



Mammakarzinom

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

Autoren:

| | |
|--------------|--------------------|
| M. Haen | R. Hering |
| V. Barth | J. Huober |
| C. Bokemeyer | K. Keller-Matschke |
| P. Brossart | S. Kunz |
| W. Brugger | H.-E. Schaller |
| U. Domann | W. Simon |
| N. Fersis | M. Sökler |
| V. Gärtner | U. Wagner |
| M. Greulich | N. Weidner |
| U. Guth | M. Wickert |

Empfehlungen
zur Diagnostik,
Therapie und
Nachsorge

3., überarbeitete Auflage

September 2003

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.itz-tuebingen.de/itzgrup.html>

Bereits erschienen:

- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (2. Aufl., August 2003)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (4. Aufl., August 2003)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (11. Aufl., August 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996/vergriffen)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Malignes Melanom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Schilddrüsenkarzinom

Impressum

Herausgeber:

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
 am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
 Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
 Telefon: (07071) 29-85235/ -85236
 Telefax: (07071) 29-5225
 E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de
www.itz-tuebingen.de

Redaktion:

Dr. med. Michael Haen (Sprecher der Arbeitsgruppe)
 Prof. Dr. med. Lothar Kanz (Sprecher des ITZ)
 Dr. Martin Sökler (Koord. Arzt des ITZ) / Dr. Nicola Weidner (Koord. Ärztin des ITZ)
 Dr. Angela Speth; Karin Müller (Geschäftsstelle des ITZ)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden w-z-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

3. Auflage September 2003



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokolle gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35, Telefax: 0 70 71/29 - 52 25 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort des Sprechers zur dritten Auflage

Mit der nunmehr in 3. Auflage vorliegenden Therapieempfehlung „Mammakarzinom“ fixiert die Arbeitsgruppe den Konsens der beteiligten Kliniken des Universitätsklinikums Tübingen, der Akademischen Lehrkrankenhäuser und weiterer mit der Behandlung der betroffenen Frauen befassten Kolleginnen und Kollegen. Dieser Konsens wurde in enger Abstimmung mit dem onkologischen Schwerpunkt Stuttgart erarbeitet.

Allen Autoren und den Kolleginnen und Kollegen, die durch intensive Diskussion zur Entstehung dieser Therapieempfehlung beigetragen haben, sei an dieser Stelle für ihre engagierte Mitarbeit gedankt.

Diese Therapieempfehlung versteht sich nicht als Konkurrenz zu den Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaft, sondern sie versucht eine Synopsis der Empfehlungen der an der interdisziplinären Behandlung beteiligten Fächer. Sie möchte darüberhinaus die Schwerpunkte aufzeigen, die in Tübingen und Umgebung umgesetzt werden und die Grundlage unserer Behandlungsstandards sind.

Auch diesmal waren umfangreiche Überarbeitungen erforderlich, die Ausdruck der eingetretenen Weiterentwicklung sind. So wurde das Kapitel über die Formen des Carcinoma in situ neu gefasst und inhaltlich konkretisiert. Auch die Möglichkeiten der Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms wurden geändert, da mehrere neue Substanzen zur Verfügung stehen und der Einsatz von Trastuzumab (Herceptin) erstmalig Möglichkeiten einer Immuntherapie bietet.

Neuerungen ergeben sich auch bei der Primärbehandlung des Mammakarzinoms, wo neoadjuvante Therapiekonzepte Eingang in die Therapiestrategie gefunden haben. Auch die postoperative adjuvante Therapie wird heute nach anderen Kriterien durchgeführt, als sie in der letzten Auflage beschrieben sind. Beim operativen Prozedere eröffnet die Sentinel-Technik neue Möglichkeiten einer schonenderen Operationstechnik, die weniger bleibende Langzeitfolgen nach sich zieht. Auch wurde der Rekonstruktion der Brust ein neues Kapitel gewidmet, da zunehmend mehr Patientinnen brusterhaltend operiert werden können. Durch diese Massnahmen kann eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

Neu aufgenommen wurde ein Kapitel über die Genetik des Mammakarzinoms, die die bekannten Fakten einer familiären Häufung des Mammakarzinoms beschreibt. Hier werden aber noch weitere Strategien entwickelt werden müssen, wie Risikogruppen definiert und erkannt werden können.

