

## Mammakarzinom der Frau

Empfehlungen der Fachgesellschaft für  
Diagnostik und Therapie  
hämatologischer und onkologischer  
Erkrankungen

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformationen</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Risikofaktoren	1
<b>2 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>2</b>
2.1 Vorbeugung	2
2.2 Früherkennung	2
<b>3 Klinisches Bild</b>	<b>2</b>
<b>4 Diagnose</b>	<b>3</b>
4.1 Diagnostik	3
4.2 Klassifikation	4
<b>5 Therapie</b>	<b>4</b>
5.1 Lokal begrenzte Stadien	5
5.1.1 Operation	5
5.1.1.1 Brust	5
5.1.1.2 Axilla	6
5.1.2 Bestrahlung	6
5.1.2.1 Brust / Brustwand	6
5.1.2.2 Regionale Lymphabflusswege	7
5.1.3 Adjuvante endokrine Therapie	7
5.1.3.1 Prämenopausal	8
5.1.3.2 Postmenopausal	9
5.1.4 Adjuvante Chemotherapie	9
5.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie - Indikation	9
5.1.4.2 Adjuvante Chemotherapie - Medikamente	11
5.1.5 Adjuvante anti - HER2 Therapie	12
5.1.6 Adjuvante andere Therapie	13
5.2 Lokal fortgeschrittene Stadien	13
5.2.1 Primäre Systemtherapie	13
5.2.2 Multimodale Therapie	14
5.3 Lokoregionales Rezidiv	14
5.4 Fernmetastasierung	14
5.4.1 Palliative endokrine Therapie	15
5.4.1.1 Prämenopausal	15
5.4.1.2 Postmenopausal	16
5.4.2 Palliative nicht - endokrine Systemtherapie	17
5.4.2.1 Mono - oder Kombinationstherapie	17
5.4.2.2 Substanzen (Mammakarzinom - Studienergebnisse)	18
5.4.3 Palliative Therapie - symptomorientiert	22
5.4.3.1 Knochenmetastasen	22
5.4.3.2 Leber- und Lungenmetastasen	23
5.4.3.3 Hirnmetastasen	23
5.4.3.4 Maligner Pleuraerguss	23
<b>6 Rehabilitation</b>	<b>23</b>
<b>7 Nachsorge</b>	<b>24</b>
<b>8 Literatur</b>	<b>24</b>
<b>9 Aktive Studien</b>	<b>26</b>
<b>10 Systemtherapie - Protokolle</b>	<b>27</b>
<b>11 Studienergebnisse</b>	<b>27</b>

<b>12 Links .....</b>	<b>27</b>
<b>13 Anschriften der Verfasser: .....</b>	<b>27</b>

# Mammakarzinom der Frau

Stand: Juli 2010

Autoren: Bernhard Wörmann, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Kurt Possinger

## 1 Definition und Basisinformationen

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom, gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom. Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktales Hyperplasie (ADH) sind Präkanzerosen. Thema dieses Kapitels ist das invasive Mammakarzinom der Frau. Das Mammakarzinom des Mannes wird in einem eigenen Kapitel abgehandelt (Mammakarzinom des Mannes).

### 1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 58.000 / Jahr geschätzt. Das Mammakarzinom macht 29 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren [1]. Die Inzidenz war von 1980 bis 2000 stetig gestiegen und bleibt seitdem konstant.

### 1.2 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- genetisch (ca. 5 % der Neuerkrankungen) [2]
- vermehrtes Auftreten von Mamma- und / oder Ovarialkarzinom auf einer Seite der Familie (Kriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs)
- hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1 oder BRCA2 Gen
- Peutz - Jeghers - Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11 Gen
- Ataxia teleangiectasia mit Keimbahnmutationen im ATM Gen
- Cowden - Syndrom mit Keimbahnmutationen in PTEN Genen
- hormonell
- frühe Menarche
- späte Menopause
- späte Gravidität
- Adipositas, postmenopausale Gewichtszunahme
- Hormonersatz - Therapie (HRT) postmenopausal

- toxisch
- Strahlenexposition der Brust im Kindes- oder Jugendalter
- hoher Alkoholkonsum
- kontralaterales Karzinom

## **2 Vorbeugung und Früherkennung**

### **2.1 Vorbeugung**

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten, erworbenen Risikofaktoren:

- Übergewicht und postmenopausale Gewichtszunahme vermeiden
- regelmäßige, körperliche Bewegung
- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum

Eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Aromataseinhibitoren oder GnRH Analoga plus Tamoxifen reduziert das Risiko für die Entstehung eines Hormonrezeptor - positiven Mammakarzinoms [3]. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, dem Alter und vom Risiko für Nebenwirkungen ab.

### **2.2 Früherkennung**

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebs - Früherkennung [4] für Frauen gehören

- jährliche, manuelle Untersuchung der Brust durch einen Arzt ab dem 30. Lebensjahr
- zweijährliche Mammographie zwischen 50 und 69 Jahren

Die gesetzlichen Voraussetzungen für das Mammographie - Screening - Programm wurden im Jahre 2002 geschaffen.

## **3 Klinisches Bild**

Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust: tastbarer Knoten, Hautveränderung oberhalb des Tumors einschl. der sog. Orangenhaut (peau d'orange), Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille auf der betroffenen Seite, Rötung und Überwärmung bei inflammatorischem Mammakarzinom. Selten ist das Bild des lokal sehr fortgeschrittenen Karzinoms mit Ausbreitung auf die Brustwand (cancer en cuirasse) und Ulzerationen. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Stadien des Mammakarzinoms. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen.

Symptome aufgrund von Metastasen sind Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen bei Skelett-

metastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und / oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung.

## 4 Diagnose

### 4.1 Diagnostik

Sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. Tabelle 1 [5].

Untersuchung	Empfehlung
Mammographie bds.	Methode der ersten Wahl
Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie)	bei BI-RADS <sup>1</sup> IV oder V
Sonographie beider Mammae und der Axillae	Methode der ersten Wahl < 40 Jahren
Magnetresonanztomographie bds. mit Kontrastmittel	präoperativ, wenn immer möglich

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [S3 Diagnostik]

Legende: <sup>1</sup> BI-RADS - Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology

Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) für Patientinnen mit Tumoren > pT2 und bei klinischen Symptomen indiziert, s. Tabelle 2. Fernmetastasen können beim Mammakarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Skelett, Leber und Lunge.

Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) für Patientinnen mit Tumoren > pT2 und bei klinischen Symptomen indiziert, s. Tabelle 2. Fernmetastasen können beim Mammakarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Skelett, Leber und Lunge.

Verdacht	Untersuchung (1. Wahl)	Untersuchung zur Bestätigung / bei Unklarheit
Skelettmetastasen	Skelettszintigraphie	Röntgen, MRT
Lebermetastasen	Sonographie Abdomen	CT Abdomen
Lungenmetastasen	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	CT Thorax
ZNS Metastasen	CT oder MRT	

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

## 4.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Größe des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, s. Tabelle 3.

