

onkopedia

onkopedia leitlinien

Mammakarzinom der Frau

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Risikofaktoren	4
2 Vorbeugung und Früherkennung	5
2.1 Vorbeugung	5
2.2 Früherkennung	5
3 Klinisches Bild	6
4 Diagnose	6
4.1 Diagnostik	6
4.2 Klassifikation	8
4.2.1 Anatomische Klassifikation	8
4.2.2 Histologischer Grad	9
4.2.3 Molekulare Subtypen	9
5 Therapie	10
5.1 Lokal begrenzte Stadien	11
5.1.1 Operation	11
5.1.1.1 Brust	11
5.1.1.2 Axilla	11
5.1.2 Bestrahlung	12
5.1.2.1 Brust / Brustwand	12
5.1.2.2 Regionale Lymphabflusswege	13
5.1.3 Adjuvante endokrine Therapie	13
5.1.3.1 Prämenopausal	14
5.1.3.2 Postmenopausal	15
5.1.3.3 Dauer der endokrinen Therapie	15
5.1.3.4 Substanzen	15
5.1.4 Adjuvante Chemotherapie	16
5.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie - Indikation	17
5.1.4.2 Substanzen	18
5.1.4.3 Adjuvante chemoendokrine oder endokrine Therapie?	19
5.1.5 Adjuvante anti - HER2 Therapie	20
5.1.6 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten	20
5.2 Lokal fortgeschrittene Stadien	21
5.2.1 Primäre (neoadjuvante, präoperative) systemische Therapie	21
5.2.2 Multimodale Therapie	21
5.3 Lokoregionäres Rezidiv	22
5.4 Fernmetastasen	22
5.4.1 Palliative endokrine Therapie	23
5.4.1.1 Prämenopausal	24
5.4.1.2 Postmenopausal	24
5.4.1.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	25
5.4.2 Palliative nicht - endokrine Systemtherapie	26
5.4.2.1 Mono - oder Kombinationstherapie	27
5.4.2.2 Substanzen	28
5.4.3 Palliative anti-HER2 Therapie	30
5.4.3.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	31
5.4.4 Erhaltungstherapie	32
5.4.5 Palliative Therapie - symptomorientiert	32
5.4.5.1 Knochenmetastasen	32

5.4.5.2 Hirnmetastasen	33
5.4.5.3 Maligner Pleuraerguss.....	33
6 Rehabilitation	33
7 Nachsorge	34
8 Literatur.....	35
9 Aktive Studien.....	37
10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.....	37
11 Studienergebnisse	37
12 Zulassungsstatus	37
13 Links	37
14 Anschriften der Verfasser:.....	38

Mammakarzinom der Frau

Stand: Januar 2013

Autoren der aktuellen Version: Bernhard Wörmann, Stefan Aebi, Richard Greil, Nadia Harbeck, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Hellmut Samonigg, Kurt Possinger

1 Definition und Basisinformation

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 74.500/Jahr geschätzt. Das Mammakarzinom macht 32% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren [1]. In der Schweiz wird die Zahl der Neuerkrankten auf 5.300/Jahr geschätzt, in Österreich lag sie im Jahr 2010 bei 5.105 Patientinnen [2]. Die Inzidenz war in Deutschland von 1980 bis 2000, in Österreich bis 1997, in der Schweiz bis 2008 stetig gestiegen. Insgesamt liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, für im Jahre 2008 geborene Mädchen bei 7%.

1.2 Risikofaktoren

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

- genetisch (ca. 5 % der Neuerkrankungen) [3]
 - 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
 - Keimbahnmutationen im CHEK-2 Gen
- hormonell
 - frühe Menarche

- späte Menopause
- späte Gravidität
- Adipositas, postmenopausale Gewichtszunahme
- Hormonersatz - Therapie (HRT) postmenopausal
- toxisch
 - Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter
 - Rauchen
 - hoher Alkoholkonsum (RR 1,46 bei ≥ 45 g Alkohol/Tag) [4]
- kontralaterales Mammakarzinom (Erstkarzinom)

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
- nicht rauchen
- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM, z. B. Tamoxifen, Raloxifen o. a.) oder der Aromataseinhibitor Exemestan reduzieren das Risiko für die Entstehung eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms [5]. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, dem Alter und vom Risiko für Nebenwirkungen ab.

2.2 Früherkennung

Die Screening-Mammographie kann die Sterblichkeit an Brustkrebs vermindern [6]. Der Wert anderer Screening-Methoden (Tastuntersuchung, Ultraschographie) ist nicht etabliert. Die Magnetresonanztomographie ist indiziert zur Früherkennung bei jungen Patientinnen mit hereditärem Mammakarzinom-Syndrom. Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und in Teilen der Schweiz im Rahmen der Krebs - Früherkennung 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 in Deutschland im Jahre 2002 geschaffen. Bei prämenopausalen Frauen ist der Zykluszeitpunkt, d. h. die erste Zyklushälfte zwischen dem 7.-14. Zyklustag, für die Planung der Mammographie zu berücksichtigen.

3 Klinisches Bild

Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust wie 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. Weitere lokale Symptome sind tastbar vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder Supraklavikularregion. 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 Skelettmetastasen, 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

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. Tabelle 1 [7, 8, 9].

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Untersuchung	Empfehlung	Anmerkung
Mammographie bds.	Methode der ersten Wahl	
Biopsie (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie)	bei BI-RADS ¹ IV oder V	
Sonographie beider Mammae und der Axillae	Methode der ersten Wahl <40 Jahren	

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Magnetresonanztomographie bds. mit Kontrastmittel	keine Standarduntersuchung	MRT ² erhöht die Detektionsrate zusätzlicher Läsionen und beeinflusst das operative Vorgehen, aber ohne Verbesserung der Prognose ³
---	----------------------------	---

Legende: ¹BI-RADS - Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology, ²MRT - Magnetresonanztomographie; ³siehe Studienergebnisse Mammakarzinom

Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) für Patientinnen mit Tumoren \geq pT2 $>$ pN0 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.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

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

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms. Der Einsatz der ¹⁸F-DG-PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik führt zu einer Stadienmigration ohne erwiesene Verbesserung der Prognose für die individuelle Patientin.

4.2 Klassifikation

4.2.1 Anatomische Klassifikation

Die Klassifikation nach der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß 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.

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 - 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 - 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 - 20 mm)	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

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

IIIB	T4	N0 - 2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

4.2.2 Histologischer Grad

Die histopathologische Gradierung ist von prognostischer Bedeutung. Sie erfolgt auf Grund des Systems von Bloom, Richards und Scarff, modifiziert nach Ellis (sogenannter BRE-Score).

4.2.3 Molekulare Subtypen

Auf der Basis von Genexpressionsprofilen können biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden. Im St. Gallen Konsensus 2011 wird die Identifikation dieser Subtypen mittels histochemischer Surrogatparameter als Basis für die Entscheidung zur adjuvante systemischen Therapie empfohlen, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern*

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 niedrig 	
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 hoch 	
	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 überexprimiert oder amplifiziert Ki67 niedrig oder hoch 	