Dr. Michael Haen
Sprecher der Arbeitsgruppe „Mammakarzinom“



Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| A. Einleitung | 1 |
| 1. Prädiktive und prognostische Faktoren | 1 |
| 2. Familiäres Mamma- und Ovariakarzinom | 2 |
| B. Klassifikation und Stadieneinteilung | 5 |
| 1. Histologische Klassifikation | 5 |
| 2. Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation | 6 |
| 3. Hormonrezeptoren | 10 |
| 4. Wachstumsfaktorrezeptor HER2(=c-erbB2) | 10 |
| 5. Tumorsitz | 11 |
| C. Staging-Untersuchungen | 12 |
| D. Therapie des primären, lokoregionär begrenzten Mammakarzinoms | 13 |
| 1. Therapie früher und seltener Formen des Mammakarzinoms | 13 |
| 1.1 Die proliferierende Mastopathie | 13 |
| 1.2 Das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS, CLIS) | 13 |
| 1.3 Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) | 14 |
| 1.4 Morbus Paget der Brust | 15 |
| 1.5 Mammakarzinom während der Schwangerschaft | 15 |
| 1.6 Inflammatorisches Mammakarzinom | 16 |
| 2. Primäre neoadjuvante Chemotherapie | 16 |
| 3. Operative Therapie des Mammakarzinoms | 17 |
| 3.1 Brusterhaltendes Behandlungskonzept | 17 |
| 3.2 Modifiziert radikale Mastektomie | 18 |
| 3.3 Ablatio simplex | 18 |
| 3.4 Axilläre Lymphonodektomie | 19 |
| 3.5 Vorgehen bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren | 19 |
| 3.6 Rekonstruktionsmöglichkeiten der Mamma nach Karzinomresektion .. | 19 |
| 4. Adjuvante Strahlentherapie | 21 |
| 4.1 Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation | 21 |
| 4.2 Adjuvante Strahlentherapie der Thoraxwand nach modifiziert radikaler Mastektomie | 22 |
| 4.3 Adjuvante Strahlentherapie der regionären Lymphknoten | 22 |
| 5. Adjuvante Chemo- und Hormontherapie | 23 |
| 5.1 Grundsätze der systemischen Therapie | 23 |
| 5.2 Antihormonelle Therapie | 25 |



| | | |
|-----------|--|----|
| E. | Nachsorge | 26 |
| F. | Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom | 27 |
| G. | Behandlung des Lokalrezidivs | 28 |
| H. | Therapie des metastasierten Mammakarzinoms | 28 |
| 1. | Hormontherapie | 29 |
| 2. | Chemotherapie | 29 |
| 3. | Monoklonale anti-HER2/neu Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) . | 30 |
| 4. | Bisphosphonate | 31 |
| 5. | Weitere experimentelle Therapien | 32 |
| 6. | Strahlentherapie | 32 |
| I. | Psychosoziale Aspekte | 33 |
| 1. | Zur psychischen Situation der Patientinnen | 33 |
| 2. | Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Patientinnen | 34 |
| 2.1 | Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumor- | |
| | zentrums | 34 |
| 2.2 | Andere psychosoziale und psychoonkologische Dienste | 35 |
| 2.3 | „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“ | 35 |
| 2.4 | Selbsthilfe | 35 |
| J. | Therapieprotokolle | 37 |
| 1. | (Neo-)Adjuvante Chemotherapie | 37 |
| 2. | Metastasiertes Mammakarzinom | 37 |
| 2.1 | Monotherapien | 37 |
| 2.2 | Kombinationstherapien | 38 |
| 2.3 | Immun- und Chemoimmuntherapien | 39 |
| K. | Flussdiagramme | 40 |
| 1. | Primärdiagnostik | 40 |
| 2. | Staging | 40 |
| 3. | Nachsorge | 41 |
| L. | Literatur | 43 |
| M. | Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Mamma- | |
| | karzinom“ | 46 |