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor</b>	<b>Lymphknotenstatus</b>	<b>Fernmetastasen</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1mic, T1	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0 - 2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

## 5 Therapie

Therapieoptionen beim lokal begrenzten Mammakarzinom umfassen die Operation, die Bestrahlung und die Systemtherapie [5], [6]. Grundlage der Behandlungsempfehlung an die Patientin ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

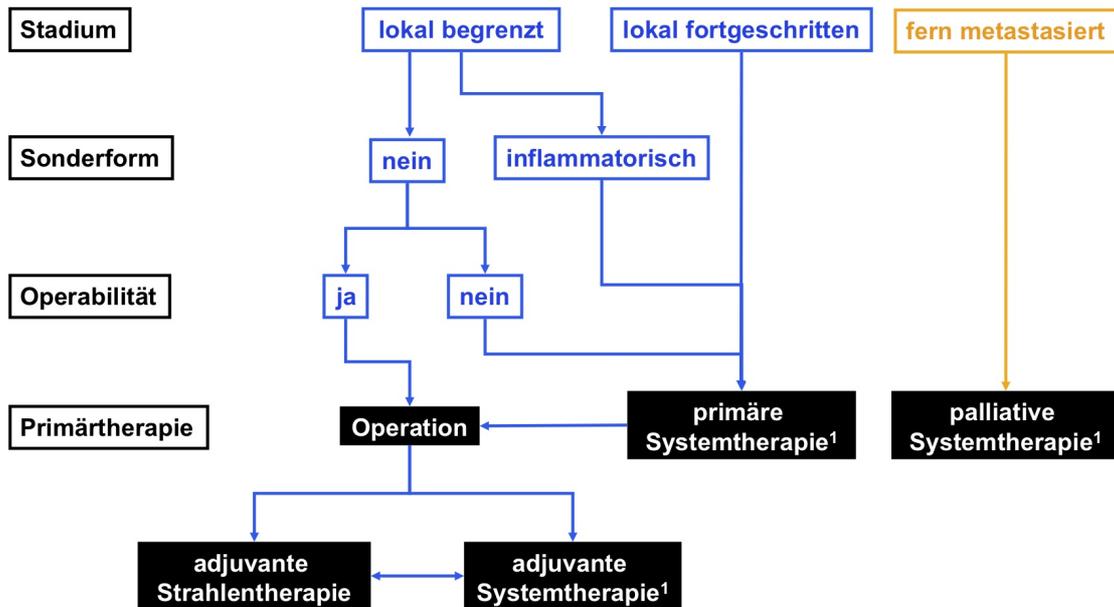


Abbildung 1: Systemtherapie beinhaltet endokrine Therapie und / oder Chemotherapie und / oder monoklonale Antikörper

Legende: <sup>1</sup> Systemtherapie beinhaltet endokrine Therapie und / oder Chemotherapie und / oder monoklonale Antikörper

## 5.1 Lokal begrenzte Stadien

Lokal begrenzte Karzinome umfassen die Stadien < IIB. Für eine Berechnung des individuellen Rezidiv - Risikos sowie des relativen und absoluten Gewinns durch adjuvante Therapie steht auch eine Internet - basierte Datenbank zur Verfügung [7].

### 5.1.1 Operation

#### 5.1.1.1 Brust

Basis der Therapie ist die Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand von 1 mm und mehr (R0). Die brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung ist der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) bezüglich des Überlebens gleichwertig [8].

Indikationen für eine brusterhaltende Therapie (BET) sind [5]

- invasives Karzinom mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasives Karzinom mit intraduktaler Begleitkomponente, wenn eine R0 Situation erreicht wird

Indikationen für eine modifizierte radikale Mastektomie (MRM) sind [5]

- Multizentrität
- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ

- inkomplette Entfernung des Tumors bei BET (inkl. intraduktaler Komponente), auch nach Nachresektion
- inflammatorisches Mammakarzinom
- voraussichtlich nicht zufrieden stellendes kosmetisches Ergebnis bei BET
- klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET
- Patientenwunsch Plastisch rekonstruktive Eingriffe können im Rahmen des Primäreingriffs oder im Intervall durchgeführt werden.

#### **5.1.1.2 Axilla**

Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Standard ist die Entfernung des Sentinel - Lymphknotens (SLNE) [9]. Die SLNE ist der Axilladisektion gleichwertig hinsichtlich der lokalen Kontrolle, aber mit einer geringeren Morbidität belastet.

Eine Axilladisektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II ist indiziert, wenn ein Sentinel - Lymphknoten positiv ist oder wenn keine SLNE durchgeführt wird. Bei Patientinnen im Stadium M1 ist ein axilläres Staging nicht erforderlich.

#### **5.1.2 Bestrahlung**

Bestrahlung senkt das lokoregionale Rezidivrisiko und kann zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen. Sie sollte 4 - 6 Wochen nach Operation oder nach Abschluss einer primären oder adjuvanten Chemotherapie aufgenommen werden. Bei multimodaler Therapie orientiert sich die Sequenz der adjuvanten Maßnahmen am Risiko für ein lokales und / oder ein systemisches Rezidiv.

##### **5.1.2.1 Brust / Brustwand**

Nach brusterhaltender Operation (BET) ist eine adjuvante Bestrahlung der betroffenen Brust indiziert. Das Zielvolumen schließt die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand ein. Das optimale Bestrahlungsschema wird aktuell diskutiert [10], [11]. Standard ist die konventionelle Fraktionierung mit der Applikation von 50 Gy in 25 Sitzungen über 5 Wochen. Bei der hypofraktionierten Bestrahlung werden 40 - 42,5 Gy in 15 - 16 Fraktionen über 3 Wochen appliziert. Eine zusätzliche Boost - Bestrahlung des Tumorbettes mit 10 - 16 Gy führt zu einer weiteren Senkung der Lokalrezidivrate. Eine Teilbestrahlung der Brust ist keine Standardtherapie.

Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Brustwand zur Senkung der Lokalrezidivrate und zur Verbesserung der brustkrebspezifischen Mortalität bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten, insbesondere > 3 positiven Lymphknoten, indiziert. Auch bei dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Alter < 40 Jahre, Lymph- oder Hämangiosis, pT2 > 3 cm, Infiltration der Pektoralisfaszie, R1 / R2 Situation) ist der Nutzen einer Bestrahlung plausibel [5].

### 5.1.2.2 Regionale Lymphabflusswege

Der Wert einer adjuvanten Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses ist bisher nicht durch große randomisierte klinische Studien eindeutig belegt. In der aktuellen deutschen S3 Leitlinie wird eine Bestrahlung empfohlen bei Resttumor der Axilla, und wenn bei klinischem Befall / positivem Sentinel Node eine Axilladissektion nicht erfolgte oder inkomplett durchgeführt wurde. Eine Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei > 4 positiven axillären Lymphknoten, bei Befall des Level III der Axilla und bei anderen Indikationen zur Bestrahlung der Axilla.

### 5.1.3 Adjuvante endokrine Therapie

Etwa 80 % der invasiv duktalem Mammakarzinome exprimieren Hormonrezeptoren. Kriterium für ein endokrin sensibles Karzinom ist die Expression von Östrogen - Rezeptoren (ER), s. Tabelle 4.