Tabelle 4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern*

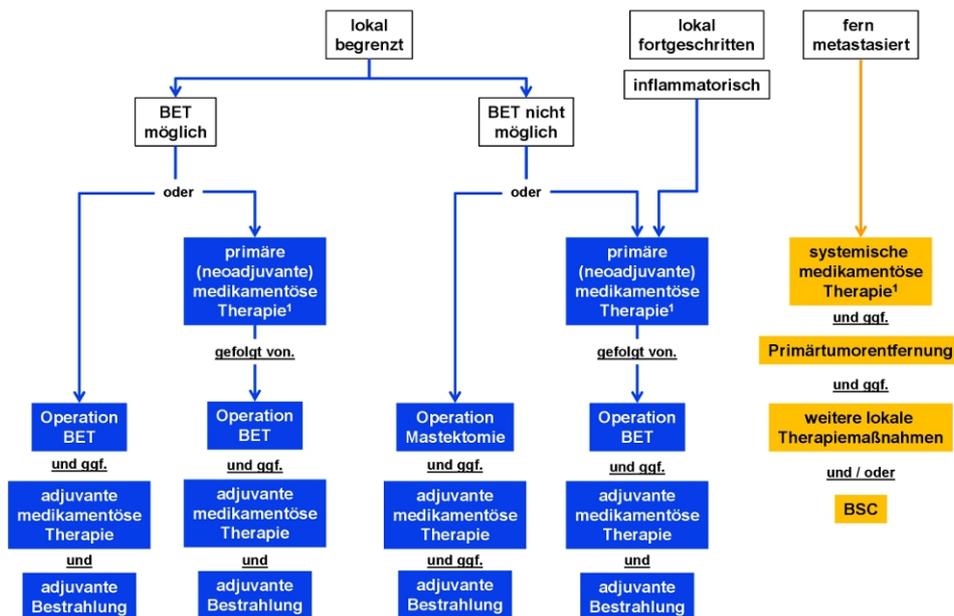
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PgR negativ 	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER2 negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom

Legende: *nach [10]

5 Therapie

Therapieoptionen beim lokal begrenzten Mammakarzinom umfassen die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Tumorthherapie [7, 8, 9, 10]. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende: BET, Brusterhaltende Therapie; BSC, ‚Best Supportive Care‘

Grundlage der Behandlungsempfehlung an die Patientin ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren, siehe Abbildung 3.

5.1 Lokal begrenzte Stadien

Lokal begrenzte Karzinome umfassen die Stadien \leq IIB.

5.1.1 Operation

5.1.1.1 Brust

Ziel der Therapie ist die Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand von 1 mm und mehr (R0). Die brusterhaltende Therapie (BET) mit adjuvanter Bestrahlung ist der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) bezüglich des Überlebens gleichwertig [11].

Indikationen für eine brusterhaltende Therapie (BET) sind

- 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

- 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
- Wunsch der Patientin

Plastisch rekonstruktive Eingriffe können im Rahmen des Primäreingriffs oder zum einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden.

5.1.1.2 Axilla

Standard zur Evaluation axillärer Lymphknoten ist die Sentinel-Lymph-Node Technik (SLNE) mit gezielter Entfernung und Untersuchung von ein bis drei Lymphknoten [12]. Die SLNE ist der Axilladisektion gleichwertig hinsichtlich der lokalen Kontrolle, aber mit einer geringeren Morbidität belastet. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten galt bisher eine Axilladisektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II als indiziert. Aktuell wird dieses Konzept hinterfragt. Hintergrund ist eine Anfang 2011 publizierte Studie, bei der Patientinnen mit positivem Sentinel-Lymphknoten unter definierten Kriterien für oder gegen eine Axilladisektion randomisiert wurden. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,3 Jahren waren die onkologischen Ergebnisse in beiden Armen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Die Patientinnen erfüllten folgende Kriterien:

- Tumorstadium T1 oder T2
- Sentinel Lymphknoten positiv

- präoperativ cN0, d. h. kein klinischer Anhalt für einen Befall der Axilla
- brusterhaltende Operation
- intraoperativ kein Hinweis auf Adhärenz der Lymphknoten
- postoperative Bestrahlung der Brust mit tangentialen Feldern
- adäquate adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Standard für die Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten ist die Histologie. Der Nachweis isolierter Tumorzellen oder das Vorliegen von Mikro-Metastasen bis zu 2mm in einem einzigen Lymphknoten haben keine prognostische Relevanz. Sie beeinflussen das therapeutische Vorgehen nicht und stellen keine Indikation für eine Axilladisektion dar.

Bei primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie ist das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie umstritten. Auf der einen Seite steht die Chance einer Stadien-adjustierten Verringerung positiver Lymphknoten mit Reduktion der Notwendigkeit einer Axilladisektion. Auf der anderen Seite steht das Risiko falsch negativer Befunde. Eine Alternative ist die prätherapeutische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Die Ergebnisse großer prospektiver Studien stehen aus.

Ob eine Resektion des Primärtumors und ein operatives axilläres Staging bei Patientinnen im Stadium M1 die Prognose verbessert, ist unsicher und kein Standardvorgehen.

5.1.2 Bestrahlung

Die postoperative Bestrahlung halbiert die lokoregionäre Rezidivrate [13] und kann zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen. Es wird empfohlen, die Bestrahlung 4-6 Wochen nach Operation oder nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie zu beginnen.

5.1.2.1 Brust / Brustwand

Nach brusterhaltender Operation (BET) ist eine adjuvante Bestrahlung der betroffenen Brust indiziert. Sie senkt das lokale Rezidivrisiko um zwei Drittel (HR 0,33), siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Das Zielvolumen schließt die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand ein. Das optimale Bestrahlungsschema wird aktuell diskutiert [14,15]. Standard ist die konventionelle Fraktionierung mit der Applikation von 50 Gy in 25 Sitzungen über 5 Wochen. Bei der hypofraktionierten Bestrahlung werden bei Nachbeobachtungszeiten von 6-10 Jahren ähnliche Langzeitergebnisse beobachtet nach Applikation von 40 - 42,5 Gy in 15-16 Fraktionen über 3 Wochen.

Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbettes mit 16 Gy führt zu einer weiteren, signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate (HR 0,59).

Eine vergleichbar niedrige Lokalrezidivrate wird bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom auch durch eine intraoperative Teilbestrahlung der Brust erreicht, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Vorteil ist eine Reduktion der Strahlenbelastung. Da Langzeitergebnisse noch ausstehen, ist die Teilbestrahlung der Brust bisher keine Standardtherapie.

Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Brustwand zur Senkung der Lokalrezidivrate und zur Verbesserung der brustkrebsspezifischen 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 [7, 8].

5.1.2.2 Regionale Lymphabflusswege

In der derzeit gültigen deutschen S3 Leitlinie wird eine Bestrahlung empfohlen bei Resttumor der Axilla, und wenn bei eindeutigem, klinischem Befall keine Axilladissektion durchgeführt wurde. Die aktuellen Daten legen nahe, dass bei positivem Sentinel-Lymphknoten nach brusterhaltender Resektion eine konventionelle tangentielle Ganzbrustbestrahlung ausreichend ist, siehe Kapitel 5. 1. 1. 2.

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.

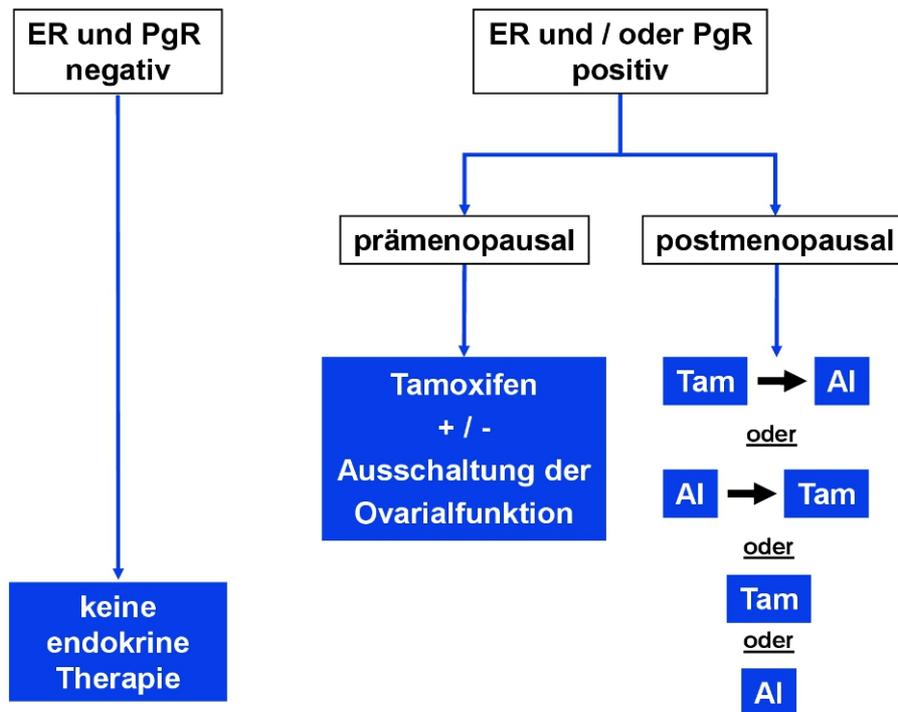
Die Publikation der Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss der Bestrahlung regionaler Lymphabflusswege bei Patientinnen im Stadium II und III nach brusterhaltender Operation und Brustbestrahlung stehen aus, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

5.1.3 Adjuvante endokrine Therapie

Etwa 80 % der invasiv duktaalen Mammakarzinome exprimieren Östrogenrezeptoren (ER) oder Progesteronrezeptoren (PgR). Kriterium für ein endokrin sensitives Karzinom ist der immunhistochemische Nachweis von $\geq 1\%$ ER positiver Tumorzellen.