A. Einleitung

1. Prädiktive und prognostische Faktoren

Epidemiologie und Risikofaktoren

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, und zwar sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch der Mortalität. Es wird geschätzt, dass in Deutschland über 45000 Frauen pro Jahr an einem Mammakarzinom erkranken. Das Brustkrebsrisiko für Männer ist um den Faktor 150 geringer. Mammakarzinome treten in Nordamerika und Nord-europa am häufigsten auf, in Afrika und Asien hingegen deutlich seltener. Nach amerikanischen Daten erkrankt jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter zu, nach dem 75. Lebensjahr ist wieder ein geringer Abfall der Inzidenz festzustellen.

Die Mortalitätsrate konnte in den USA und Grossbritannien in den letzten Jahren durch Verbesserungen in der Früherkennung und der adjuvanten Therapie um etwa 25% gesenkt werden. Auch in Deutschland werden gegenwärtig erhebliche Anstrengungen unternommen, um eine Verbesserung zu erzielen.

Eine Reihe von Risikofaktoren können zur Entstehung eines Mammakarzinoms beitragen:

Hereditäre Risikofaktoren

Bei etwa 10% aller Patientinnen ist eine zugrunde liegende genetische Disposition anzunehmen. Bei etwa 50% von ihnen ist eine Mutation im BRCA1- und BRCA2-Gen die Ursache (siehe A.2., familiäres Mammakarzinom). Ist die Mutter einer Frau nach dem 50. Lebensjahr erkrankt, beträgt das relative Risiko (RR) 1,5, bei einer Erkrankung der Mutter vor dem 50. Lebensjahr liegt es bei 4.

Endogene hormonelle Faktoren

Eine verlängerte Einwirkzeit oder eine erhöhte Konzentration von endogenem Östrogen steigert das Risiko. So haben Frauen mit früher Menarche und/oder später Menopause ein vermehrtes Risiko. Ebenso ist höheres Alter bei der ersten Geburt ein Risikofaktor. So beträgt das RR von Erstgebärenden über 30 Jahre verglichen mit Primipara unter 20 Jahren 1,93. Nullipara haben im Vergleich zu Frauen, die Kinder geboren haben, ein leicht erhöhtes Risiko (RR 1,2–1,7). Frauen in der Postmenopause mit Übergewicht haben erhöhte Östrogenspiegel, weil im Fettgewebe Androgene in Östrogene umgewandelt werden. Folglich steigt auch das Brustkrebsrisiko.



Exogene hormonelle Faktoren

Die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva erhöht das Brustkrebsrisiko geringfügig (RR 1,24), insbesondere bei Nullipara im Alter unter 20 Jahren. 10 Jahre nach Beendigung der oralen Kontrazeption ist kein erhöhtes Risiko mehr festzustellen. Auch durch eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause steigt das Risiko für Brustkrebs. In einer im Jahr 2002 vorgestellten randomisierten Studie mit über 16 000 Frauen ergab sich bei Einnahme eines Östrogen/Progesteron-Kombinationspräparates ab dem 5. Jahr ein Anstieg des Risikos (RR 1,26 nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 5,2 Jahren). Da sich in dieser Studie auch nach Evaluation weiterer Variablen insgesamt eher ein Schaden denn ein Nutzen abzeichnete, ist die Indikation zu einer Hormonersatztherapie heute sehr kritisch zu stellen.

Ernährung

Es wird angenommen, dass eine vermehrte Aufnahme von Nahrungsfetten einen Risikofaktor für Brustkrebs darstellt. Auch bei regelmäßigem Alkoholkonsum wird eine geringe Risikoerhöhung für Brustkrebs beobachtet (RR 1,3).

