeption) bei Brustkrebs

- Grundsätzlich sind für Patientinnen mit Brustkrebs sowohl die ‚Pille‘ als auch eine ‚Hormonspirale‘ kontraindiziert (nicht erlaubt). Wurde der Patientin bereits in früheren Jahren eine Hormonspirale eingesetzt, kann diese jedoch für die Dauer der Therapie in der Gebärmutter verbleiben.
- Nichthormonelle Verhütungsmethoden wie Kondome können genutzt werden, sollten aber aufgrund der geringeren Verlässlichkeit mit großer Sorgfalt angewendet werden.
- Bei abgeschlossener Familienplanung kann eine Sterilisation sinnvoll sein.

25 - Gesundheitskompetenz und Kommunikation

Die Behandlungs- und Handlungsmöglichkeiten für Ratsuchende in der Krebsvorsorge und Früherkennung sowie für Patientinnen in der Krebstherapie nehmen stetig zu. Nie zuvor standen so viele Informationen über mögliche Präventions-, Diagnose- und Therapieangebote zur Verfügung wie heutzutage. Das Selbstbestimmungsrecht von Ratsuchenden und Patientinnen wird kontinuierlich gestärkt. Informierte Patientinnen werden heute aktiv in Entscheidungsprozesse eingebunden. Diese sog. Shared Decision Making wurde gesetzlich verankert. Verwiesen sei z. B. auf das Patientenrechtegesetz, das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung, das Gendiagnostikgesetz, das Präventionsgesetz und/oder die Therapieleitlinien. Ärzt*innen sind damit aufgefordert, Entscheidungen über Präventions- und Behandlungskonzepte nicht allein, sondern mit den Betroffenen gemeinsam zu treffen. Es geht darum, Ratsuchende und Patientinnen als „Experten in eigener Sache“ in den Prozess der Verhütung von Krebserkrankungen und deren Behandlung einzubinden und sie auf dem Weg zu eigenverantworteten Entscheidungen zu begleiten.

An alle Betroffenen werden damit neue Anforderungen gestellt. Im Mittelpunkt stehen dabei die Verbesserung der Gesundheitskompetenz und die informierte und gemeinsame Entscheidungsfindung, die u. a. von einer gelungenen Arzt-Patienten-Kommunikation abhängen.

Was ist Gesundheitskompetenz?

Gesundheitskompetenz umfasst das Wissen sowie die Motivation und die Fähigkeit von Menschen, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, zu beurteilen und anzuwenden, um im Alltag in gesundheitsrelevanten Bereichen Entscheidungen treffen zu können. Man unterscheidet zwischen **persönlicher Gesundheits-**

kompetenz, die von den individuellen Fähigkeiten und Kenntnissen einer Person abhängt, und **organisationaler Gesundheitskompetenz**, die durch die Anforderungen und die Komplexität des Lebensumfelds und der vorhandenen Strukturen bestimmt wird. Neu ist die **digitale Gesundheitskompetenz** – also die Fähigkeit, online nach Gesundheitsinformationen zu suchen, sie zu verstehen, zu bewerten und sinnvoll anzuwenden, um gesundheitliche Probleme zu lösen.

Oftmals ist es schwierig, aus der Fülle der angebotenen Gesundheitsinformationen seriöse und für einen selbst wichtige Informationen herauszufinden und daraus die ‚richtigen‘ Entscheidungen für ein gesundes Leben oder zur Krankheitsbewältigung zu treffen. Zahlreiche Initiativen und Angebote sind vor diesem Hintergrund zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz ins Leben gerufen worden (z. B. Allianz für Gesundheitskompetenz, Nationaler Aktionsplan Gesundheitskompetenz).

Gemeinsam ist diesen Initiativen, dass sie die besondere Form des Arzt-Patienten-Verhältnisses in den Mittelpunkt stellen und eine übergeordnete Werthaltung zugrunde legen, nämlich: Respekt vor dem Selbstbestimmungsrecht des Menschen, das Nicht-Schaden-Prinzip sowie Fürsorge und Gleichheit. Besonders wichtig kann in diesem Zusammenhang die frühzeitige Einbeziehung von Vertrauens- bzw. Betreuungspersonen (sog. ‚Caregivers‘) sein.

Warum ist es wichtig, Gesundheitskompetenz zu stärken?

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

- Packungsbeilagen von Arzneimitteln zu verstehen und zu bewerten
- unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten zu beurteilen
- Gesundheitsinformationen zu verstehen und umzusetzen mit der Folge, dass sie häufiger im Krankenhaus behandelt werden und den ärztlichen Notdienst in Anspruch nehmen.
- Ziele zur Stärkung der Gesundheitskompetenz sind unter anderem:
 - Ratsuchende und Patientinnen stärker in die gesundheitliche Vorsorge, ärztliche Diagnostik und Therapie einbinden

- Patientinnen umfassend aufklären, um informierte Patientinnen in die gemeinsame Entscheidungsfindung (sog. Shared Decision [partizipative Entscheidung]) einzubinden
- Selbstbestimmung der Ratsuchenden/Patientinnen stärken
- Menschlichkeit, Zuwendung, Einfühlungsvermögen in eine verständliche Kommunikation einfließen zu lassen
- den Gesundheitszustand der gesamten Bevölkerung zu verbessern
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen steigern