Die Bestimmung soll nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen [7, 8, 16]. 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: AI - Aromataseinhibitor, ER - Östrogenrezeptor; Tam - Tamoxifen; der Pfeil **→** steht für Sequenz;

Beim Einsatz von Tamoxifen soll die endokrine Behandlung erst nach Abschluss der Chemotherapie 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. Die Frage, ob zusätzlich die Ovarialfunktion ausgeschaltet werden muss, ist nicht eindeutig geklärt. Für die Ausschaltung der Ovarialfunktion sind drei Methoden gleichwertig [7, 8, 9, 17]:

- GnRH Analoga (GnRHa)
- Ovariectomie
- Radiomenolyse

Aromataseinhibitoren sind nicht indiziert. Die Kombination von GnRH Analoga mit Anastrozol statt mit Tamoxifen war statistisch gleichwertig in Bezug auf krankheitsfreie Überleben, hatte jedoch potenziell einen negativen Effekt auf die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Prämenopausale Frauen, die in den 5 Jahren Tamoxifen postmenopausal

werden, können von einer erweiterten adjuvanten Therapie mit einem Aromatasen-inhibitor profitieren.

5.1.3.2 Postmenopausal

Für die adjuvante endokrine Systemtherapie der postmenopausalen Patientin stehen Tamoxifen und Aromataseinhibitoren zur Verfügung, s. Abbildung 2. Tamoxifen halbiert die Rezidivwahrscheinlichkeit (relatives Risiko 0,53) und führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, verglichen mit Patientinnen ohne adjuvante endokrine Systemtherapie [18]. Aromataseinhibitoren senken das Rezidivrisiko um weitere 3% [19]. Für den Zeitpunkt des Einsatzes der Aromataseinhibitoren gibt es mehrere Optionen:

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

Bei Einsatz als Ersttherapie (upfront) führen Aromatase-Inhibitoren in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos und in der Zulassungsstudie zu Letrozol zu einer Senkung der Mortalität. In den Switch-Studien nach Tamoxifen senken sie die Mammakarzinom-spezifische Mortalität [19], siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

5.1.3.3 Dauer der endokrinen Therapie

Der Standard für die Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie orientierte sich bisher an 5 Jahren Tamoxifen. Eine Verlängerung der endokrinen Therapie mit Aromataseinhibitoren senkt das Rezidivrisiko. In der aktuell vorgestellten ATLAS Studie führte die adjuvante Therapie mit Tamoxifen über 10 verglichen mit 5 Jahren zu einer signifikantesten Senkung des Rezidivrisikos, der Brustkrebs-spezifischen und der Gesamtmortalität, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

5.1.3.4 Substanzen

GnRH (LHRH) - Analoga

GnRH Analoga blockieren die Produktion von weiblichen und männlichen Sexualhormonen auf der Regulationsebene. Beim Mammakarzinom sind sie wirksam in der adjuvanten und in der palliativen Therapie. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen bei der Frau sind Schwitzen, trockene Vaginalschleimhaut, Veränderung der Libido und Stimmungsschwankungen. GnRH Analoga werden subkutan oder intramuskulär als Implantat oder flüssiges Depot appliziert.

Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Es wird im Körper über den Cytochrom P450 Weg zum wirksamen Metaboliten umgewandelt. Die Bedeutung des CYP2D6 Polymorphismus für die klinische Wirksamkeit von Tamoxifen wird kontrovers diskutiert. Beim Mammakarzinom ist Tamoxifen wirksam in der Prävention, in der adjuvanten Situation zur Rezidivprophylaxe und palliativ. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen sind leichte Übelkeit, Flüssig-

keitsretention und Hitzewallungen. Kritische, schwere Nebenwirkungen sind venöse Thrombembolien, Veränderung der Endometriumschleimhaut bis zur Entstehung eines Endometriumkarzinom und Reduktion der Knochendichte bei prämenopausalen Patientinnen. Bei postmenopausalen Patientinnen steigert Tamoxifen die Knochendichte.

Aromataseinhibitoren (AI)

Medikamente dieser Substanzgruppe verhindern die Synthese von Östrogenen aus Androgenen durch Blockade von Aromatase. Chemisch unterschieden werden steroidale AI (Exemestan) und nicht-steroidale AI (Anastrozol, Letrozol). Klinisch wirksam beim Mammakarzinom sind Aromataseinhibitoren in der Prävention und in der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Patientinnen, sowie palliativ. Häufige belastende Nebenwirkungen sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien, Hitzewallungen und Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

5.1.4 Adjuvante Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko [20]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität.

5.1.4.1 Adjuvante Chemotherapie - Indikation

In Abbildung 3 sind 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.

Abbildung 3: Kriterien für die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie

	gegen Chemotherapie	unklar	für Chemotherapie
<u>prognostisch</u>			
Primärtumor	≤ 2 cm		
Nodalstatus	N0	N1a	≥ N1a
histologischer Grad ¹	G1	G2	G3
Gefäßinfiltration	fehlt		ausgedehnt
<u>prädiktiv und prognostisch</u>			
ER Status ²	positiv ≥ 50 %	positiv < 50 %	negativ
HER2 Status ³	negativ	negativ	positiv
molekularer Subtyp ⁴	Luminal A		Luminal B HER2 enriched Basal like (triple negativ)
<u>weitere</u>			
Gen-Signatur ⁵	niedrig		hoch
Proliferation (Ki67) ⁶	niedrig		hoch
uPA / PAI ⁷	niedrig		

Legende: ¹G - Grading; ²ER - Östrogenrezeptor; ³HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2 negativ - keine HER2 Überexpression / keine HER2 Genamplifikation; HER2 positiv - HER2 Überexpression und / oder HER2 Genamplifikation; ⁴molekular Subtypen - zur Definition siehe Kapitel 4.2.3.; ⁵Gen-Signatur - Auswertung der Transkription Prognose-relevanter Gene, siehe Text Kapitel 5.1.4.1.; ⁶Proliferation - konventionelle Methoden sind der Ki67-Labeling Index und die Auszählung der Mitoserate, siehe Text Kapitel 5.1.4.1.; ⁷uPA / PAI-1 - Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1, siehe Text Kapitel 5.1.4.1.;

Neu ist die Aufnahme von Gen-Signaturen in den Algorithmus. Das Ergebnis dieser molekularbiologischen Analyse am Tumormaterial wird in einem Risiko-Score ausgedrückt. Retrospektive Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem ER positiven Mammakarzinom und einem niedrigen Risikoscore nicht oder nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. Die Ergebnisse großer prospektiver Studien mit den kommerziell bereits erhältlichen Tests stehen aus.

Die Proliferationsrate ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Allerdings weist die dafür eingesetzte mikroskopische Zählung Ki67-positiver Zellen eine hohe Schwankungsbreite auf. Ein Schwellenwert, der die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie prospektiv unterstützt, ist bisher nicht validiert.

Die Bedeutung der Aktivität von Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (uPA/PAI-1) wurde prospektiv validiert. Sie wird in Deutschland angewandt, international ist sie auch aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit von frischem Tumorgewebe nicht als Standard anerkannt.