In mehreren Studien wurde versucht, die Brustkrebs-Inzidenz durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen zu senken. An einer großen amerikanischen Studie nahmen fast 14 000 Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom teil: Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 48 Monaten war durch Tamoxifen das Risiko um 50% gesunken. Kleinere englische und italienische Studien - mit allerdings etwas anderem Design - bestätigten dies jedoch nicht. Für Raloxifen wurde in einer Studie, die eigentlich die Osteoporose-Entwicklung zum Thema hatte, eine deutliche Minderung des Brustkrebsrisikos (RR 0,35) beobachtet. Gegenwärtig gibt es in den USA eine Studie, die Tamoxifen und Raloxifen miteinander vergleicht. Wenngleich in den USA Tamoxifen für die Primärprophylaxe bei Risikogruppen zugelassen ist, kann eine eindeutige Empfehlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt hier nicht ausgesprochen werden.

2. Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Rund 2 500 Frauen in Deutschland erkranken jährlich am erblichen Mamma- und Ovarialkarzinom. Dies entspricht etwa 5% aller Mamma- und Ovarialkarzinome. Das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom mit monogener Ursache muss gegen das sporadische Mammakarzinom (und Ovarialkarzinom) mit multifaktorieller Genese abgegrenzt werden. Neben der familiären Häufung ist das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom durch ein frühes Erkrankungsalter gekennzeichnet. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind für etwa die Hälfte der familiären Erkrankungsfälle verantwortlich und können mit molekulargenetischen Methoden identifiziert werden. Das lebenslange Risiko einer Mutationsträgerin beträgt etwa 80% für Brustkrebs (etwa 10fach erhöht) und 30 (bei BRCA2-Mutationen) bis 60% (BRCA1) für Eierstockkrebs (30–60fach erhöht). Das Risiko für ein Zweitkarzinom der Brust oder der Eierstöcke liegt etwa bei 50%.



Beratung und Testung von Brustkrebspatientinnen und Angehörigen

Die genetische Beratung von Brustkrebspatientinnen und deren Angehörigen sollte großzügig angeboten werden. Im Rahmen der Beratung erfolgt die Aufnahme und Analyse eines genetischen Familienstammbaumes über mindestens 3 Generationen und die Erläuterung der erblichen Aspekte dieser Tumorerkrankung. Mit Hilfe unterschiedlicher Risikomodelle kann das individuelle Brustkrebsrisiko ermittelt werden. Liegt es über 20 %, wird ein engmaschiges Vorsorgeprogramm empfohlen. Falls der V.a. ein familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom besteht, werden die betreffenden Patientinnen über die Möglichkeiten und Grenzen einer weiterführenden genetischen Untersuchung informiert. Eine Mutationssuche nach einer familiären Mutation kann immer nur bei betroffenen Familienmitgliedern erfolgen. Die Inanspruchnahme einer Genanalyse und spezieller präventiver Maßnahmen hängt von der individuellen Situation der Ratsuchenden ab und verlangt eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung (humangenetisch, gynäkologisch und ggf. psychosomatisch). Vor dem Hintergrund des Fehlens eindeutiger Empfehlungen für Präventivmaßnahmen (z.B. prophylaktische Chirurgie) müssen Anlageträger und Risikopersonen über die Möglichkeiten, Risiken und Grenzen von Diagnostik, Prophylaxe und Therapie besonders gut informiert werden. Die Beratungen sind nicht direktiv und dienen dazu, die Ratsuchenden in die Lage zu versetzen, sich individuell für oder gegen diagnostische und/oder präventive Optionen zu entscheiden.

Eine präsymptomatische Testung von Risikopersonen kann ausschließlich bei bekannter familiärer Mutation und nach humangenetischer Beratung erfolgen. Eine vorgeburtliche Diagnostik bei Nachkommen von Mutationsträgerinnen/trägern sowie eine prädiktive Testung bei Minderjährigen wird momentan nicht angeboten.