<b>% ER1 positive Zellen</b>	<b>endokrine Sensitivität</b>
0	nicht sensitiv
1 - 9 %	Zweifelhaft
> 10 %	Sensitiv
> 50 %	hoch sensitiv

*Tabelle 4: Klassifikation der endokrinen Sensitivität nach der Expression von Östrogenrezeptoren*

*Legende: <sup>1</sup> ER - Östrogenrezeptor*

Die Bestimmung soll nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen [5], [12]. Bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor - positivem Mammakarzinom ist eine endokrine Therapie indiziert. Der Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

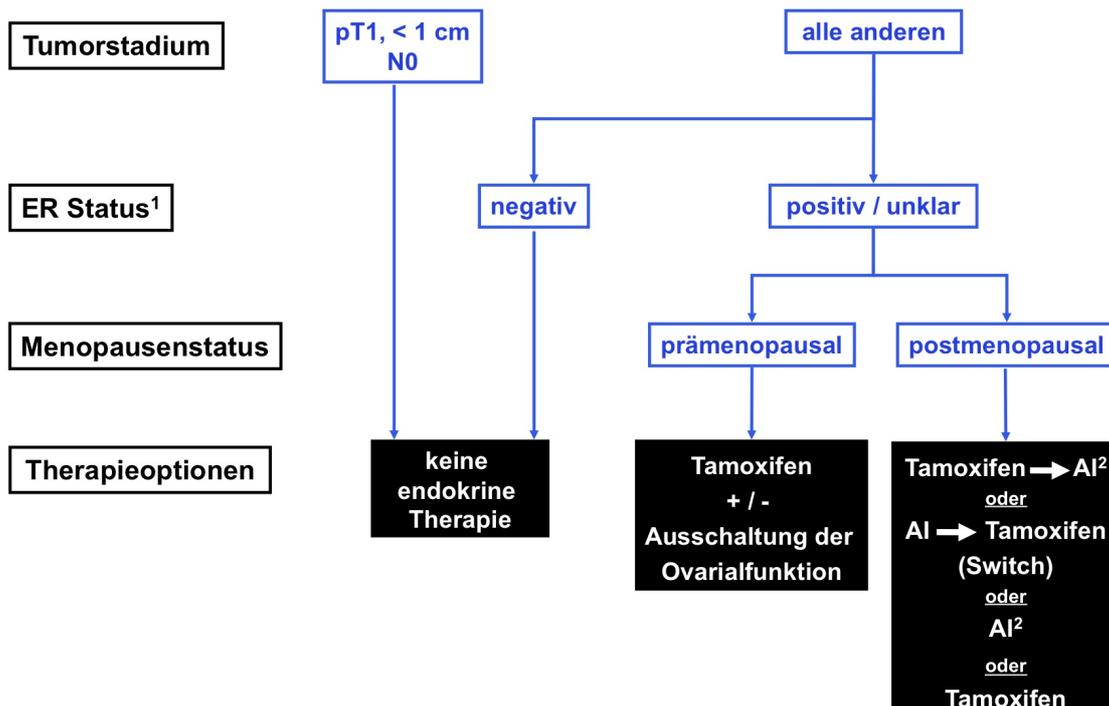


Abbildung 2: Algorithmus für die adjuvante endokrine Systemtherapie

Legende: <sup>1</sup> ER - Östrogenrezeptor; <sup>2</sup> AI - Aromataseinhibitor

Bei kombinierter Therapie sollte die endokrine Behandlung erst nach Abschluss der Chemotherapie und der Strahlentherapie begonnen werden.

### 5.1.3.1 Prämenopausal

Der Menopausenstatus wird durch die Menstruationsanamnese sowie die Laboruntersuchung von FSH und Östradiol (E2) bestimmt. Basis der endokrinen Therapie ist Tamoxifen, s. Abbildung 2. Für die Ausschaltung der Ovarialfunktion sind drei Methoden gleichwertig [6], [13]:

- GnRH Analoga (GnRHa)
- Ovariectomie
- Radiomenolyse

Informationen zum Zulassungsstatus der Medikamente sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Substanz	Zulassung	Dauer, empfohlen
Goserelin	●	2 Jahre
Tamoxifen	●	5 Jahre

Tabelle 5: Zulassungsstatus für Medikamente der adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.1.3.2 Postmenopausal

Für die adjuvante endokrine Systemtherapie der postmenopausalen Patientin stehen Tamoxifen und Aromataseinhibitoren zur Verfügung, s. Abbildung 2. Tamoxifen reduziert die Rezidivwahrscheinlichkeit und führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, verglichen mit Patientinnen ohne adjuvante endokrine Systemtherapie. In randomisierten Studien steigert die Therapie mit Aromataseinhibitoren die Chance für ein krankheitsfreies Überleben, im Vergleich mit Tamoxifen. Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wird nicht durchgehend erreicht. Die Ergebnisse der großen, randomisierten Studien sind in Mammakarzinom Studienergebnisse zusammengestellt. Für den Zeitpunkt des Einsatzes der Aromataseinhibitoren gibt es mehrere Optionen:

- Switch nach 2 - 3 jähriger Tamoxifen - Therapie
- Switch nach 5 jähriger Tamoxifen Therapie
- Monotherapie (upfront)

Es gibt keine klare Indikation für eine Monotherapie mit Aromataseinhibitoren, außer bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen. Die antihormonelle Therapie soll über mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Der Wert einer längeren Behandlung wird z. Zt. in randomisierten Studien untersucht. Informationen zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Substanz	Monotherapie	nach 2 - 3 Jahren Tamoxifen	Dauer, empfohlen
Anastrozol	●		bis zu 5 Jahre
Exemestan	●		bis zu 5 Jahre
Letrozol	●		bis zu 5 Jahre
Tamoxifen	●	Entfällt	5 Jahre

Tabelle 6: Zulassungsstatus für Medikamente der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit ER positivem Mammakarzinom

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.1.4 Adjuvante Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko [14]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von Risikofaktoren, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität.

#### 5.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie - Indikation

Entsprechend den Empfehlungen des St. Gallen International Expert Consensus 2009 [6] sind in Abbildung 3 die Risikofaktoren in drei Kategorien geordnet, je nach ihrer Wertigkeit für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie, gegen den Nutzen einer Chemotherapie oder als Faktoren unklarer Signifikanz. Die zusammenfassende Bewertung ist Grundlage der Behandlungsempfehlung.