Die Chemotherapie ist indiziert bei Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom, d. h. fehlender Expression von Hormonrezeptoren und von HER2. Davon ausgenommen sind seltene Formen wie das typische medulläre Mammakarzinom bei Patientinnen ohne BRCA Mutation, das apokrine und das adenoidzystische Mammakarzinom. Diese sind zwar triple negativ, haben aber kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung. Bei Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom pT1a pN0 ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht belegt.

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 Substanzen

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 Applikationsschemata. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie - Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es z. Zt. nicht [7, 8, 9]. Die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in Mammakarzinom Studienergebnisse zusammengestellt und zeigen:

Anthrazykline

- Anthrazylin - haltige Kombinationen sind effektiver als CMF. Ausnahme ist die Äquieffektivität von 4 x AC und 6 x CMF im dreiwöchentlichen Rhythmus bei Patientinnen mit ER-negativem Mammakarzinom.
- Die berechnete Dosierung von Doxorubicin sollte $\geq 20 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{Woche}$ und von Epirubicin $\geq 30 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{Woche}$ betragen. (Anthrazykline werden in zwei- oder dreiwöchentlichen Intervallen gegeben; zur Vergleichbarkeit wird die berechnete Dosis pro Woche angegeben.)
- 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, besonders bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline, kann die Kombination von Docetaxel und Cyclophosphamid sein.

Taxane

- Kombinationen von Taxanen und Anthrazyklinen - gleichzeitig oder sequenziell appliziert - sind effektiver als nur Anthrazyklin-haltige Schemata bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko. Der Effekt ist unabhängig von Alter, Menopausenstatus, Zahl der betroffenen Lymphknoten und Hormonrezeptorstatus.
- Die sequenzielle Applikation von 4 x Docetaxel nach 4 x Doxorubicin / Cyclophosphamid ist der gleichzeitigen Gabe der drei Substanzen im Hinblick auf

das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gleichwertig, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Die gleichzeitige Gabe ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert und erfordert höhere kumulative Dosen von Anthrazyklinen und Taxanen.

- Docetaxel und Paclitaxel haben sind grundsätzlich als gleichwertig erwiesen. In der sequenziellen Therapie nach Anthrazyklin waren die wöchentliche Gabe von Paclitaxel oder die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel wirksamer als die dreiwöchentliche Gabe von Paclitaxel.
- Die wöchentliche statt der dreiwöchentlichen Applikation ändert auch das Nebenwirkungsspektrum.

Dosisdichte Therapie / Dosisescalation / Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

- Eskalation der Zytostatikadosis und Verkürzung der Therapieintervalle kann das krankheitsfreie Überleben vor allem bei Patientinnen mit ER-negativem Mammakarzinom verbessern und führt in einigen Studien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom.
- Die Intensivierung der Chemotherapie mit supportiver autologer Stammzelltransplantation führt nicht zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate und wird in der adjuvanten Therapie nicht empfohlen [21].

5.1.4.3 Adjuvante chemoendokrine oder endokrine Therapie?

Die Frage, bei welchen Patientinnen im Falle einer HR-Positivität eine alleinige endokrine Therapie einer chemoendokriner Sequenztherapie als gleichwertig anzusehen ist, ist nicht endgültig geklärt [22]. siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Aus den vorliegenden Daten lassen sich folgende Anhaltspunkte für eine Therapieentscheidung ableiten:

Prämenopausal

- Die adjuvante endokrine Therapie mit Goserelin und Tamoxifen erzielt bei prämenopausalen Patientinnen mit ER-positivem Mammakarzinom ($\geq 10\%$ ER-positive Zellen in der Immunhistochemie) und Befall von höchstens 3 axillären Lymphknoten krankheitsfreie Überlebensraten von $>90\%$ nach 5 Jahren, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .
- In retrospektiven Subgruppenanalysen ist die chemoendokrine Therapie einer rein endokrinen Therapie überlegen bei einer ER Expression $<90\%$ der Zellen, bei fehlender PgR Expression und einem Alter <40 Jahre.
- Beim HER2 positiven Mammakarzinom ist die chemoendokrine Sequenztherapie Standard, in Kombination mit einer anti-HER2 Therapie (siehe unten).
- Bei Kinderwunsch sollte die Patientin vor Beginn einer eventuellen Chemotherapie ausführlich über fertilitätserhaltende Maßnahmen informiert werden, siehe Onkopedia Leitlinie Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA) .
- Die alleinige antihormonelle Therapie ist eine Option bei Kontraindikationen gegen Chemotherapie.

Postmenopausal

- Parameter für die Therapieentscheidung sind Allgemeinzustand, Komorbidität und Rezidivrisiko, nicht das numerische Alter.
- Der Überlebenszeit-Vorteil einer chemoendokrinen Sequenztherapie zeigt sich nur bei Patientinnen mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung ≥ 10 Jahren.
- Patientinnen mit Mammakarzinomen vom Typ Luminal A profitieren wahrscheinlich nicht von einer adjuvanten Chemotherapie.

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): HER2/Zentromer 17 - Quotient >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 [7, 8, 9, 10], siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

Patientinnen mit HER2-Positivität sollen eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab über ein Jahr erhalten. Ausnahme können Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einer Tumorgröße <5 mm sein, für die keine ausreichenden Daten vorliegen. Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab wurden ausschließlich mit Chemotherapie durchgeführt, entweder kombiniert oder sequenziell. Trastuzumab wird bevorzugt simultan zu Taxanen und sequenziell nach Anthrazyklinen gegeben. Ob Subgruppen von Patientinnen mit hoher endokriner Sensitivität auch von einer ausschließlichen Kombination endokriner Therapie mit Trastuzumab profitieren, ist nicht geklärt.

5.1.6 Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten

Bisphosphonate und RANKL Antikörper reduzieren das Osteoporose - Risiko und haben potenziell auch klinisch relevante, antineoplastische Eigenschaften. Die Ergebnisse randomisierter Studien sind uneinheitlich. Nachdem einige Studien bei postmenopausalen Patientinnen einen positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben gezeigt hatten, fand sich in der aktuell publizierten, umfangreichsten randomisierten Studie im Gesamtkollektiv prä- und postmenopausaler Patientinnen kein signifikanter Unterschied zugunsten von Zoledronat. Demgegenüber steht eine Verbesserung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens durch Zoledronat in einer Studie bei prämenopausalen Patientinnen unter gleichzeitiger adjuvanter endokriner Therapie, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Eine Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten oder des RANKL-Antikörpers Denosumab 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 (neoadjuvante, präoperative) systemische Therapie

Eine primäre (neoadjuvante, präoperative) systemische Therapie ist in folgenden Situationen indiziert:

- lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- primär inoperables Mammakarzinom
- inflammatorisches Mammakarzinom
- Reduktion der Grösse des Primärtumors mit der Chance zur Vermeidung einer Mastektomie
- Alternative zu einer postoperativen adjuvante Therapie, die aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert wäre
- HER2 positives Karzinom
- triple negatives Karzinom
- klinische Studie

In randomisierten Studien sind krankheitsfreie und Gesamt - Überlebenszeit nach primärer oder adjuvanter systemischer Therapie gleich [23]. Bei Patientinnen mit fehlender Hormonsensitivität können pathohistologische Komplettremissionen (pCR) des Primärtumors von 40% erzielt werden. Patientinnen, die nicht auf eine primäre systemische Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstige Prognose. Die eingesetzten Schemata entsprechen denen der adjuvanten Therapie mit Applikation von Anthrazyklinen und Taxanen über eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Wochen.

Bei Patientinnen mit HER2 überexprimierenden bzw. genamplifizierten Mammakarzinom 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.

Unter einer primären (neoadjuvanten) Therapie sind engmaschige Kontrollen einschl. bildgebender Untersuchung des Tumors erforderlich. Ggfs. muss bei kleinen Tumoren eine Clipmarkierung erfolgen, um auch bei pCR das Tumorbett sicher operativ entfernen zu können. Primäre Option bei einer Progression ist die frühzeitige Operation.