Auf die Patientinnen zugeschnittene Kommunikation

Eine gelungene Kommunikation zwischen Patientinnen und ihren Ärzt*innen spielt eine entscheidende Rolle bei der Prävention und Behandlung. Eine gute Kommunikationsfähigkeit ist eine ärztliche Kernkompetenz und die Grundlage für eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung. Diese hat einen wichtigen Einfluss auf das Krankheitsverständnis, die Kooperation mit dem Ärzteteam und damit auf den Behandlungserfolg. Eine misslungene Kommunikation ist nicht selten der Grund eines gestörten Vertrauensverhältnisses. Sie kann zu unnötigen Untersuchungen oder fehlerhaften Diagnosen führen und eine mangelhafte Therapietreue nach sich ziehen.

Die sog. ‚sprechende Medizin‘ bekommt daher einen immer höheren Stellenwert im Gesundheitswesen und wird im Rahmen von Aus-, Weiter- und Fortbildungsprogrammen immer häufiger für alle Berufsgruppen im Gesundheitswesen (z. B. Ärzte, Pflegekräfte, im Krankenhaus, in Ambulanzen) angeboten.

Mögliche Probleme im Arzt-Patienten-Gespräch

- zu wenig Zeit für das gemeinsame Gespräch, wodurch wichtige Informationen verloren gehen können
- unverständliche Informationen (z. B. Fachausdrücke, Informationsgefälle, interkulturelle Unterschiede)
- unterschiedliche Schwerpunkte bzw. Zielsetzungen im Gespräch von Ärzt*in-

nen (z. B. Diagnose, Behandlung, Prognose) und Patientinnen (z. B. Sorge, Lebensqualität, Zukunftsangst)

Das sollten Ärzt*innen für ein gutes Arzt-Patienten-Gespräch beachten:

- verständliche Informationsvermittlung (z. B. keine Fremdwörter, Anpassung an soziokulturelle Unterschiede)
- umfassende Gesundheitsinformationen geben, die unabhängig und wissenschaftlich begründet sind
- aktives und empathisches Zuhören in einer positiven und wertschätzenden Gesprächsatmosphäre (z. B. Emotionen zulassen und aufnehmen)
- Weitere essenzielle Aspekte im Gespräch sind Selbstreflexion, Offenheit, Geduld, Nachfragen, Wiederholen, Visualisieren, Feedback geben
- Unterstützung bei der Gesprächsführung bieten z. B. Entscheidungshilfen, Patient*inneninformationen, Therapieleitlinien
- Vor- und Nachteile von vorgeschlagenen Maßnahmen ausführlich erläutern
- Risiken und Nebenwirkungen umfassend erklären
- alternative Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden darstellen
- gegensätzliche Meinung von Patient*innen akzeptieren, wenn für die Therapieentscheidung relevante Informationen besprochen werden
- Nachfragen, ob Patient*innen die Informationen verstanden haben
- Zusammenfassung der Gesprächsinhalte und Festlegung des weiteren Vorgehens (inkl. weiterer Termine)
- Auf weitere Hilfsangebote hinweisen, wie z. B. Zweitmeinung, Selbsthilfe

Das können Patientinnen zu einem guten Arztgespräch beitragen

Bei der Vorbereitung auf das Gespräch

- Informationen (z. B. Beschwerden, Nebenwirkungen) und Fragen aufschreiben (Beispiele: Was kann ich bei Nebenwirkungen tun? Was sind Wechselwirkungen und worauf ist bei meinen Medikamenten zu achten? Sind weitere Untersuchungen nötig? Welche Klinik oder welches Behandlungszentrum ist für meine Erkrankung am besten geeignet? Welche Möglichkeiten gibt es meine Therapie

begleitend zu unterstützen, wie beispielsweise eine Lymphdrainage oder eine Krankengymnastik? Besteht die Möglichkeit einer komplementären oder psychonkologischen Begleitung

- eine Person des Vertrauens als Begleitperson (z. B. Angehörige, Freunde) zum Gespräch mitnehmen
- Schreibgerät mitnehmen, um während des Gespräches wichtige Informationen zu notieren. Dies kann auch die Begleitperson übernehmen.
- der Ärztin/dem Arzt signalisieren, dass das Gespräch trotz bzw. wegen der Wichtigkeit in einer angemessenen (ruhigen) Umgebung stattfinden und ausreichend Zeit zur Verfügung stehen sollte (kein Gespräch ‚zwischen Tür und Angel‘).