Primärtumor	≤ 2 cm	2,1 – 5 cm	> 5 cm	
ER Status <sup>1</sup>	≥ 50 %	< 50 %		negativ
Grading	G1	G2	G3	
Proliferation <sup>2</sup>	niedrig	intermediär	hoch	
ausgedehnte Gefäßinfiltration	nein		ja	
HER2 Status <sup>3</sup>	negativ	negativ / positiv	negativ / positiv	negativ
Nodalstatus	N0	1 – 3 pos. LK	≥ 4 pos. LK	
Gen - Signatur	niedriger Score	intermediärer Score	hoher Score	
Therapie	keine Chemotherapie		Chemotherapie	Chemotherapie

Abbildung 3: Kriterien für die adjuvante Chemotherapie

Legende: <sup>1</sup> ER - Östrogenrezeptor; <sup>2</sup> Proliferation - konventionelle Methoden sind der Ki67-Labeling Index (niedrig: < 15 %, intermediär: 16 - 30 %, hoch: > 30 %) und die Auszählung der Mitoserate; <sup>3</sup> 1geschätztes Rezidivrisiko nach 10 Jahren; <sup>3</sup> HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2 negativ - keine HER2 Überexpression / keine HER2 Genamplifikation;

  Indikation für eine ausschließlich endokrine Systemtherapie;

  Faktor ohne klaren Einfluss auf die Therapieentscheidung;

  Indikation für eine Chemotherapie, auch in Kombination mit endokriner Therapie

Neu ist die Aufnahme der Gensignatur in den Algorithmus. Das Ergebnis dieser molekularbiologischen Analyse am Tumormaterial wird in einem Risikoscore ausgedrückt. Retrospektive Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem ER positiven Mammakarzinom und einem niedrigen Risikoscore nicht von adjuvanter Chemotherapie profitieren. [Albain, Kelly]. Die Ergebnisse aussagekräftiger prospektiver Studien zu diesem Thema stehen aus. Die Chemotherapie ist indiziert bei Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom, d. h. fehlender Expression von Hormonrezeptoren und von HER2. Davon ausgenommen sind sehr kleine Tumoren und seltene Formen wie das medulläre, das apokrine und das adenoidzystische Mammakarzinom. Diese sind zwar triple negativ, haben aber kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung. Die adjuvante Chemotherapie ist auch indiziert beim HER2 positiven Karzinom, da die Studien zum Nachweis der Effektivität von Trastuzumab nur in dieser Kombination durchgeführt wurden.

### 5.1.4.2 Adjuvante Chemotherapie - Medikamente

In der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms werden mindestens zwei, häufiger drei Zytostatika kombiniert. Diese können simultan oder sequenziell appliziert werden. Evaluiert ist eine Vielzahl von Kombinationen und Applikationschemata. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie - Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es z. Zt. nicht [6]. Die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in Mammakarzinom Studienergebnisse zusammengestellt und zeigen:

#### Anthrazykline

- Anthrazylin - haltige Kombinationen sind effektiver als CMF.
- Die Dosierung von Doxorubicin sollte  $> 20 \text{ mg / m}^2 / \text{Woche}$  und von Epirubicin  $> 30 \text{ mg / m}^2 / \text{Woche}$  betragen.
- Bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline ist CMF effektiver als keine Chemotherapie. Bei Patienten  $> 65$  Jahre ist CMF wirksamer als eine Monotherapie mit Capecitabin.
- Eine weitere Alternative bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline kann die Kombination von Docetaxel und Cyclophosphamid sein.

#### Taxane

- Kombinationen von Taxanen und Anthrazyklinen sind effektiver als nur Anthrazyklin - haltige Schemata bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, z. B. nodal positives Mammakarzinom oder nodal negatives Mammakarzinom mit zusätzlichen Risikofaktoren.
- Docetaxel und Paclitaxel sind gleichwertig.
- Die wöchentliche statt der dreiwöchentlichen Applikation ändert das Nebenwirkungsspektrum bei erhöhter Wirksamkeit.

#### Dosisdichte Therapie / Dosisescalation / Hochdosistherapie

- Eskalation der Zytostatikadosis, Verkürzung der Therapieintervalle und / oder Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann das krankheitsfreie Überleben verbessern, führt aber nicht durchgehend zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

#### Neue Medikamente

- Ziele beim Einsatz neuer Medikamente sind die weitere Steigerung der Effektivität adjuvanter Therapie und die Senkung der Toxizität.

Informationen zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Capecitabin	•	in einer Phase III Studie eingesetzt; Zulassung für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Tabelle 7: Zulassungsstatus für Medikamente der adjuvanten Chemotherapie

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Cyclophosphamid	●	Mammakarzinom
Docetaxel	●	in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid
Doxorubicin	●	in Phase III Studien eingesetzt; Zulassung für metastasiertes Mammakarzinom
Epirubicin	●	Mammakarzinom
Fluorouracil (5-FU)	●	in Phase III Studien eingesetzt; Zulassung für fortgeschrittenes und / oder metastasiertes Mammakarzinom
Paclitaxel	●	nodal positives Mammakarzinom im Anschluss an eine Therapie mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid; in Phase III Studien bei nodal negativem Mammakarzinom mit Risikofaktoren eingesetzt; In Phase III Studien ohne Vorbehandlung mit Anthrazyklin oder Cyclophosphamid eingesetzt

Tabelle 7: Zulassungsstatus für Medikamente der adjuvanten Chemotherapie

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.1.5 Adjuvante anti - HER2 Therapie

Etwa 20 % der invasiv duktaalen Mammakarzinome exprimieren den Human - Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2). Die Analyse des HER2 Status soll mittels eines genauen und validierten Verfahrens durchgeführt werden. HER2 Positivität ist definiert durch:

- Immunhistochemie: Score 3+
- Fluoreszenz - in - situ - Hybridisierung (FISH): Quotient > 2,2
- Chromogene - in - situ - Hybridisierung (CISH): > 6 HER2 Signale / Nukleus

Als Medikament steht der monoklonale Antikörper Trastuzumab zur Verfügung. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zu ausschließlicher Chemotherapie und verlängert die Überlebenszeit [5], [6]. Der Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

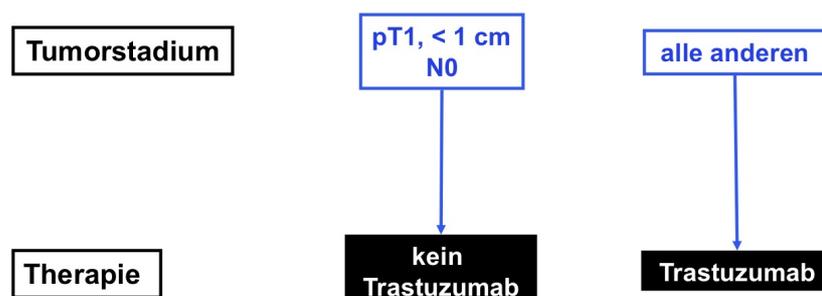


Abbildung 4: Algorithmus für die adjuvante anti - HER2 Therapie

Patientinnen mit HER2 Positivität sollen eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhalten. Ausnahme können Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einer Tumorgroße < 1 cm sein, für die keine ausreichenden Daten vorliegen. Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab wurden in Kombination mit Chemotherapie durchgeführt. Trastuzumab kann simultan zu Taxanen und sequentiell nach Anthrazyklinen gegeben werden. Ob Subgruppen von Patientinnen mit hoher endokriner Sensitivität auch von einer ausschließlichen Kombination endokriner Therapie mit Trastuzumab profitieren, ist nicht geklärt. Standard für die Behandlungsdauer mit Trastuzumab ist ein Jahr. Informationen zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Substanz	Zulassung	Anmerkung	Dauer, empfohlen
Trastuzumab	●	Nach Operation, Chemotherapie und Bestrahlung (soweit zutreffend)	1 Jahr
Lapatinib	●		

Tabelle 8: Zulassungsstatus für Medikamente der adjuvanten anti - HER2 Therapie

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.1.6 Adjuvante andere Therapie

Bisphosphonate reduzieren das Osteoporose - Risiko und haben antineoplastische Eigenschaften. Ihr Einsatz in der Systemtherapie von Patientinnen mit lokal begrenztem Mammakarzinom wird weiterhin in Studien untersucht. Eine Indikation ist die Osteoporose unter adjuvanter Therapie mit Aromataseinhibitoren.