5.2.2 Multimodale Therapie

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

5.3 Lokoregionäres Rezidiv

Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive liegt bei 5-10% innerhalb von 10 Jahren nach brusterhaltender Operation (BET) und Bestrahlung, etwas niedriger nach Mastektomie. Bei etwa 90% entstehen sie in der Brust (In-Brust-Rezidiv), seltener an der Thoraxwand oder in der Axilla. Der Therapieanspruch beim lokoregionären Rezidiv ist kurativ, sofern keine simultanen Fernmetastasen entdeckt werden, s. Abbildung 4. Die prognostischen Faktoren entsprechen denen der Primärtumore. Ein zusätzlicher negativer Faktor ist ein kurzes Intervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Primäres Ziel ist die lokale Kontrolle durch Operation und / oder Bestrahlung. Es gibt nur wenige Studien zum Wert einer medikamentösen Tumortherapie in der Sekundärprophylaxe. Die adjuvante Therapie mit Tamoxifen bei Patientinnen mit ER positivem Karzinom und einem Intervall >12 Monate nach Ersttherapie verhindert vor allem das Auftreten weiterer Lokalrezidive, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Eine adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens.

Mögliche Ansätze für eine medikamentöse Tumortherapie sind

- endokrine Therapie: Wechsel von Tamoxifen auf Aromataseinhibitoren bzw. vice versa
- Chemotherapie: empfohlen; die Wahl der Medikamente ist davon abhängig, ob bei Erstmanifestation eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde und ob die neueren Substanzen (Anthrazykline, Taxane) eingesetzt wurden.

5.4 Fernmetastasen

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.

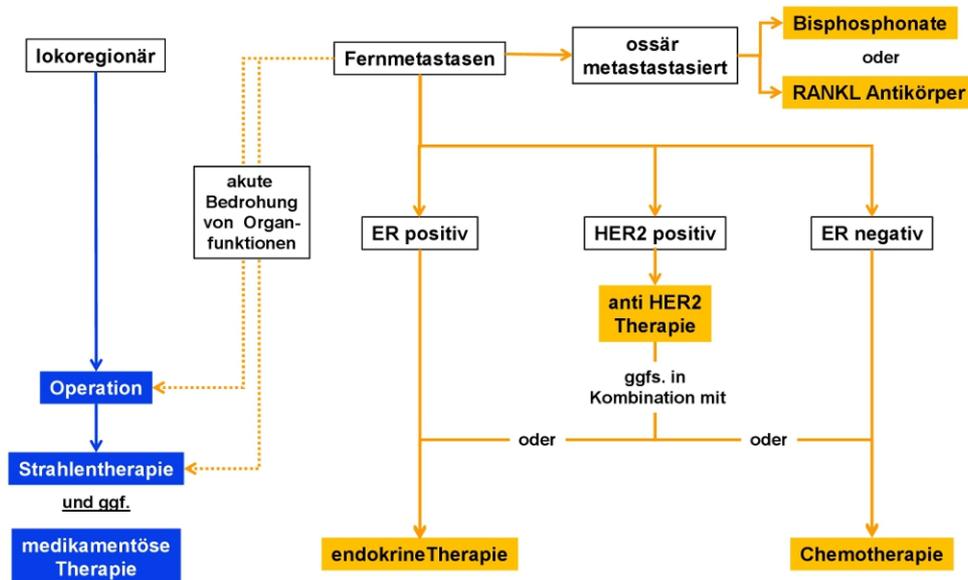
Mit einer überdurchschnittlichen Lebenserwartung sind assoziiert:

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

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapie-orientiert, s. Tabelle 2. Wenn möglich, sollte eine Biopsie zur histologischen Bestätigung des Rezidivs, zur aktuellen Analyse von ER- und HER2-Status, und zum Ausschluss eines Zweitmalignoms gewonnen werden.

Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung bestimmt. Ein Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv und bei Fernmetastasierung



Legende: ¹ER - Östrogenrezeptor; ²HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2 positiv - HER2 Überexpression / HER2 Genamplifikation

Neben der kausalen, systemischen Therapie kommen auch Symptom-orientierte Verfahren einen hohen Stellenwert.

Bei Patientinnen mit Befall eines einzigen Organs (z. B. Leber, Lunge, Gehirn, Sternum) können durch Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung o.ä.) mit / oder ohne adjuvanter medikamentöser Therapie überdurchschnittlich gute Fünfjahres-Überlebensraten erreicht werden. Randomisierte Studien zum langfristigen, onkologischen Wert der Lokalthherapie stehen aus. Es wird empfohlen, die Behandlung bei diesen Patientinnen zunächst medikamentös zu beginnen, bevor zusätzlich lokale Maßnahmen eingesetzt werden.

Eine kleine Gruppe von Patientinnen präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild. Im Vordergrund steht bei diesen Patientinnen die systemische Therapie. Retrospektive Analysen sprechen für einen zusätzlichen Gewinn durch Resektion des Primärtumors. Indikation und optimaler Zeitpunkt sind aktuell Gegenstand prospektiver Untersuchungen, siehe Kapitel 9. Aktive Studien.

5.4.1 Palliative endokrine Therapie

Bei Patientinnen mit ER positivem Mammakarzinom steht die endokrine Therapie an erster Stelle [24], siehe Abbildung 5. Eine Ausnahme ist vitale Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung. Die Remissionsraten der endokrinen Therapie liegen bei etwa 30-40%, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen geringer, die Remissionsdauer ist länger. Bei HER2 positivem Karzinom wird

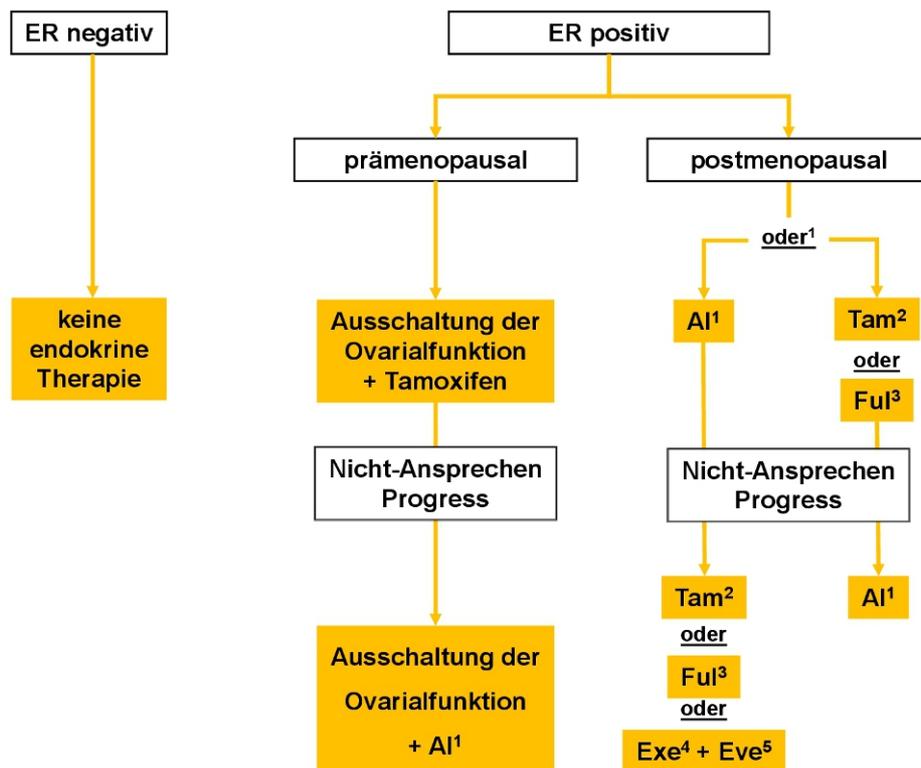
die endokrine Therapie in Kombination mit einer anti-HER2 Therapie durchgeführt. Die palliative endokrine Therapie wird bis zum Progress fortgeführt.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wird durch Anamnese, klinische Untersuchung, Laboranalysen und ggfs. bildgebende Diagnostik etwa alle 4 Wochen überwacht. Das Ansprechen auf die Systemtherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung geeigneter Laborparameter und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