Während des Gesprächs

- Nachfragen stellen, wenn etwas nicht verstanden wurde und sich Fremdwörter bei Bedarf erklären lassen
- Ggfs. um bildliche Darstellungen von Diagnose und Behandlungsabläufen bitten, wenn dies das Verständnis erleichtert
- Nicht nur körperliche Beschwerden ansprechen, sondern ggfs. auch seelische und psychische Faktoren (z. B. Ängste, Sorgen, Gefühle)
- Für ein umfassendes Verständnis der Erkrankung nicht nur nach der Standardbehandlung fragen, sondern auch zu deren Nutzen, möglichen Risiken und Nebenwirkungen sowie Alternativbehandlungen ansprechen
- Bedenken bei Angeboten zu Prävention, Diagnostik oder Therapie ansprechen, besprechen und diese ggfs. ablehnen
- die eigene Werte und Vorstellungen darlegen (Lebenssituation, soziale Kontakte, Zukunftspläne)
- nach Möglichkeiten fragen, wo ggfs. eine Zweitmeinung eingeholt werden kann oder ob eine passende Studie in Frage kommt
- die wichtigen Punkte am Ende des Gesprächs nochmals selbst zusammenfassen oder die Ärzt*innen darum bitten. Ggfs. Notizen machen.
- Ggfs. um Bedenkzeit bitten, bevor eine Maßnahme umgesetzt wird, um noch

einmal alles in Ruhe zu überdenken

- Nach Informationsmaterial, Adressen von Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen etc. fragen

Partizipative Entscheidungsfindung

Die gemeinsame und gleichberechtigte Besprechung sowie Entscheidung über Präventionsangebote und Behandlungswege mit den Ärzt*innen – sog. partizipative Entscheidungsfindung (engl.: shared decision making) – führt nachweislich zu verbesserten Behandlungsergebnissen. Dabei geht es jedoch nicht darum, dass Patientinnen und Ratsuchende die gleiche medizinische Kompetenz wie Ärzt*innen erlangen. Vielmehr sollten Patientinnen nach umfassender Information ihre Erkrankung und mögliche Optionen auf ‚inhaltlicher Augenhöhe‘ verstehen. So können sie ihre eigenen Werte, ihre Lebenssituation und individuelle Wünsche in die Entscheidung einbringen. Ein zentraler Bestandteil dieses Prozesses der partizipativen Entscheidungsfindung ist die ‚Entscheidungshilfe‘. Sie unterstützt Patientinnen dabei, fundierte und für sie passende Entscheidungen zu treffen.

Grundsätze der partizipativen Entscheidungsfindung (,shared decision making‘)

- Patientinnen werden in Therapieentscheidungen eingebunden
- Patientinnen und Ärzt*innen arbeiten gleichberechtigt zusammen
- Patientinnen erklären offen ihre Anliegen und Präferenzen
- Ärzt*innen und Patientinnen kommen zu einer gemeinsamen Entscheidung
- die Einbindung der Patientinnen erhöht deren Wissen zur Krankheitssituation und zum Behandlungsverlauf und verbessert die Therapietreue und die Arzt-Patienten-Kommunikation

Neue Welt der eHealth (Digitale Gesundheitsanwendungen [DiGA])

Digitale Gesundheitsanwendungen, sog. DiGAs, sind digitale CE-zertifizierte Medizinprodukte oder digitale Helfer, die Erkrankte während der Behandlung oder danach unterstützen sollen. Meist sind DiGAs als App für das Smartphone verfügbar. Sie können von Ärzt*innen auf Rezept verordnet werden. Voraussetzung für eine Verordnung ist, dass ein Versorgungseffekt nachgewiesen ist und die Anforderungen an Sicherheit, Funktionstauglichkeit, Datenschutz und Datensicherheit des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) erfüllt sind.

Die Grundidee und die ersten Umsetzungen solcher DiGAs wurden in Deutschland entwickelt. Derzeit werden DiGAs für Brustkrebspatientinnen primär zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach der Behandlung sowie zur besseren, insbesondere zeitnahen Erhebung von therapiebedingten Nebenwirkungen eingesetzt. Ein aktuelles Forschungsprojekt (PRO-B-Studie der Charité Berlin) zeigt, dass in einer speziellen Patientengruppe sogar eine verbesserte Überlebenschance durch den DiGA-Einsatz erreicht werden kann.

Der aktuelle Stand und weitere Informationen, welche DiGAs zur Verfügung stehen und welchen Zweck sie erfüllen, gibt es unter: www.diga.bfarm.de

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat engl.: antibody-drug-conjugate
ADH	atypische duktale Hyperplasie
AI	Aromatasehemmer engl.: aromatase inhibitor
anti-HER2	gegen HER2-gerichtete Therapie
ASIA	Autoimmune syndrome induced by adjuvants
ASCO-CAP	Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie -Kolleg amerikanischer Pathologen engl.: American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists
ASV	ambulante spezialfachärztliche Versorgung
BIA	Brust-Implant-assoziiert
BII	Breast Implant Illness
BEO	Brusterhaltende Operation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BRCA1	Brustkrebs-Gen 1 engl.: breast cancer gene 1
BRCA2	Brustkrebs-Gen 1 engl.: breast cancer gene 2
CA15-3	Krebsantigen 15-3 (= Tumormarker) engl.: cancer antigen 15-3
CA27-29	Krebsantigen 27-29 (= Tumormarker) engl.: cancer antigen 27-29
CEA	Carcinoembryonales Antigen (= Tumormarker)