## 5.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen die Stadien IIIA und B.

### 5.2.1 Primäre Systemtherapie

Eine primäre systemische (neoadjuvante, präoperative) Chemotherapie ist indiziert beim lokal fortgeschrittenen, beim primär inoperablen und beim inflammatorischen Mammakarzinom. Sie ist auch eine alternative Behandlungsoption für Frauen, bei denen die Indikation zur Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation (BET) wünschen. In dieser Indikation sind krankheitsfreie und Gesamt - Überlebenszeit nach primärer oder adjuvanter systemischer Therapie gleich [15]. Bei Patientinnen mit fehlender Hormonsensitivität können pathohistologische Komplettremissionen (pCR) von 40 % erzielt werden. Patientinnen, die nicht auf eine primäre systemische Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstige Prognose (Rick). Die eingesetzten Schemata entsprechen denen der adjuvanten Therapie mit Applikation von Anthrazyklinen und Taxanen über eine Behandlungsdauer von > 18 Wochen. Bei Pati-

entinnen mit HER2 Überexpression / HER2 Genamplifikation ist zusätzlich die Gabe von Trastuzumab indiziert.

Die primäre endokrine Therapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit ER positivem Tumor dar, bei denen Operation oder Chemotherapie kontraindiziert sind oder abgelehnt werden.

### **5.2.2 Multimodale Therapie**

Die primäre systemische Chemotherapie ist Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts und wird fortgesetzt mit Operation, Bestrahlung sowie endokriner Systemtherapie entsprechend den Indikationen beim lokal begrenzten Mammakarzinom.

## **5.3 Lokoregionales Rezidiv**

Die Inzidenz lokoregionaler Rezidive liegt bei 5 - 10 % nach brusterhaltender Operation (BET) und Bestrahlung. Bei etwa 90 % entstehen sie in der Brust (In - Brust - Rezidiv), seltener an der Thoraxwand oder in der Axilla. Der Therapieanspruch beim lokoregionalen Rezidiv ist kurativ, s. Abbildung 5. Die prognostischen Faktoren entsprechen denen der Primärtumore. Ein zusätzlicher negativer Faktor ist ein Intervall von < 2 Jahren zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Primäres Ziel ist die lokale Kontrolle durch Operation und / oder Bestrahlung. Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie ist in dieser Situation nicht belegt.

## **5.4 Fernmetastasierung**

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20 % der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Mit einer überdurchschnittlichen Lebenserwartung sind assoziiert:

- guter AZ
- ausschließlicher Befall von Skelett und / oder Haut
- ER Positivität
- keine HER2 Überexpression / keine HER2 Genamplifikation
- rezidivfreies Intervall > 2 Jahre
- keine adjuvante Therapie
- keine Vortherapie im metastasierten Stadium

Sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Die Diagnostik erfolgt Symptom - und Therapie - orientiert, s. Tabelle 2. Wenn möglich, sollte eine Biopsie zur Bestätigung der Rezidivs und zur aktuellen Analyse von ER- und HER2 - Status gewonnen werden. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung bestimmt. Ein Algorithmus ist in Abbildung 5 dargestellt.



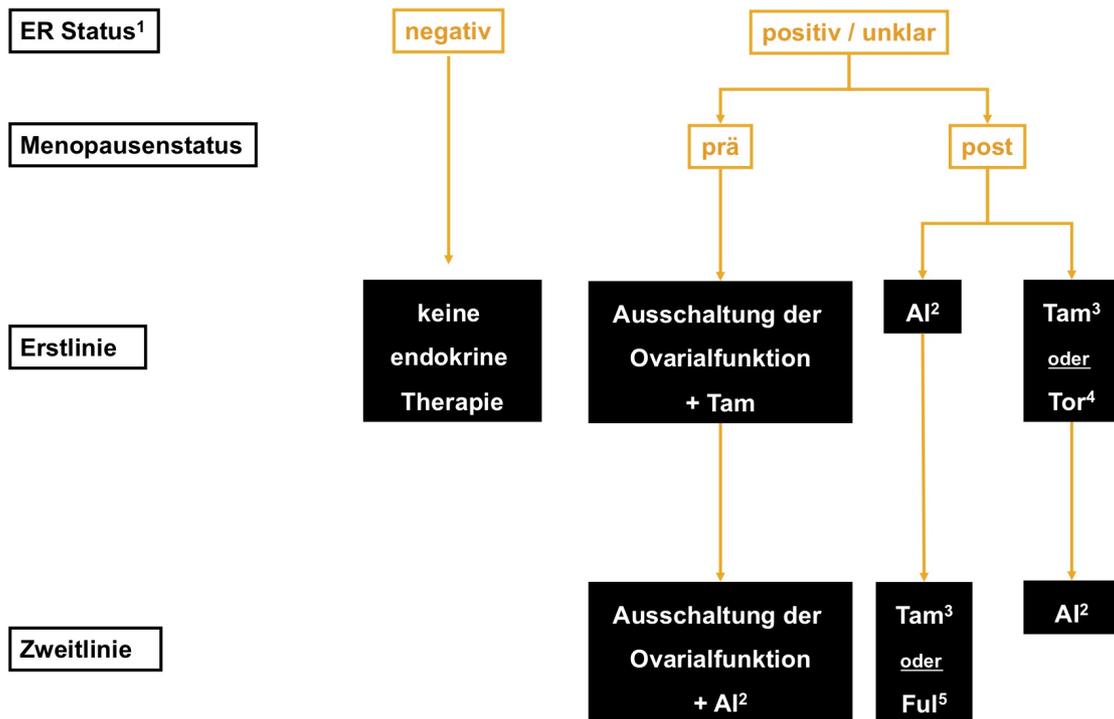


Abbildung 6: Algorithmus für die palliative endokrine Therapie

Legende: <sup>1</sup> ER - Östrogenrezeptor; <sup>2</sup> AI - Aromataseinhibitor; <sup>3</sup> Tam - Tamoxifen; <sup>4</sup> Tor - Toremifen; <sup>5</sup> Ful - Fulvestrant

### 5.4.1.2 Postmenopausal

Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin sind nicht - steroidale oder steroidale Aromataseinhibitoren, s. Abbildung 6. Tamoxifen oder Toremifen sind die Alternativen. Allerdings wurden die Studien vor dem Einsatz von Aromataseinhibitoren in der adjuvanten Therapie durchgeführt. Bei Versagen dieser Medikamente wird die Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung mit Fulvestrant empfohlen. Weitere Formen endokriner Therapie sind die Gabe von Gestagenen, Östrogenen, Androgenen oder der Wechsel zwischen steroidalem und nicht - steroidalem Aromataseinhibitor. Informationen zum Zulassungsstatus sind Tabelle 9 zusammengefasst.