Indikationen für eine Analyse der Gene BRCA1 und BRCA2:

Für eine genetische Untersuchung kommen insbesondere folgende Familien in Betracht:

- Familien mit mindestens zwei an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom Erkrankten, davon eine unter 50 Jahren
- Familien mit einer an einseitigem Mammakarzinom im Alter von 30 Jahren oder früher Erkrankten
- Familien mit einer an beidseitigem Mammakarzinom im Alter von 40 Jahren oder früher Erkrankten
- Familien mit einer an Ovarialkarzinom im Alter von 40 Jahren oder früher Erkrankten
- Familien mit einer an Mamma- und Ovarialkarzinom Erkrankten
- Familien mit einem männlichen an Mammakarzinom Erkrankten

Bei etwa 30 % der Untersuchten kann nach o.g. Einschlusskriterien eine krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen werden. Individuelle Mutationen in den Genen BRCA1 bzw. BRCA2 können mit unterschiedlichen Erkrankungsrisiken verbunden sein und die Interpretation der molekulargenetischen Ergebnisse im Einzelfall erschweren. Ein Mutationsnachweis im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen bei Erkrank-

Ergebnis der
Genanalyse



ten erlaubt eine Testung des Anlageträgerstatus auch nicht erkrankter Familienmitglieder.

Bei weiteren etwa 30 % der Untersuchten findet man so genannte „unclassified variants“, deren Bedeutung für die Krankheitsentstehung mit heutigen Methoden nicht zu klären ist. In diesen Familien müssen alle Anlageträger der „unclassified variant“ wie Risikopersonen behandelt werden.

Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt eine erbliche Form des Mammakarzinoms nicht aus, da in einem Teil der übrigen Familien andere monogene Ursachen für die Erkrankung verantwortlich zu sein scheinen. In diesen Familien kann eine Risikoberechnung für weitere Familienmitglieder angeboten werden, aber keine genetische Testung.

Konsequenzen

Die Therapie des manifesten familiären Mamma- und Ovarialkarzinoms unterscheidet sich nicht vom sporadischen Mamma- (oder Ovarial-)karzinom.

Aufgrund des hohen Erkrankungsrisikos und Zweitkarzinomrisikos von Mutationsträgerinnen ist ein standardisiertes, engmaschiges Früherkennungsprogramm (sekundäre Prävention) anzubieten. Dieses sieht ab dem 25. Lebensjahr halbjährliche Mamma- und gynäkologische Tastuntersuchungen, Mamma- und Vaginalsonographien sowie jährliche Kernspintomographien und ab dem 30. Lebensjahr jährliche Mammographien vor (bzw. ggf. Beginn der Untersuchungen 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten Verwandten).

Zur Verhütung (primäre Prävention) des erblichen Brust- und Eierstockkrebses stehen operative und medikamentöse Optionen zur Verfügung. Durch eine Mastektomie beidseits kann das Mammakarzinom-Risiko um etwa 98 % reduziert werden, eine prämenopausal durchgeführte (laparoskopische) Ovarektomie beidseits reduziert das Mammakarzinom-Risiko um etwa 50 % und das Ovarialkarzinom-Risiko um etwa 98 % (Restrisiko der Peritonealkarzinose). Diese Verfahren müssen vorher intensiv mit der Patientin besprochen werden, bei der Mastektomie sollten unbedingt mögliche rekonstruktive Verfahren angesprochen werden.

Die medikamentöse Prophylaxe wird derzeit nur im Rahmen von Studien durchgeführt. In Deutschland können Patientinnen an der GISS-Studie teilnehmen, hier wird über 2 Jahre das GnRH-Analogon Goserelin, kombiniert mit Ibandronat zum Knochenschutz, gegeben.