CDK4/6-Inhibitor	Hemmer der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 engl.: cyclin-dependant kinase (CDK)
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Nerven- schädigung
CPS-EG-Score	Score zur Rückfallwahrscheinlichkeit auf Basis des klinischen und pathologischen Stadiums, des Östrogenrezeptors u. des histologischen Gradings engl.: clinical and pathologic stage (CPS) and estro- gen receptor status and histological grade (EG)
CUP	Tumorerkrankung mit unbekanntem Ausgangs- tumor engl.: cancer of unknown primary
CYP2D6	Enzym, das am Abbau (Verstoffwechslung) von Medikamenten beteiligt ist
DCIS	Duktales Karzinom-in-situ (lokal begrenzt wachsend) engl.: ductal-carcinoma-in-situ
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DK-FBREK	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
DVO	Dachverband Osteologie
EAT	erweiterte anti-hormonelle (endokrine) Therapie
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Östrogenrezeptor engl.: estrogen receptor
ESF	Erythropoese-stimulierender Faktor
ESR1	Östrogenrezeptor-1 Gen engl.: estrogen-receptor-1
FBREK	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
FEA	flache epitheliale Atypien

FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G1, G2, G3	Entartungs-/Differenzierungsgrad (1,2,3) des Tumors engl.: Grading, siehe Tumorklassifikation
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor engl.: granulocyte-colony-stimulating factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GnRH _a	GnRH-Agonist bzw. -Analogon
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
HRT	Hormonersatztherapie engl.: hormone replacement therapy
Ki67	Zellteilungsmarker; gibt an, wie schnell ein Tumor wächst.
L0, L1	Nachweis von Tumorzellen in den Lymphgefäßen (nein/ja) (siehe Tumorklassifikation)
LCIS	lobuläres Karzinom-in-situ (lokal begrenzt wachsend) engl.: lobular carcinoma-in-situ
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LK	Lymphknoten
M0, M1, M2	Metastasen-Status (Ausmaß der Metastasierung) (siehe Tumorklassifikation)
mBC	metastasierter Brustkrebs engl.: metastatic breast cancer
MBSR	Achtsamkeit-basierte Stress-Reduktion engl.: Mindfulness-based Stress Reduction
MRT	Magnetresonanztomographie (Synonym: Kernspintomographie)
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität

mTOR	Protein, das am Zellwachstum beteiligt ist und das durch bestimmte Medikamente (mTOR-Inhibitoren) blockiert wird engl.: mechanistic Target of Rapamycin
N0, N1, N2	Nodalstatus (Ausmaß des Lymphknotenbefalls 1,2) (siehe Tumorklassifikation)
NACT	neoadjuvante Chemotherapie (vor der Operation)
NAST	neoadjuvante Systemtherapie (Systemtherapie = medikamentöse Therapie)
NGS	Next Generation Sequencing
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PALB2	Protein (Gen), das an Zell-Reparaturen beteiligt ist
Panel(-Testung)	parallele molekulargenetische Untersuchung (Testung) von mehreren Genen
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase (Enzym, das an Zellreparaturen beteiligt ist)
pCR	pathologisch (durch den Pathologen) bestätigte Komplettremission (keine Tumorzellen mehr vorhanden) (siehe Tumorklassifikation)
Pathogene Variante	Genveränderungen, die das Risiko für die Entstehung von Brustkrebs deutlich erhöhen. Diese sog. krankheitsauslösenden (pathogenen) Varianten führen dazu, dass die Gene ihre eigentliche Funktion nicht mehr ausüben können.
PD-1	Programmed Cell Death-Protein-1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
PET oder PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie (wird mit Computertomographie [CT] kombiniert)
PgR oder PR	Progesteronrezeptor
PI3K-Inhibitor	Hemmer der Phosphoinositide 3-Kinase
PMRT	Postmastektomie-Bestrahlung

PTEN	engl.: post-mastectomy radiotherapy Phosphatase (Enzym), das ein Tumorsuppressor ist
RCB-Score	Meßinstrument, um die Größe eines Tumorrestes nach neoadjuvanter medikamentöser Therapie zu bestimmen engl.: Residual Cancer Burden Score
PCR	Polymerasekettenreaktion engl.: polymerase chain reaction
PR oder PgR	Progesteronrezeptor
PRS	polygener Risiko Score (Risikoberechnung anhand der Analyse mehrere Gene)
PV	pathogene Variante in einem Gen
QT-Zeit	Messgröße bei der EKG-Auswertung
RFA	Radiofrequenzablation
SERD	selektiver Östrogenrezeptor-Abbauer engl.: selective estrogen receptor degrader
SERM	selektiver Östrogenrezeptor-Modulator engl.: selective estrogen receptor modulator
SG	Sacituzumab Govitecan
SLN	Sentinel-Lymphknoten (Wächter-Lymphknoten)
SLNE	Sentinel-Lymphknoten-Entfernung engl.: sentinal lymph node excision
SIRT	selektive interne Radiotherapie/Bestrahlung
SIIS	Abstoßung/allergische Reaktion auf ein Brustimplantat engl.: silicone implant incompatibility syndrome
SSBI	körperliche Beschwerden als Folge eines Brustimplantats engl.: Systemic Symptoms Associated with Breast-

	Implants
STIKO	Ständige Impfkommission
T1-4	Größe des Tumors in der Brust (1-4) (siehe Tumorklassifikation)
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
T-DXd	Trastuzumab Deruxtecan
TNBC	tripel-negativer Brustkrebs engl.: triple-negative breast cancer
TNM	Tumor - Lymphknoten - Metastasen engl.: tumor - node - metastases (siehe Tumorklassifikation)
VO, V1	Nachweis von Tumorzellen in den Blutgefäßen (nein/ja) (siehe Tumorklassifikation)
ZNS	zentrales Nervensystem