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Anastrozol	●	fortgeschritten, postmenopausal
Exemestan	●	fortgeschritten, postmenopausal, Progression unter Antiöstrogenbehandlung
Fulvestrant	●	fortgeschritten, postmenopausal Rezidiv / Progression nach oder während Antiöstrogenbehandlung
Goserelin	●	Prä- und perimenopausal

Tabelle 9: Zulassungsstatus für Medikamente der palliativen endokrinen Therapie bei ER1 positivem Mammakarzinom

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Letrozol	●	fortgeschritten, postmenopausal, nach Behandlung mit Antiöstrogenen
Leuprorelin	●	Prä- und perimenopausal
Megestrol	●	Fortgeschritten
MPA2	●	Metastasiert
Tamoxifen	●	Metastasiert
Toremifen	●	metastasiert, First - line

*Tabelle 9: Zulassungsstatus für Medikamente der palliativen endokrinen Therapie bei ER1 positivem Mammakarzinom*

*Legende: <sup>1</sup> ER - Östrogenrezeptor; <sup>2</sup> MPA - Medroxyprogesteronacetat; ● zugelassen ● nicht zugelassen*

### 5.4.2 Palliative nicht - endokrine Systemtherapie

Chemotherapie ist effektiv beim metastasierten Mammakarzinom, aber mit mehr Nebenwirkungen als die endokrine Therapie belastet. Bei Abwägung von Nutzen und Risiko ist die Chemotherapie indiziert bei Patientinnen nach Versagen einer endokrinen Therapie und bei ER negativem Karzinom. Sie ist auch indiziert, wenn aufgrund einer fortgeschrittenen, Organ - gefährdenden Metastasierung schnell eine Remission erzielt werden soll, s. Abbildung 5. Bei HER2 positivem Karzinom wird die Chemotherapie in Kombination mit einer anti HER2 Therapie durchgeführt. Symptomlinderung und Remissionen können mit einer Vielzahl von Substanzen und Kombinationen erreicht werden. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie - Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es nicht [17], [18]. Die Auswahl der Medikamente wird durch das Behandlungsziel, eine vorherige adjuvante Chemotherapie und die Komorbidität bestimmt. Bei einem Intervall > 12 Monaten können Medikamente der vorhergehenden Chemotherapie erneut eingesetzt werden. Hierbei muss die kumulative Toxizität berücksichtigt werden.

Biologische Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignatur oder In-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert. Auch das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen ist kein Standardverfahren.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wird durch Anamnese, klinische Untersuchung, Laboranalysen und ggfs. bildgebende Diagnostik bei jedem Therapiezyklus überwacht. Das Ansprechen auf die Systemtherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

#### 5.4.2.1 Mono - oder Kombinationstherapie

Die Kombinationschemotherapie führt zu höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben. In einigen Studien wurde eine Verlänge-

rung der Überlebenszeit erzielt. Die Kombinationschemotherapie ist mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum ist eine Monochemotherapie sinnvoll [19], [20]. Bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte eine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden. Eine Alternative zur Kombinationschemotherapie ist die sequentielle Applikation von einzelnen Zytostatika. Ein Algorithmus für die palliative Chemotherapie ist in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt, aufgeteilt nach Mono- und Kombinationschemotherapie.

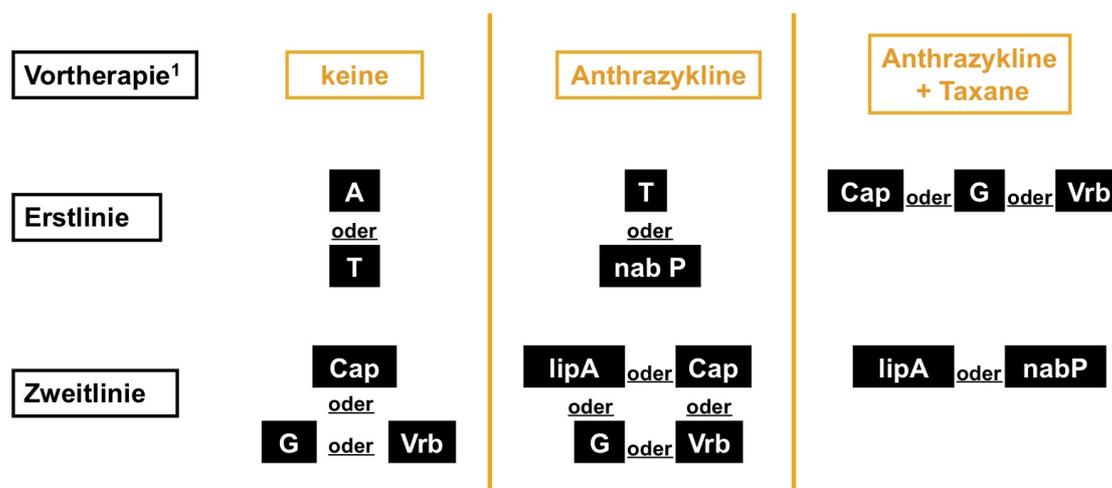


Abbildung 7: Palliative Chemotherapie - Monotherapie

Legende: A - Anthrazyklin; Cap - Capecitabin; G - Gemcitabin; lip A - liposomales Doxorubicin; nab P - Albumin - gebundenes Paclitaxel; T - Taxan; V - Vinorelbin;

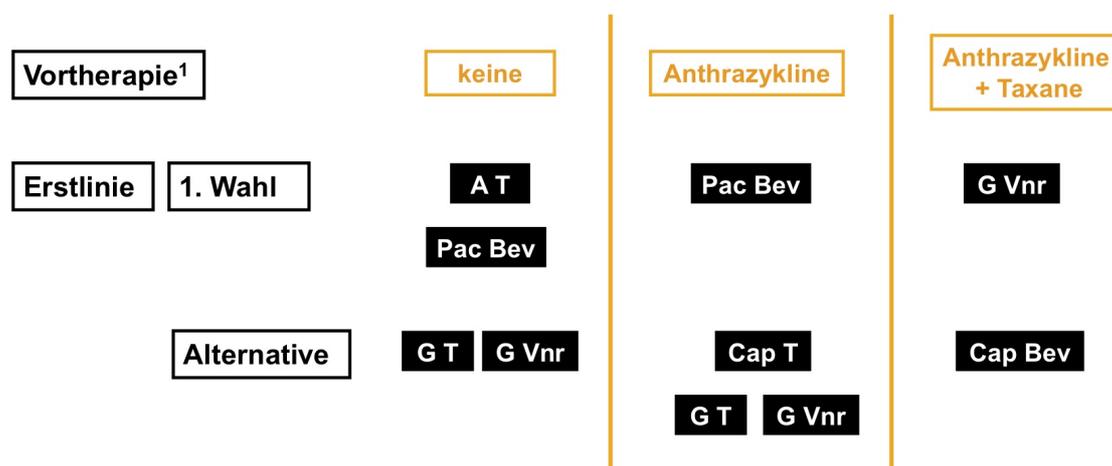


Abbildung 8: Palliative Chemotherapie - Kombinationstherapie

Legende: A - Anthrazyklin; Bev - Bevacizumab; Cap - Capecitabin; G - Gemcitabin; lip A - liposomales Doxorubicin; Pac - Paclitaxel; T - Taxan; Vnr - Vinorelbin;

### 5.4.2.2 Substanzen (Mammakarzinom - Studienergebnisse)

#### Anthrazykline / Anthracene

Zu dieser Gruppe gehören Doxorubicin, Epirubicin, liposomales Doxorubicin und Mitoxantron. Sie sind die wirksamsten Zytostatika beim metastasierten Mammakarzinom. Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht - vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 35 und 40 %. Anthrazykline sind indiziert bei Patientinnen ohne Anthrazyklin - Vorbehandlung oder nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten. Liposomales Doxorubicin ist eine Alternative bei Patientinnen mit Indikation für Anthrazykline, aber kardialer Komorbidität oder bei Erreichen der kumulativen Anthrazyklin - Höchstdosis.