Ansprechpartner

Ansprechpartner für die genetische Beratung und molekulargenetische Diagnostik von Tumorerkrankungen ist in der Medizinischen Genetik Dr. med. Robert Hering (Tel.: 07071/29-76408), entsprechend an der Universitätsfrauenklinik Dr. med. Anja Bergmann (Tel.: 07071/29-82255) und Dr. med. Adelheid Noe (Tel.: 07071/29-86720) von der Arbeitsgemeinschaft für Psychosomatik an der Psychiatrischen Universitätsklinik.



B. Klassifikation und Stadieneinteilung

1. Histologische Klassifikation

Nicht-invasive Karzinome

- Intraduktales Karzinom (DCIS)
Van-Nuys-Klassifikation (s. S. 15):
 - High-grade-Karzinom (mit oder ohne Nekrosen, zum Beispiel Komedokarzinom)
 - Non-high-grade-Karzinom mit Nekrosen (intermediär)
 - Non-high-grade-Karzinom ohne Nekrosen (low-grade-DCIS: solide, kribriiforme, papilläre und mikropapilläre Subtypen)
- Lobuläres Carcinoma in situ (CLIS, LCIS)
- Morbus Paget (Intraepidermale Manifestation eines duktales Mammakarzinoms, in der Mehrzahl mit einem intraduktalen oder invasiven Mammakarzinom assoziiert)

Invasive (infiltrierend wachsende) Karzinome

- Invasives duktales Karzinom (Mit 60 – 70% die größte Gruppe infiltrierend wachsender Karzinome)
- Invasives duktales Karzinom mit intraduktales Komponente
 - Prädominierende intraduktales Komponente (>80% intraduktal)
 - extensive intraduktales Komponente (>25% intraduktal)
 - kleine marginale intraduktales Komponente (<25%)
- Invasives lobuläres Karzinom
 - klassischer Typ (häufigste Variante)
 - Siegelringzellkarzinom
 - tubulo-lobuläres Karzinom
 - Mischtypen
 - pleomorpher Subtyp
 - Variante mit apokriner Differenzierung
- Invasives papilläres Karzinom (selten, Inzidenz 2%, günstige Prognose)
- Invasives kribriiformes Karzinom (selten, Inzidenz 6%, prognostisch günstig)
- Medulläres Karzinom (selten, Inzidenz 6%, mäßig gute Prognose, typische und atypische Variante)
- Muzinöses Karzinom (selten, Inzidenz 2%, mäßig gute Prognose)
- Tubuläres Karzinom (selten, Inzidenz 3–8%, günstige Prognose)
 - Tubuläres Karzinom, klassischer Typ (I)
 - gemischtes tubuläres Karzinom (II) (heterogenes Bild, 50% klassischer Typ, 50% intraduktales Komponenten, atypische duktales und lobuläre Hyperplasien und lobuläre Karzinome)
 - Varianten: Tubulo-lobuläres Karzinom, Scar cancer: Narbenkarzinome
- Adenoid-zystisches Karzinom (sehr selten, günstige Prognose)
- Sekretorisches Karzinom (selten, günstige Prognose)



- Zystisch-hypersekretorisches Karzinom (selten, günstige Prognose)
- Apokrines Karzinom (selten)
- Plattenepithelkarzinom (sehr selten, günstige Prognose)
- Metaplastische Karzinome (sehr selten, schlechtere Prognose, Karzinom mit heterologer Metaplasie, zum Beispiel mit Ausbildung von chondroider Grundsubstanz, von Knorpel, Ostoid und von Knochengewebe)
- Karzinosarkom (biphasische Neoplasie mit epithelialer und mesenchymaler Komponente, Prognose ungünstiger als für metaplastische Karzinome)
- Adenosquamöses Karzinom (sehr selten, günstige Prognose)
- Mukoepidermoides Karzinom
 - low-grade-mukoepidermoides Karzinom
 - high-grade-mukoepidermoides Karzinom
- Siegelringzellkarzinom (selten, schlechte Prognose, meist Subtyp eines lobulären Karzinoms, siehe oben)
- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen (sehr selten, mäßig gute Prognose)
- Karzinome mit endokriner Differenzierung (selten, ungünstige Prognose)
- Klarzellenkarzinom (selten, ungünstige Prognose, z.B. Glykogenreiches Klarzellenkarzinom, lipidbildendes Karzinom)

2. Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation (UICC 2002)

Pathologische Klassifikation pTNM

pT – Primärtumor

Die pathologische Klassifikation erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern Tumorgewebe nur histologisch nachgewiesen wird.