Wörterbuch

<u>Ablatio/Mastektomie</u>	Entfernung der gesamten Brustdrüse. Diese kann subkutan erfolgen, dann bleibt die Haut der Brust erhalten, oder radikal, wenn auch die Haut entfernt werden muss.
<u>Adjuvante Therapie</u>	Teil der kurativen Behandlung, die sich an die Operation anschließt. Ziel ist die Vernichtung verstreuter Tumorzellen und damit die Verbesserung der Heilungschancen. Sie kann auch vor einer Operation als sog. ‚neoadjuvante Therapie‘ (meist Chemotherapie) erfolgen.
<u>Alopezie</u>	Haarausfall (Nebenwirkung vieler Chemotherapien)
<u>Anämie</u>	Blutarmut
<u>Anamnese</u>	Krankengeschichte
<u>Angiogenese</u>	Neubildung von Blutgefäßen
<u>Antihormonelle Therapie</u>	Synonym: endokrine Therapie. Gezielte Therapie bei vorhandener Hormonabhängigkeit der Tumorzellen, wenn der Tumor Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PR) besitzt. Diese werden durch die antihormonelle (endokrine) Therapie in ihrer Funktion beeinträchtigt und damit die Wachstumsfähigkeit des Tumors blockiert. Eingesetzte Medikamente sind z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer oder GnRH.
<u>Antikörpertherapie</u>	Zielgerichtete Therapie, die sich gegen eine bestimmte Oberflächenstruktur auf der Tumorzelle richtet und es ermöglicht die Tumorzellen ‚gezielt‘ aufzuspüren bzw. zu erkennen, um sie medikamentös zu zerstören, z. B. Trastuzumab (Herceptin®) bei HER2-Nachweis in der Tumorzelle.

<u>Anthrazykline</u>	Anthrazykline wirken als Zytostatika, indem sie die Topoisomerase II α hemmen. Topoisomerase II α ist ein Schlüsselenzym der Zellteilung. Zu den Anthrazyklingen gehören z. B. Epirubicin und Doxorubicin (Adriamycin).
<u>Aromatasehemmer</u>	Medikament, das das Enzym Aromatase hemmt. Durch Aromatase wird nach den Wechseljahren im Körper das weibliche Geschlechtshormon Östron gebildet. Wird dieser Weg unterbrochen, können Krebszellen, die einen Hormonrezeptor haben, blockiert werden (sog. endokrine oder antihormonelle Therapie).
<u>Axilla</u>	Achselhöhle
<u>Benigne</u>	Gutartig
<u>Bilateral</u>	beidseitig, beide Brüste sind betroffen
<u>Biopsie</u>	Gewebeprobe aus dem Tumor
<u>Bisphosphonate</u>	knochenaufbauende Medikamente
<u>Brusterhaltende Therapie</u>	Entfernung des Knotens sicher im Gesunden unter Erhalt der Restbrust
<u>Brustwandrezidiv</u>	Wiederauftreten von Brustkrebs an der Brustwand nach einer kompletten Brustentfernung
<u>Chemotherapie</u>	unspezifische Therapie, die schnell teilende Zellen (vor allem Krebszellen) abtötet
<u>DCIS</u>	Abkürzung für ‚Duktales Carcinoma in situ‘. DCIS ist eine Krebsform, die sich im Milchgang (Ductus) entwickelt und in der Regel nur lokal begrenzt wächst, also keine Tumorzellen in andere Organe streut. Bei Nachweis von Mikrokalk besteht ein erhöhtes Risiko für ein DCIS. Ein DCIS muss behandelt werden, da es sich im Zeitverlauf zu einem bösartig wachsenden Tumor entwickeln kann.

Emesis	Erbrechen
Endokrine Therapie	Antihormonelle Therapie; wird bei Nachweis von Hormonrezeptoren eingesetzt.
ER (Östrogenrezeptor)	Rezeptor-Protein, das in einer Krebszelle vorhanden sein kann. Gemeinsam mit dem Progesteronrezeptor (PR) weist der ER auf eine Hormonabhängigkeit des Tumors hin.
Fatigue-Syndrom	Müdigkeits-Syndrom. Es beschreibt eine allgemeine Müdigkeit sowohl im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch der geistigen Möglichkeiten. Es tritt gehäuft bei Chemotherapie oder Bestrahlung auf. Das Fatigue-Syndrom kann auch nach Therapieende weiter andauern.
Fernmetastase	Tochtergeschwulst; Ausbreitung des Tumors auf andere Organe (z. B. auf Lunge, Leber oder Knochen)
Gen	Gene sind DNA-Abschnitte bzw. Bestandteile des Erbgutes. Gene enthalten die genetischen Informationen, die für die Entwicklung, das Wachstum und die Funktionen unseres Körpers verantwortlich sind.
GnRH-Analogon	Medikament, das die Keimdrüsenfunktion (Frauen: Eierstöcke, Männer: Hoden) ausschaltet. Dies führt dazu, dass dort keine Geschlechtshormone mehr gebildet werden.
Grading	Beurteilung des Entartungsgrades (sog. Differenzierungsgrad) des Tumors (G1, G2, G3). Je höher der Differenzierungsgrad ist, desto aggressiver ist der Tumor und umso höher das Rückfallrisiko.
Hormonrezeptor	Der Nachweis von Hormonrezeptoren im Tumorgebe weist darauf hin, dass der Tumor Hormonabhängig wächst. Dies ist wichtig für den Einsatz einer antihormonellen bzw. endokrinen Therapie.