5.4.1.1 Prämenopausal

Therapie der Wahl bei der prämenopausalen Patientin ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH Analoga, Ovariectomie oder - selten - die Radiomenolyse), in Kombination mit Tamoxifen. Bei Progress unter laufender endokriner Therapie ist eine Änderung der eingesetzten Medikation erforderlich. Der Algorithmus für die palliative endokrine Therapie ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die palliative endokrine Therapie



Legende: ¹AI - Aromataseinhibitor; ²Tam - Tamoxifen; ³Ful - Fulvestrant; ⁴Exe - Exemestan; ⁵Eve - Everolimus;

5.4.1.2 Postmenopausal

Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin sind steroidale oder nicht-steroidale Aromataseinhibitoren, s. Abbildung 5. Tamoxifen oder Toremifen sind die Alternativen. Allerdings wurden die Studien, welche die Überlegenheit der Aromataseinhibitoren zeigten, vor deren Einsatz 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.

Nach Therapieversagen unter einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor führt die Kombination von Exemestan und Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.

5.4.1.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Anastrozol

Anastrozol ist ein nicht-steroidaler Aromataseinhibitor (AI). Remissionsraten liegen bei 30% in der Erstlinien-, bei 10-15% in der Zweitlinientherapie. Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatase-Inhibitoren sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

Exemestan

Exemestan ist ein steroidaler Aromataseinhibitor (AI). Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatase-Inhibitoren sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

Fulvestrant

Fulvestrant ist ein Antiöstrogen, das mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor (ER) bindet und sowohl diesen Rezeptor als auch den Progesteronrezeptor herunterreguliert. In der Zweitlinientherapie nach Antiöstrogenen liegen die Remissionsraten bei 10%. Die Wirkung ist Dosis-abhängig, 500mg sind etwas effektiver als 250mg, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patientinnen auftraten, waren allgemeine Schwäche, Übelkeit, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und Schmerzen. Fulvestrant wird monatlich intramuskulär injiziert

Goserelin

Goserelin gehört zu den GnRH Analoga. Es blockt die Produktion von Sexualhormonen auf der Regulationsebene. In der palliativen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ist die Injektion von Goserelin eine der Methoden zur Ausschaltung der hormonellen Ovarialfunktion. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen sind Schwitzen, trockene Vaginalschleimhaut, Veränderung der Libido

und Stimmungsschwankungen. GnRH Analoga werden subkutan oder intramuskulär als Implantat oder flüssiges Depot appliziert.

Letrozol

Letrozol ist ein nicht-steroidaler Aromataseinhibitor (AI). In der palliativen Erstlinientherapie werden Remissionsraten von 30%, in der Zweitlinientherapie von über 20% erzielt. Häufige unerwünschte Wirkungen von Aromatase-Inhibitoren sind gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Schmerzen, periphere Ödeme und allgemeine Schwäche. Besonders belastend sind Arthralgien, Arthrose, Myalgien und eine Verminderung der Knochendichte bis zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Unter der Therapie wird eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte sowie eine Prävention mit Vitamin D und Calcium empfohlen. Zoledronat und Denosumab können den Knochenabbau verhindern.

Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Es wird seit über 40 Jahren in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt. Häufige, subjektiv belastende Nebenwirkungen sind leichte Übelkeit, Rückenschmerzen, periphere Ödeme, Hitzewallungen und Gewichtszunahme. Kritische, schwere Nebenwirkungen sind venöse Thrombembolien und Veränderungen der Endometriumschleimhaut bis zur Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Tamoxifen führt bei prämenopausalen Patientinnen zu einer Verminderung, bei postmenopausalen Patientinnen zu einer Steigerung der Knochendichte.

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 oder aufgrund einer sehr hohen Progressionsdynamik schnell eine Remission erzielt werden soll, s. Abbildung 4. 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 [25, 26].

Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Einzelsubstanzen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Sie können die Überlebenszeit sowohl in der Mono- als auch in Kombinationstherapien verlängern, und sollten frühzeitig eingesetzt werden. Die Zahl sinnvoller Therapien ist neben der Chemosensitivität vom biologischen Subtyp des Tumors, der Verträglichkeit, der kumulativen Toxizität und von der Zahl der verfügbaren Substanzen abhängig.

Der Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen in der palliativen Therapie ist auch sinnvoll, wenn nach Anthrazyklin- und/oder Taxan-enthaltender adjuvanter

Chemotherapie ein Rezidiv auftritt, besonders wenn das therapiefreie Intervall mindestens 12 Monate beträgt.

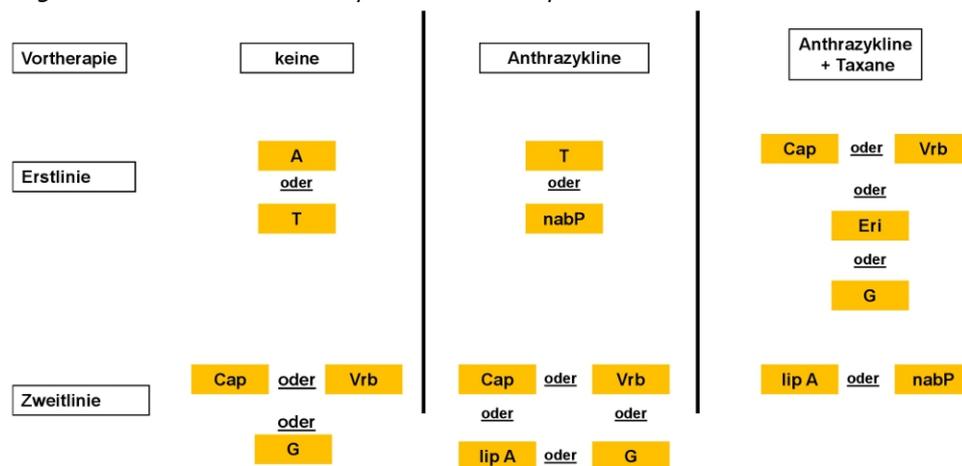
Biologische Tests für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignatur oder In-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert und stellen ebenso wie das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen kein Standardverfahren dar.

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, Bestimmung geeigneter Laborparameter und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert. Bei Patientinnen mit ausgedehnter und / oder rasch progredienter Metastasierung und bei Patientinnen mit ausgeprägter lokaler Symptomatik können engmaschigere Kontrollen indiziert sein.

5.4.2.1 Mono - oder Kombinationstherapie

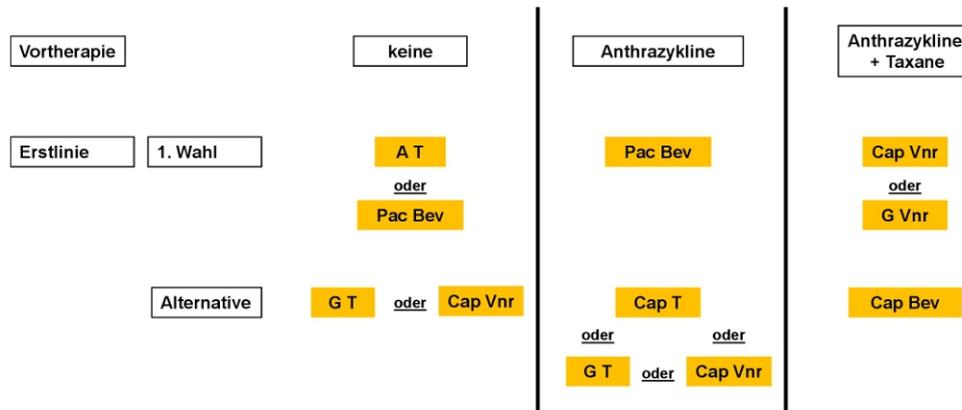
Die Kombinationstherapie, entweder von Substanzen der Chemotherapie oder mit Bevacizumab, führt zu höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben. In einigen Studien konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden, vor allem in Studien ohne Crossover-Design. Die Kombinationstherapie ist mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum ist eine Monotherapie sinnvoll [27, 28, 29]. Bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden. Eine Alternative zur Kombinationschemotherapie ist die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika. Ein Algorithmus für die palliative Chemotherapie ist in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt, aufgeteilt nach Mono- und Kombinationstherapie.