Bei der pT-Klassifikation wird zur Bestimmung der Tumorgöße nur die *invasive* Komponente gemessen. Wenn eine große in-situ-Komponente (zum Beispiel 4 cm) und eine kleine invasive Komponente (zum Beispiel 0,5 cm) besteht, wird der Tumor als pT1a klassifiziert.

Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien.

| | |
|--------------|---|
| pTX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| pT0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| pTis | Carcinoma in situ |
| pTis (DCIS) | Duktales Carcinoma in situ |
| pTis (LCIS) | Lobuläres Carcinoma in situ |
| pTis (Paget) | M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor |

Anmerkung: Der M. Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.



| | |
|---------|--|
| pT1 | Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| pT1 mic | Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung ¹ |
| pT1a | Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung |
| pT1b | Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung |
| pT1c | Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung |
| pT2 | Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung |
| pT3 | Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung |
| pT4 | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand ² oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben |
| pT4a | Ausdehnung auf die Brustwand ² |
| pT4b | Ödem (einschließlich Apfelsinhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust |
| pT4c | Kriterien 4a und 4b gemeinsam |
| pT4d | Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom ³ |

Anmerkungen

- ¹ Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden, wobei kein Invasionsherd mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen darf. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. (Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden.) Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden.
- ² Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.
- ³ Das entzündliche (inflammatorische) Karzinom der Brust ist durch eine diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand gekennzeichnet, gewöhnlich ohne eine darunter befindliche palpable Tumormasse. Wenn die Hautbiopsie negativ ist und sich kein lokalisierter messbarer Primärtumor findet, entspricht dies dem klinischen entzündlichen (inflammatorischen) Karzinom (T4d) bei der pathologischen Klassifikation pTX.

pN – Regionäre Lymphknoten

Standard stellt die Ausräumung des Levels I und II der Axilla dar, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollen.

Die pathologische Klassifikation erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten – Standard und für die Aufnahme in klinischen Studien erforderlich sind 10 Lymphknoten – histologisch untersucht. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

Die Untersuchung eines oder mehrerer Schildwächterlymphknoten („sentinel lymph node“) kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Klassifikation, die allein auf der Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, ohne nachfolgende Untersuchung der axillären Lymphknoten beruht, sollte mit dem Zusatz (sn) bezeichnet werden, zum Beispiel pN1 (sn).



- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
- pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- Anmerkung:* Fälle mit isolierten Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Kluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekulare Methoden entdeckt und manchmal in der HE-Färbung verifiziert werden können. Typischerweise zeigen ITCs keine metastastische Aktivität, zum Beispiel Proliferation oder Stromareaktion.
- pN1 mi Mikrometastase (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm)
- pN1 Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar¹
- pN1a Metastase(n) in 1–3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
- pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar¹
- pN1c Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten *und* Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar¹
- pN2 Metastase(n) in 4–9 axillären Lymphknoten *oder* in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
- pN2a Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
- pN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
- pN3 Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten *oder* in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten *oder* in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna *oder* Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten
- pN3a Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) *oder* in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten



- pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar¹
- pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten

¹ Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden oder vom Pathologen makroskopisch erkannt werden.

M – Fernmetastasen

Die pM-Kategorien entsprechen den M-Kategorien.