<u>HER2 bzw. HER2/neu</u>	HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, auch HER2/neu, erb-B2, c-erbB2) gehört zur Gruppe von Wachstumsfaktorrezeptoren, die das Zellwachstum anregen. Bei ca. 15 % aller Brustkrebsfälle ist er vermehrt vorhanden („Überexpression“ bzw. „Genamplifikation“). Der Nachweis des Her2-Status ist wichtig für die Therapieentscheidung, da bei HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation anti-HER2-gerichtete Medikamente eine hohe Wirksamkeit haben.
<u>Immuncheckpoint-Inhibitor</u>	Antikörper, die Immunzellen, die durch den Tumor ausgeschaltet (deaktiviert) wurden, erneut aktivieren können, um Krebszellen zu erkennen und zu vernichten.
<u>Interdisziplinär</u>	Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Berufsgruppen (optimale Zusammensetzung für ein Brustkrebs-Tumorboard: Radiologe, Pathologe, Gynäkologe, plastischer Chirurg, gynäkologischer Onkologe, internistischer Onkologe, Strahlentherapeut, Selbsthilfe, Breast Care Nurse, Psychoonkologe, Sozialarbeiter, Seelsorge, Physiotherapeut ...)
<u>Karzinom</u>	Bösartiger Tumor
<u>Klimakterium</u>	Wechseljahre (1 Jahr lang keine Regelblutung mehr)
<u>Kurative Behandlung</u>	Behandlung, die zur Heilung führt
<u>Lokalrezidiv</u>	Rückfall in der Brust / an der Stelle der Ersterkrankung
<u>Lokoregionäres Rezidiv</u>	Rückfall im Bereich der Brust und deren Umgebung, z. B. in den Lymphknoten in der Achselhöhle. Kein Nachweis von Tumorzellen in anderen Körperorganen.
<u>Luminal</u>	Ein Tumor mit Nachweis von Hormonrezeptoren wird als luminaler Tumor bezeichnet.
<u>Mammakarzinom</u>	Brustkrebs
<u>Maligne</u>	Bösartig

<u>Mastektomie</u>	Entfernung der gesamten Brust (Synonym: Ablatio)
<u>Multifokal</u>	mehrere Herde innerhalb eines Viertels (Quadrant) einer Brust
<u>Multizentrisch</u>	Mehrere Herde in verschiedenen Vierteln der Brust (2 oder mehr Quadranten beteiligt). In der Regel ist dann eine brusterhaltende Operation nicht mehr möglich.
<u>Mutation</u>	Bei jeder Zellteilung kann es zu Fehlern kommen. Gerade Tumorzellen teilen sich oft und hinterlassen fehlerhafte Kopien. Diese werden als Mutation bezeichnet. Mutationen sind Grundlage der Krebsentstehung.
<u>N0 = nodalnegativ</u>	freie Lymphknoten (kein Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten)
<u>N1, N2, N3 = nodalpositiv</u>	Nachweis von Krebszellen in den Lymphknoten der Achselhöhle
<u>Neoadjuvant</u>	Medikamentöse Behandlung, die der Operation des Tumors vorangeschaltet ist. Ziel ist die Verkleinerung des Tumors und damit die Verbesserung der Heilungschancen. Vorteil gegenüber der adjuvanten Therapie ist, dass das Therapieansprechen (Tumorverkleinerung) sichtbar ist.
<u>Osteopenie</u>	niedrige Knochendichte, definitionsgemäß noch keine Osteoporose
<u>Osteoporose</u>	Knochenbrüchigkeit
<u>Ovarialkarzinom</u>	Eierstockkrebs
<u>Palliative Behandlung</u>	Behandlung, um Beschwerden und Nebenwirkungen der Tumorerkrankung bzw. der Behandlung zu lindern oder zu vermeiden. Eine Heilung ist nicht mehr möglich, aber ein langfristiges Überleben ähnlich einer chronischen Erkrankung kann möglich sein.
<u>Paravasat</u>	Flüssigkeit einer Infusion, die nicht in die Vene, sondern in deren Umgebung gelaufen ist.