Abbildung 6: Palliative Chemotherapie - Monotherapie



Legende: A - Anthrazyklin, Cap - Capecitabin, Eri - Eribulin, G - Gemcitabin, lip A - liposomales Doxorubicin, nabP - albumingebundenes Paclitaxel, Pac - Paclitaxel, T - Taxan, Vrb - Vinorelbin;

Abbildung 7: Palliative Chemotherapie – Kombinationstherapie



Legende: A - Anthrazyklin, Bev - Bevacizumab, Cap - Capecitabin, G - Gemcitabin, Pac - Paclitaxel, T - Taxan, Vrb - Vinorelbin;

5.4.2.2 Substanzen

Anthrazykline / Anthracene

Zu dieser Gruppe gehören Doxorubicin, Epirubicin, liposomales Doxorubicin und Mitoxantron. Sie gehören zu den 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 und kardialer Komorbidität oder bei Erreichen der kumulativen Anthrazyklin - Höchstdosis. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Alopezie, Mukositis und hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie). Seltener kritische Komplikation ist die linksventrikuläre Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen. Das Risiko kardialer Komplikation ist geringer bei Epirubicin oder liposomalem Doxorubicin. Übelkeit und Erbrechen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden.

Bendamustin

Die Wirkung dieser alkylierenden Substanz wurde in einer randomisierten Phase III Studie im Vergleich von B(endamustin)MF zu CMF nachgewiesen. Häufigere schwere Nebenwirkungen waren Mukositis und Leukozytopenie.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit Taxanen oder anderen Zytostatika (Anthrazykline, Capecitabin) führt er zu einer Steigerung der Remissionsraten sowie zu einer geringen aber statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jeweils

verglichen mit der Mono - Chemotherapie. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

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 in Kombination mit Doxetaxel oder Bevacizumab erzielt. Capecitabin ist effektiv in der Behandlung des metastasierten HER2 positiven Mammakarzinoms nach Taxanen und Anthrazyklinen, auch in Kombination mit Lapatinib. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Stomatitis, Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom.

Eribulin

Eribulin ist ein synthetisches Analogon von Halichondrin B, einer ursprünglich aus Meeresschwämmen isolierten, antineoplastisch wirkenden Substanz. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom führte es in der Drittlinientherapie nach Anthrazyklin- und Taxanbehandlung zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Vergleichstherapie nach Wahl der behandelnden Ärzte. Die Remissionsraten lagen bei 12%. In einer aktuell vorgestellten randomisierten Studie war Eribulin einer festgelegten Monotherapie mit Capecitabin nicht überlegen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren: Neutropenie (45%), allgemeine Schwäche / Fatigue (9%) und Neuropathie (8%).

5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5FU) ist wirksam als Einzelsubstanz und in Kombinationen. 5FU kann entweder als Kurzinfusion oder als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben werden. Eine verstärkende Wirkung von Leukovorin wurde beim Mammakarzinom nicht nachgewiesen. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenisches Fieber.

Gemcitabin

In der Monotherapie werden Remissionsraten zwischen <10 und 20%, in der Kombinationstherapie mit Taxanen bis zu 60% erzielt. Nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen erreicht die Kombination mit Vinorelbin über 30% Remissionen. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den großen randomisierten Studien auftraten, war Neutropenie.

PARP Inhibitoren

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

Platin

Platinderivate gehören zu den wirksamen Substanzen. Aktuelle Phase II- und eine Phase III- Studie zeigen Remissionsraten von über 50% in Kombinationstherapien mit Carboplatin mit Paclitaxel bei Patientinnen mit HER2 positivem bzw. beim triple negativen Karzinom. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) von Carboplatin, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind vor allem hämatologisch (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie).

Taxane

Hierzu gehören Paclitaxel, Docetaxel und und Albumin - gebundenes Paclitaxel (nab Paclitaxel). Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht - vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 30 und 35%. In Kombination mit Anthrazyklinen werden höhere Remissionsraten von 55 - 60% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. Die Studienergebnisse zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Taxan - haltige Kombinationen sind nicht einheitlich. Nach adjuvanter Vortherapie ist eine Retherapie möglich. Beim Paclitaxel ist die wöchentliche Applikation effektiver als die dreiwöchentliche Applikation. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Alopezie, Infektionen, Nagelveränderungen, Stomatitis und Diarrhoe. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit / Erbrechen und allergische Reaktionen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden.

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. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind vor allem Neutropenie und Anämie.

5.4.3 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, Capecitabin, Vinorelbin und Platinderivaten werden Remissionsraten von >50% mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom . 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 Aromataseinhibitoren bei Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom. Bei Progress unter Trastuzumab ist die

Kombination von Lapatinib plus Trastuzumab wirksamer als eine Lapatinib Monotherapie.

Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper, der an ein anderes Epitop als Trastuzumab bindet. Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Trastuzumab / Docetaxel führte zu Remissionsraten von 80% sowie einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

Eine Erweiterung des Trastuzumab-Konzeptes ist die chemische Verlinkung des Antikörpers mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz. In einer aktuell vorgestellten, randomisierten Phase III Studie war Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) bei vorbehandelten Patientinnen dem Vergleichsarm Lapatinib/Capecitabin überlegen, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

5.4.3.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Lapatinib

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR. Seine Wirksamkeit wurde bisher in der palliativen und in der neoadjuanten Situation nachgewiesen. Die Remissionsraten der Monotherapie im metastasierten Stadium liegen bei 15 - 20 %, deutlicher höher in Kombination mit Chemotherapie, Aromataseinhibitoren oder Trastuzumab. In der neoadjuvanten Therapie sind die pCR Raten möglicherweise niedriger als bei Verwendung von Trastuzumab. Charakteristische Nebenwirkung von Lapatinib ist ein Hautexanthem (Rash). Schwere Nebenwirkungen sind selten, in verschiedenen Kombinationstherapien sind Diarrhoen Grad 3/4 aufgetreten. Kritisch ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion bis zur manifesten Herzinsuffizienz.

Pertuzumab

Pertuzumab ist ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper. Er bindet an die Subdomäne II des extrazellulären Anteils von HER2 und verhindert die Dimerisierung mit anderen HER Rezeptoren. Die klinische Wirksamkeit wurde bisher in einer Phase III Studie bei Patientinnen mit HER2 positivem, metastasiertem Mammakarzinom gezeigt, in der Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel gegeben wurde. Die Dreifachkombination führte zu höheren Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu weniger Todesfällen als die Zweifachkombination Trastuzumab / Docetaxel im Kontrollarm. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die im Pertuzumab-Arm um mindestens 5% häufiger auftraten, waren febrile Neutropenie und Diarrhoe.

Trastuzumab

Trastuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-Überexpression oder -Genamplifikation zugelassen wurde. Er ist wirksam in der neoadjuvanten, der adjuvanten und in der palliativen Situation. Die Remissionsraten der Monotherapie im metastasierten Stadium liegen bei 19 - 26%, in Kombination mit Chemotherapie deutlich höher. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind selten. Kritisch ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funk-

tion bis zur manifesten Herzinsuffizienz. Diese tritt gehäuft bei Patientinnen mit vorbestehender kardialer Erkrankung und bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Anthrazyklinen auf.

5.4.4 Erhaltungstherapie

Realistisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist eine Remission mit Symptomlinderung und eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Dagegen müssen die Nebenwirkungen und die Belastung durch die Behandlung abgewogen werden. Die palliative endokrine Therapie wird bis zum Progress fortgeführt. Die Chemotherapie wird bis zum maximalen Ansprechen durchgeführt. Für eine Erhaltungstherapie wurde in Einzelstudien kein konsistenter Gewinn nachgewiesen, in einer Meta-Analyse von 2011 allerdings eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,91.