### **Bendamustin**

Die Wirkung dieser alkylierenden Substanz wurde in einer randomisierten Phase III Studie im Vergleich von B(endamustin)MF zu CMF nachgewiesen.

### **Bevacizumab**

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit Taxanen oder anderen Zytostatika (Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin) werden Remissionsraten von 20 - 65 % erreicht und eine Verlängerung des progressionsfreien Überleben gegenüber der jeweiligen Mono - Chemotherapie. Bevacizumab ist sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie effektiv. Die Studienergebnisse zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Bevacizumabhaltige Kombinationen sind nicht einheitlich.

### **Capecitabin**

Diese orale Substanz wird in der Leber zu Fluorouracil metabolisiert. Capecitabin ist in der Monotherapie wirksam mit Remissionsraten von 20 - 30 %. Bessere Ergebnisse werden bei Kombination mit Doxetaxel oder Bevacizumab erzielt.

### **Fluorouracil**

5-Fluorouracil (5FU) ist wirksam als Einzelsubstanz und in Kombinationen. 5FU kann entweder als Kurzinfusion und als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben werden. Eine verstärkende Wirkung von Leukovorin wurde beim Mammakarzinom nicht bewiesen.

### **Gemcitabin**

In der Monotherapie werden Remissionsraten zwischen 10 und 20 %, in der Kombinationstherapien mit Taxanen bis zu 60 % erzielt. Nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen erreichte die n Kombination mit Vinorelbin über 30 % Remissionen.

### **PARP Inhibitoren**

Die Poly ([ADP]-Ribose) Polymerases (PARP) sind Enzyme der DNS - Reparatur und Ziele einer Gruppe neuer Medikamente. Wirksamkeit wurde beim triple negativen Mammakarzinom und bei Patienten mit BRCA Mutationen gezeigt.

Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien sind gegenwärtig noch nicht voll publiziert.

### **Platin**

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen, der Einsatz ist durch ihr Nebenwirkungsprofil limitiert. Aktuelle Phase II - und eine Phase III Studie zeigen Remissionsraten von über 50 % in Kombinationstherapien mit Carboplatin bei Patientinnen mit HER2 positivem bzw. beim triple negativen Karzinom.

### **Taxane**

Hierzu gehören Paclitaxel, Docetaxel und und das Albumin - gebundene Paclitaxel (nab Paclitaxel). Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht - vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 30 und 35 %. In Kombination mit Anthrazyklinen werden höhere Remissionsrate von 55 - 60 % und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. Die Studienergebnisse zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Taxan - haltige Kombinationen sind nicht einheitlich. Beim Paclitaxel ist die wöchentliche Applikation effektiver als die dreiwöchentliche Applikation.

### **Vinorelbin**

Dieses Vinca - Alkaloid kann intravenös oder oral appliziert werden. Bei der Monotherapie wurden Remissionsraten von bis zu 25 % erzielt. Es ist sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie geeignet, auch mit Trastuzumab bei HER-2 Positivität.

Informationen zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

#### Palliative anti HER2 Therapie

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab ist eine wirksame Substanz bei HER2 positiven Patientinnen mit Remissionsraten von 20 %. In Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabine, Vinorelbin und Platinderivaten werden Remissionsraten von > 50 % mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht [21]. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden.

Lapatinib wird oral appliziert. Es ist wirksam bei Trastuzumab - vorbehandelten Patientinnen in Kombination mit Capecitabin.

Trastuzumab und Lapatinib sind auch wirksam in Kombination mit Aromataseninhibitoren bei Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom.

#### Erhaltungstherapie

Realistisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist eine Remission mit Symptomlinderung und eine Verlän-

gerung der progressionsfreien Zeit. Dagegen müssen die Nebenwirkungen und die Belastung durch die Behandlung abgewogen werden. Die palliative endokrine Therapie wird bis zum Progress fortgeführt. Bei der Chemotherapie werden in der Regel 4 - 6 Zyklen zum maximalen Ansprechen appliziert. Für eine Erhaltungskemotherapie wurde bisher kein Gewinn nachgewiesen. Die Therapie mit Trastuzumab, Lapatinib oder Bevacizumab kann bis zum Progress fortgeführt werden, Ergebnisse randomisierter Phase III Studien zu diesem Vorgehen im Vergleich zu einer Intervalltherapie stehen aus.

<b>Substanz</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Anmerkungen</b>
Bendamustin	●	wirksam in Phase III Studie mit 5FU und Methotrexat
Bevacizumab	●	First - line in Kombination mit Paclitaxel
Capecitabin	●	In Kombination mit Docetaxel nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen Monotherapie nach Taxanen und Anthrazyklinen oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline
Carboplatin	●	wirksam in Phase III Studie mit Taxanen
Cyclophosphamid		
Docetaxel	●	In Kombination mit Doxorubicin als First Line; Monotherapie nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Alkylanzien; In Kombination mit Capecitabin nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; In Kombination mit Trastuzumab bei HER-2 Positivität; als First Line;
Doxorubicin	●	
Epirubicin		
Fluorouracil (5-FU)		
Gemcitabin	●	In Kombination mit Paclitaxel nach Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline
Ixabepilon	●	In Deutschland nicht zugelassen; wirksam in Phase III Studie
Lapatinib	●	In Kombination mit Capecitabin bei HER-2 Positivität nach Kombinationstherapie von Trastuzumab mit Anthrazyklinen und Taxanen In Kombination mit einem Aromataseinhibitor
Mitoxantron	●	

Tabelle 10: Zulassungsstatus für Medikamente der palliativen, nicht - endokrinen Systemtherapie

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
nabPaclitaxel	●	Nach Versagen einer Chemotherapie; Bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline;
Paclitaxel	●	In Kombination mit Anthrazyklin als First Line; Monotherapie nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; In Kombination mit Trastuzumab bei HER-2 Positivität; als First Line;
Trastuzumab	●	Bei HER-2 Positivität: Monotherapie nach mindestens zwei Chemotherapieregimen und bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline; nach Hormontherapie bei ER Positivität; In Kombination mit Paclitaxel als First Line bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline; In Kombination mit Docetaxel als First Line In Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei postmenopausalen Patientinnen mit ER Positivität und ohne Vorbehandlung mit Trastuzumab
Vinorelbin	●	Anthrazyklin - resistentes Mammakarzinom bei gutem Allgemeinzustand

Tabelle 10: Zulassungsstatus für Medikamente der palliativen, nicht - endokrinen Systemtherapie

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.4.3 Palliative Therapie - symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf.

#### 5.4.3.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patientinnen mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung [5]. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression. Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Bisphosphonaten. Bisphosphonate reduzieren das Risiko von Komplikationen und verzögern den Progress der ossären Metastasierung. Sie sind auch indiziert bei Hyperkalzämie. Informationen zum Zulassungsstatus der Bisphosphonate finden sich in Tabelle 11.