Pathogene Variante	Genveränderungen, die das Risiko für die Entstehung von Brustkrebs deutlich erhöhen. Diese sog. krankheitsauslösenden (pathogenen) Varianten führen dazu, dass die Gene ihre eigentliche Funktion nicht mehr ausüben können.
Pathologie	Lehre von krankhaften Vorgängen im Körper
pCR (pathologische Komplettremission)	Der Pathologe bestätigt die vollständige Rückbildung des Tumors
Postmenopause	Zeit nach den Wechseljahren
Post-neoadjuvante Therapie	Medikamentöse Therapie (Chemo- bzw. Antikörpertherapie) für Patientinnen, die unter neoadjuvanter (präoperativer) medikamentöser Therapie mit nachfolgender Operation keine komplette Tumorrückbildung erreicht haben (non-pCR). Ziel ist es, die Heilungschance zu erhöhen.
Prämenopause	Zeit vor den Wechseljahren
PR (Progesteronrezeptor)	Rezeptor-Protein, das in einer Krebszelle vorhanden sein kann. Gemeinsam mit dem Östrogenrezeptor (ER) weist der PR auf eine Hormonabhängigkeit des Tumors hin.
Prädiktiver Faktor	Faktor, der das Ansprechen einer Therapie anzeigt.
Prognosefaktor	Faktor, der Hinweise auf den Verlauf der Erkrankung gibt.
Rezidiv	Rückfall / erneutes Auftreten der Erkrankung
RO-Resektion	Die Geschwulst wurde sicher im Gesunden entfernt (mikroskopisch gesichert ohne Tumorrest).
R1-Resektion	Der Tumor wurde nicht im Gesunden entfernt.
Radiotherapie	Bestrahlungsbehandlung
Screening	systematische Reihenuntersuchung. Das Mammografie-Screening wird in Deutschland flächendeckend eingesetzt: Frauen zwischen 50–75 Jahren werden zur

	Screening-Untersuchung alle 2 Jahre eingeladen.
Sentinel Node	Wächterlymphknoten; erster Lymphknoten bzw. erste Lymphknotengruppe im Abflussgebiet des Tumors. Er lässt sich mit einer bestimmten szintigrafischen (Einsatz einer radioaktiv markierten Substanz) Technik darstellen.
Staging	Zusatzuntersuchungen nach Feststellung eines bösartigen Tumors zur Abklärung, ob Metastasen vorliegen: Röntgen- oder Computertomographie (CT) der Lunge (des Thorax) Oberbauch-Ultraschall: Leber Skelett-Szintigrafie: Knochen
Taxane	Taxane hemmen die Zellteilung, indem sie den Spindelapparat hemmen und so diesen für seine Funktion bei der Zellteilung unbrauchbar machen. Für die Therapie des Mammakarzinoms zugelassene Substanzen sind Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) und nab-Paclitaxel (Abraxane®).
Therapie	Behandlung
Triple-negatives Mammakarzinom	Brustkrebs, der weder sensibel auf eine endokrine Therapie reagiert noch auf eine HER2-zielgerichtete Therapie, da der Tumor negativ für das Vorliegen von Hormonrezeptoren und HER2 ist.
Tumor	Geschwulst; Begriff ist wertfrei: wird sowohl bei gutartigen als auch bösartigen Geschwülsten verwendet.
Tumorbiologie	Beschreibung des Tumors hinsichtlich seiner Eigenschaften wie zum Beispiel Hormonrezeptorstatus und Teilungsgeschwindigkeit
Zielmoleküle	Therapeutisches Angriffsziel im Tumorgewebe, der Hormonrezeptor ist zum Beispiel ein solches Zielmolekül Für die Chemotherapie eingesetzte Medikamente, die die Zellteilung hemmen.
Zytostatika	

Was bedeutet die Tumorklassifikation?

TNM-Klassifikation

T	Tumorstadium bzw. Ausdehnung des Tumors
cT	klinisch beurteilt durch Tasten, Mammografie und Sonografie
pT	vom Pathologen am Gewebe beurteilt
ypT	nach neoadjuvanter Chemotherapie vom Pathologen am Gewebe beurteilt
TX	Tumorgröße kann nicht beurteilt werden
T0	kein Tumor
Tis	Tumorvorstufe („in situ“)
T1	Größe < 2 cm
T2	Größe 2 - 5 cm
T3	Größe > 5 cm
T4	Haut oder Muskel oder beides befallen
T4d	sog. „inflammatorisches Mammakarzinom“ (ausgedehnter Befall der Haut-Lymphgefäße der Brust)
N	Beurteilung der Lymphknoten (sog. Nodalstatus) regionär, d. h. in der Achsel bis zur Schlüsselbeinregion
cN	klinische Beurteilung durch Abtasten, Mammografie und Sonografie
pN	Beurteilung am Gewebe durch den Pathologen (Gewebeentnahme notwendig)
ypN	Beurteilung am Gewebe durch den Pathologen nach neoadjuvanter Chemotherapie
NX	Nodalstatus kann nicht beurteilt werden
N0	kein Lymphknotenbefall
N1,	Nachweis von Tumorzellen in den Lymphknoten
N2,	(Zunahme der Ziffer steht für mehr Tumorzellen)
N3	

M Beurteilung der Fernmetastasen (meist Leber, Lunge, Knochen, Hirn)

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen vorhanden

G Grading (Wachstumstendenz der Krebszellen) / Beurteilung durch den Pathologen

G1 langsam wachsend, den normalen Brustzellen ähnlich

G2 schneller wachsend, den normalen Brustzellen noch etwas ähnlich

G3 sehr schnell wachsend, den normalen Brustzellen wenig ähnlich

L Beurteilung der Lymphbahnen um den Tumor herum durch den Pathologen

L0 Lymphbahnen ohne Krebszellen

L1 Lymphbahnen mit Krebszellen

V Beurteilung der Blutgefäße um den Tumor herum durch den Pathologen

V0 Blutgefäße ohne Krebszellen

V1 Blutgefäße mit Krebszellen

R Beurteilung der Resektionsränder (Schnittländer) um den Tumor herum nach der Operation