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.

5.4.5 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. Besondere Situationen Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf.

5.4.5.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patientinnen mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung [7, 8]. 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. Myelon- und Nervenkompression sind Notfälle, die einer sofortigen interdisziplinären Therapie bedürfen.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie sowie die supportive Therapie mit Bisphosphonaten (Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat) oder dem RANKL Antikörper Denosumab. Bisphosphonate oder Denosumab reduzieren das Risiko von skelettbezogenen Komplikationen. In einer aktuell publizierten, randomisierten Studie führte Denosumab im Vergleich mit Zoledronat zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Komplikationen. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit wurden dadurch nicht beeinflusst.

Bisphosphonate sind auch indiziert bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie.

5.4.5.2 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Glukokortikosteroiden 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.

5.4.5.3 Maligner Pleuraerguss

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien und insgesamt 1499 Patienten mit malignem Pleuraerguss hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [30]. Eine ausführlichere Darstellung der verschiedenen Substanzen und Zugangswege findet sich in der Leitlinie Onkopaedia Leitlinie Lungenkarzinom nichtkleinzellig (NSCLC) .

6 Rehabilitation

Der Rehabilitationsbedarf von Brustkrebspatientinnen ist hoch, sowohl aus somatischen, psychischen als auch aus sozialen Gründen einschl. ggf. Hilfen bei der beruflichen Reintegration. Die Notwendigkeit für eine Rehabilitation orientiert sich weniger an dem Tumorstadium oder der Therapie als vielmehr an den physischen und psychischen Funktionsstörungen und den sich daraus ergebenden Beeinträchtigungen. Im Bereich der Deutschen Rentenversicherung (DRV) entfiel im Jahr 2010 ein Drittel der stationären onkologischen Rehabilitationsmaßnahmen auf Patientinnen mit Mammakarzinom.

Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, informiert werden. Die Information sollte frühzeitig, d.h. vor Abschluss einer Strahlen- oder Chemotherapie, vermittelt werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patientin berücksichtigt werden (Deutschland: §9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

Rehabilitationsziele werden individuell definiert. Die dabei eingesetzten Methoden waren zunächst empirisch begründet und wurden zunehmend in den letzten Jahren mit Methoden der Evidenz-basierten Medizin überprüft, siehe Studienergebnisse Mammakarzinom .

Sport- und bewegungstherapeutische Elemente haben langfristig einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, das krankheitsspezifische Überleben und die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom.

Auch die Änderung von Ernährungsgewohnheiten in Richtung einer höheren Aufnahme von Obst und Gemüse, von ballaststoffreicherer und fettärmerer Kost kann zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit führen. Die distinkte Bewertung einzelner Nahrungskomponenten und die Definitionen besonderer Zielgruppen, z. B. der Relevanz von Hitze-

wallungen), steht aus. Das Ziel dieser Maßnahmen ist präventiv, ebenso wie Informationen und Unterstützung zu Änderungen des Lebensstils (Rauchen, hoher Alkoholkonsum).

Psychoonkologische Begleittherapie erleichtert die Verarbeitung der Krankheitserfahrung. Ein positiver Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben ist nicht gesichert.

In der Schweiz und in Österreich ist die onkologische Rehabilitation im Aufbau.

7 Nachsorge

Ein Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Diagnose von lokoregionären Rezidiven oder eines Zweitkarzinoms mit der Chance einer erneuten Behandlung in kurativer Intention. Weitere Ziele sind die Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie, und die Fortsetzung der psychosozialen Unterstützung und Beratung. Zeitpunkte und Maßnahmen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren. Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen indiziert. Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert. Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen 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.

Tabelle 5: Nachsorge nach kurativer Therapie

	Zeitpunkt (Monate)																			
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	72	84	96	
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebende Diagnostik der Brust¹				X				X				X		X		X	X	X	X	

Legende: ¹Standard der apparativen Diagnostik sind Mammographie und Sonographie der betroffenen sowie Mammographie der kontralateralen Brust. Die

Magnetresonanztomographie wird empfohlen bei Patientinnen mit BRCA1 oder BRCA2 Mutationen, bei Zustand nach Aufbauplastiken und in der bildgebenden Differenzierung von Narbengewebe versus Zweitneoplasie.

8 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage 2012; 64 - 67
2. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
3. Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs; <http://www.mammamia-online.de/MMSpezialBuch.pdf>
4. Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al.: Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 87: 1234-1245, 2002. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600596
5. 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
6. S3 - Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf
7. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07
8. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F: Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 22 (S6): vi12-vi24, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr371
9. AGO Kommission Mamma: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des primären und metastasierten Mammakarzinoms. www.ago-online.de
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 22:1736-1747, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr304
11. 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
12. 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
13. EBCTCG: Effects of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 378:1707-1716, 2011. PMID: 22019144

14. 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
15. 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
16. 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. PMID: 20524868
17. 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
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. PMID: 21802721 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
19. Dowsett MR, Cuzick J, Ingle J et al.: Meta-Analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen *J Clin Oncol* 28:509-518, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1274
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. PMID: 15894097
21. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vida L et al.: Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 102:1845-1854, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq409
22. Greil R: Is chemoendocrine treatment without alternative? *Breast Care* 3:231-235, 2008. DOI: 10.1159/000149558
23. 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/dji021
24. 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
25. 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
26. 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
27. Carrick S, Parker S, Thornton CE et al.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009:Issue 2: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372

28. 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
29. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR et al.: Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. Lancet Oncol 12:1053-1061, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70045-6
30. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002916.pub2

9 Aktive Studien

- www.germanbreastgroup.de
- www.wsg-online.com
- www.aio-portal.de

10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

Mammakarzinom - medikamentöse Tumorthherapie

11 Studienergebnisse

Mammakarzinom der Frau Studienergebnisse (Phase III Studien, Metaanalysen)

12 Zulassungsstatus

Mammakarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten

13 Links

- www.frauenselbsthilfe.de
- www.dgho.de/gesellschaft/verein/arbeitskreise/onkologische-rehabilitation
- www.mamazone.de

14 Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Ambulantes Gesundheitszentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel.: 030 / 450553219
bernhard.woermann@charite.de
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Berolinahaus
Alexanderplatz 1
10178 Berlin (Mitte)
Tel.: 030 / 27 87 60 69 - 0
woermann@dgho.de

Prof. Dr. med. Stefan Aebi

Medizinische Onkologie
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
Tel.: +41 41 205 5860
stefan.aebi@onkologie.ch

Prof. Dr. med. Richard Greil

III. Medizinische Universitätsklinik Salzburg
mit Hämatologie, Internistische Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie und
Rheumatologie, Onkologisches Zentrum, Labor für Immunologische und Moleku-
lare Krebsforschung (LIMCR), Center for Clinical Cancer and Immunology Trials
(CCCIT)
Müllner Hauptstrasse 48
A-5020 Salzburg
Tel.: +43 / 662 / 4482 2879
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Universität München
Brustzentrum
Frauenkliniken Maistrasse-Innenstadt und Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel.: 089 / 7095-7581
nadia.harbeck@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Friedrich Overkamp

Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie
Springstraße 24
45657 Recklinghausen
Tel.: 02361 / 90427-34
overkamp@dgho.de

Prof. Dr. med. Oliver Rick

Klinik Reinhardshöhe
Hämatologie/Onkologie
Quellenstr. 8-12
34537 Bad Wildungen
Tel.: 05621 / 705-154
oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de

Prof. Dr. med. Hellmut Samonigg

Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz
Klinische Abteilung für Onkologie - Universitätsklinik für Innere Medizin
Auenbrugger Platz 15
A - 8036 Graz
Tel.: +43 / 316 / 38513115
Hellmut.Samonigg@klinikum-graz.at

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
kurt.possinger@charite.de