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Clodronat	●	Osteolysen Hyperkalzämie
Ibandronat	●	Prävention skelettbezogener Ereignisse
Pamidronat	●	Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate bei vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen Hyperkalzämie
Zoledronat	●	Prävention skelettbezogener Komplikationen Hyperkalzämie

Tabelle 11: Zulassungsstatus für Bisphosphonate in der palliativen Therapie

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

### 5.4.3.2 Leber- und Lungenmetastasen

Im Mittelpunkt steht die kausale, systemische Therapie. In Einzelfällen kann eine lokale Therapie indiziert sein. Voraussetzungen sind

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom
- Metastasen in lediglich einem Leber- oder Lungenlappen
- Intervall > 1 Jahr nach Primärbehandlung

### 5.4.3.3 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei einer isolierten Hirnmetastase ist eine lokale Therapie mit Operation oder stereotaktischer Bestrahlung sinnvoll. Bei multiplen Metastasen wird eine palliative Ganzhirnbestrahlung durchgeführt.

### 5.4.3.4 Maligner Pleuraerguss

Bei einem symptomatischen, malignen Pleuraerguss ist eine Pleurodese mit Instillation von Bleomycin oder Talkum indiziert.

## 6 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie einer Patientin mit Brustkrebs können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patientin berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onko-

logischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## 7 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Erkenntnis eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärtherapie. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie Beratung, Betreuung und Begleitung. Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren. Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar. Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen. Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen einzusetzen. Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Die Betroffene mit Symptomen sollte bei Persistenz dieser gezielt abgeklärt werden.

Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind mit einzuschließen. Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie müssen über die Option der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines Lymphödems des Arms postoperativ aufgeklärt werden (SLN = Prophylaxe). Die Einleitung einer prophylaktischen Lymphdrainage ist nicht indiziert.

## 8 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 7. Auflage 2010; 56 - 59. [www.ekr.med.uni-erlangen.de](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de)<sup>[1]</sup>
2. Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs; MMSpezialBuch<sup>[2]</sup>
3. Puntoni M, Decensi A: The rationale and potential of cancer chemoprevention with special emphasis on breast cancer. Eur J Cancer 2009; 45 (S1):346-354 PMID:19775631<sup>[3]</sup>

---

1. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/Inzidenz/atlas.html>

2. <http://www.mammamia-online.de/MMSpezialBuch.pdf>

4. S3 - Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008, AWMF/11/077-001<sup>[4]</sup>
5. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>
6. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürliman B, Senn HJ and Panel members: Thresholds for therapies: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1319-1329. doi:10.1093/annonc/mdp322<sup>[5]</sup>
7. Adjuvantonline<sup>[6]</sup>
8. EBCTCG: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-1455. PMID: 7477144<sup>[7]</sup>
9. Kühn T, Bembenek A, Decker T et al.: A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103:451-461. DOI: 10.1002/cncr.20786<sup>[8]</sup>
10. START Trialists's Group: The UK standardisation of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008; 371:1098-1107. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7<sup>[9]</sup>
11. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-520. PMID: 20147717<sup>[10]</sup>
12. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:907-22. DOI:
13. LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview Group: Use of luteinising-hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723. PMID: 17512856<sup>[11]</sup>
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence

---

3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775631>

4. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/077-0011.pdf>

5. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/8/1319>

6. <http://www.adjuvantonline.com>

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477144>

8. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859491/PDFSTART>

9. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60348-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60348-7/abstract)

10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>

11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>

- and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. PMID: 20524868<sup>[12]</sup>
15. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:188-194. DOI: 10.1093/jnci/dji
  16. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003: Issue 2. CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.<sup>[13]</sup>
  17. Wilcken N, Dear R: Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomized trials reported 2000 - 2007. *Eur J Cancer* 2008;44:2218-2225. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.019<sup>[14]</sup>
  18. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-1785. DOI:10.1093/annonc/mdp261<sup>[15]</sup>
  19. Carrick S, Parker S, Thornton CE et al.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic . *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009: Issue 2: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.<sup>[16]</sup>
  20. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al.: Guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *JNCI* 2009;101:1174-1181 DOI:10.1093/jnci/djp235<sup>[17]</sup>
  21. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al.: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274. DOI:10.1200/JCO.2005.04.173<sup>[18]</sup>

## 9 Aktive Studien

### Neoadjuvant

Gepar Quinto - Phase III Studien zum Stellenwert von Bevacizumab, von Lapatinib, von RAD001; [www.germanbreastgroup.de/studien/neoadjuvant/geparquinto-.html](http://www.germanbreastgroup.de/studien/neoadjuvant/geparquinto-.html)

### Spät adjuvant

Neratinib nach Trastuzumab bei HER2 positiven Patientinnen

---

12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524868>

13. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab002747.html>

14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722111>

15. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/11/1771.abstract>

16. <http://www.ctc.usyd.edu.au/research/publications/ctc-articles-2009.htm>

17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736293/>

18. <http://pubget.com/paper/15911866>

### **Metastasiert 1st line**

CARIN - Phase IIb Studie zur Etablierung eines Non-Anthrazyklin, non-Taxan Schemas mit Capecitabin / Bevacizumab + Vinorelbin; [www.aio-portal.de](http://www.aio-portal.de)

### **Metastasiert 2nd+3rd line**

PASO - Phase II Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Sorafenib mit Paclitaxel; [www.aio-portal.de](http://www.aio-portal.de)

## **10 Systemtherapie - Protokolle**

- Systemtherapie<sup>[19]</sup>

## **11 Studienergebnisse**

## **12 Links**

- <http://www.frauenselbsthilfe.de>
- <http://www.dgho.de/gesellschaft/verein/arbeitskreise/onkologische-rehabilitation>
- <http://www.mamazone.de>

## **13 Anschriften der Verfasser:**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Hämatonkologische Schwerpunktpraxis  
Parkallee 41 - 45  
28209 Bremen  
Tel.: 0421 / 320464  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie  
Berlinahaus  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin (Mitte)  
Tel.: 030 / 27 87 60 89 - 0  
E-Mail: [woermann@dgho.de](mailto:woermann@dgho.de)

Dr. Friedrich Overkamp  
Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie  
Springstraße 24  
45657 Recklinghausen  
Tel.: 02361 / 90427-34  
Fax: 02361 / 90427-96  
eMail: [overkamp@dgho.de](mailto:overkamp@dgho.de)

---

19. <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/anhaenge/systemtherapie>

Prof. Dr. Oliver Rick  
Klinik Reinhardshöhe  
Hämatologie/Onkologie  
Quellenstr. 8-12  
34537 Bad Wildungen  
Tel.: 05621 / 705-154  
Fax: 05621 / 705-450  
E-Mail: [oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de](mailto:oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de)

Prof. Dr. med. Kurt Possinger  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Medizinische Klinik und Poliklinik II mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie  
Schumannstr. 20/21  
10117 Berlin  
Tel.: 030 / 4505-13002  
Fax: 030 / 4505-13952  
E-Mail: [kurt.possinger@charite.de](mailto:kurt.possinger@charite.de)