R0 Schnittländer ohne Tumorzellen

R1 Schnittländer von Tumorzellen infiltriert

Hormonrezeptor (HR)-Status

Der Hormonrezeptor (HR)-Status beschreibt den Anteil an Tumorzellen, die auf der Zelloberfläche Bindungsstellen (Rezeptoren) für die weiblichen Hormone (Östrogen, Progesteron) aufweisen. Diese sog. Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR, PgR) lassen sich mit einer immunologischen Färbemethode darstellen. Je nachdem, wie viele der Zellen (bzw. Zellkerne) angefärbt werden, weil sie Hormonrezeptoren aufweisen, und wie stark sich die Zellkerne anfärben, ergibt sich ein bestimmter Wert (Score, IRS). Ab einem IRS-Wert von 4 wird eine endokrine/antihormonelle Therapie empfohlen, da von einer hormonabhängigen und damit hormonsensiblen Brustkrebserkrankung auszugehen ist. In dem Bereich 1-3 ist Hormonsensibilität fraglich und die Wirkung einer solchen Therapie unsicher.

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

HER2-Status

HER2 ist ein Rezeptor (Bindungsstelle) für bestimmte Proteine, sog. Wachstumsfaktoren auf Tumorzellen. Bei HER2-Überexpression (sehr stark vermehrter HER2-Nachweis) bzw. HER2-Amplifikation (Nachweis zu vieler Gen-Kopien) wird der Einsatz eines HER2-gerichteten Medikamentes empfohlen. Die HER2-Bestimmung erfolgt mit einer speziellen immunologischen Färbemethode (sog. Immunhistochemie [IHC]) oder Nachweis der Amplifikation (mit speziellen Methoden: FISH, ISH) am Tumorgewebe.

Bewertung des Ergebnisses der Immunhistochemie:

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

Bewertung FISH/CISH:

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

Bewertung HER2-low und HER2-ultralow:

HER2-low	HER2 2+/FISH-negativ oder HER2 1+ (jeweils auf >10% der Tumorzellen)
HER2-ultralow	HER2 0, aber mit Membranfärbung auf bis zu 10% der Tumorzellen

Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2025

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Würzburg
Prof. Dr. Malgorzata Banys-Paluchowski, Lübeck
Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radicic, Wuppertal
Prof. Dr. Rupert Bartsch, Wien
Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut
Prof. Dr. Jens Uwe Blohmer, Berlin
Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf
Prof. Dr. Peter Dall, Lüneburg
Prof. Dr. Nina Ditsch, Augsburg
Prof. Dr. Eva Fallenberg, München
Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen
Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf
Prof. Dr. Michael Friedrich, Krefeld
Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock
Prof. Dr. Oleg Gluz, Mönchengladbach
Prof. Dr. Nadia Harbeck, München
Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Ulm
Prof. Dr. Jörg Heil, Heidelberg
Prof. Dr. Jens Huober, St. Gallen
Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover
PD Dr. David Krug, Hamburg
Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen
Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen
Prof. Dr. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg

Mitglieder der Arbeitsgruppe Mamma der AGO 2025

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin
Prof. Dr. Michael Lux, Paderborn
Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel
Prof. Dr. Marion van Mackelenbergh, Kiel
Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg
Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Bayreuth
Prof. Dr. Tjoung-Won Park-Simon, Hannover
Prof. Dr. Toralf Reimer, Rostock
PD Dr. Mattea Reinisch, Mannheim
Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Köln
Prof. Dr. Achim Rody, Lübeck
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg
Prof. Dr. Florian Schütz, Speyer
Prof. Dr. Hans Peter Sinn, Heidelberg
Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt (Main)
Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer, Homburg
Prof. Dr. Elmar Stickeler, Aachen
Prof. Dr. Marc Thill, Frankfurt (Main)
Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle (Saale)
Prof. Dr. Michael Untch, Berlin
Prof. Dr. Isabell Witzel, Zürich
Prof. Dr. Achim Wöckel, Würzburg
Prof. Dr. Rachel Würstlein, München

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

Renate Haidinger (Brustkrebs Deutschland e. V., brustkrebs-muenchen e. V.)

Biggi Welter (mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V.)

Eva Schumacher-Wulf (MammaMIA!)

Traudl Baumgartner (BRCA-Netzwerk e. V. – Hilfe bei fam. Krebserkrankungen)

Hedy Kerek-Bodden (Frauenselbsthilfe Krebs – Bundesverband e. V.)

Nicole Kultau (Bloggerin, Prinzessin uffm Bersch)

Peter Jurmeister (Netzwerk Brustkrebs beim Mann e. V.)

Annette Kruse-Keirath (Allianz gegen Brustkrebs e. V.)

Nadja Will (th!nk pink club e. V.)

Cindy Körner (Patientenforschungsrat NCT und Patientenbeirat NCT Heidelberg)

Kontakt

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

Univ.-Prof. Dr. med. Nina Ditsch

Stellv. Sprecherin der AGO-Kommission

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinikum Augsburg

Stenglinstraße 2

D-86156 Augsburg

Tel. +49 821 400165809

E-Mail: nina.ditsch@uk-augsburg.de