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
 M0 Keine Fernmetastasen
 M1 Fernmetastasen

Die Kategorien M1 und pM1 können wie folgt spezifiziert werden:

| | | | |
|---------------|-----|-------------|-----|
| Lunge | PUL | Knochenmark | MAR |
| Knochen | OSS | Pleura | PLE |
| Leber | HEP | Peritoneum | PER |
| Hirn | BRA | Nebenniere | ADR |
| Lymphknoten | LYM | Haut | SKI |
| Andere Organe | OTH | | |

Histopathologisches Grading

- G1 gut differenziert
 G2 mäßig differenziert
 G3 undifferenziert

Für invasive Karzinome wird das Grading nach Elston und Ellis empfohlen.

R – Klassifikation

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben.

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
 R0 Kein Residualtumor
 R1 Mikroskopischer Residualtumor
 R2 Makroskopischer Residualtumor



Klinische Stadieneinteilung nach AJCC

Stadieneinteilung

Vergleich der Stadieneinteilung nach AJCC und der TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom:

| | N0 | N1 | N2 | N3 |
|----|-----|-----|------|------|
| T1 | I | IIA | | |
| T2 | IIA | IIB | | |
| T3 | IIB | | IIIA | IIIC |
| T4 | | | IIIB | |

3. Hormonrezeptoren

Unbedingt müssen die Hormonrezeptoren (ER und PR) im Tumorgewebe untersucht werden. Die Bestimmung sollte nach Möglichkeit immunhistochemisch erfolgen.

Immunhistochemische Bestimmung

Nach dem weiterhin gültigen Konsensus von St. Gallen 2001 ist ein Anteil $\geq 10\%$ hormonreaktiver Zellen (das entspricht einem immunreaktiven Score von $\geq 2/12$) als positiv zu werten. Werte zwischen 1 % und 9 % gelten als fraglich positiv.

Biochemische Bestimmung

Positiv: ER > 10 fmol/mg Protein
PR > 20 fmol/mg Protein

4. Wachstumsfaktorrezeptor HER2 (c-erbB2)

Ausser den Hormonrezeptoren muss der HER2-Status der Mammakarzinomzellen immunhistologisch bestimmt und nach dem Dako-Score ausgewertet werden. Der Score beinhaltet 4 Stufen (0, 1+, 2+, 3+). HER2 ist ein Rezeptorprotein auf der Zelloberfläche, an das ein Wachstumsfaktor bindet. Während bei einem Score von 0 und 1+ keine Überexpression von HER2 auf den Tumorzellen vorliegt, findet sich bei einem Score von 2+ eine schwache und bei einem Score von 3+ eine starke Überexpression des HER2-Proteins. Im Gegensatz zu einem Score von 3+, bei dem nahezu immer eine Amplifikation des HER2-Gens anzutreffen ist und deshalb eine gesonderte Bestimmung der Amplifikation entfallen kann, sollte die Amplifikation bei einem Score von 2+ durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden. Die HER2-Bestimmung ist deshalb von Bedeutung, weil nur Tumoren mit eindeutiger HER2-Überexpression auf die Therapie mit Trastuzumab ansprechen.



5. Tumorsitz

Primärtumor

Außer der Tumorgröße sollte immer auch der Sitz des Primärtumors angegeben werden, zum Beispiel:

- Mamille
- Zentraler Anteil
- Innerer oberer Quadrant
- Innerer unterer Quadrant
- Äußerer oberer Quadrant
- Äußerer unterer Quadrant
- Axillärer Anteil
- Überlappende Lokalisation

Als Tumoren mit zentralem Sitz werden solche Tumoren bezeichnet, bei denen der überwiegende Teil innerhalb einer Linie von 1 cm periareolär gelegen ist.

Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind:

1. Axilläre (ipsilaterale) Lymphknoten: interpektorale (Rotter-)Lymphknoten und Lymphknoten entlang der V. axillaris und ihrer Äste. Sie können in folgende Level unterteilt werden:

Level I (untere Axilla): Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor

Level II (mittlere Axilla): Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor und interpektorale (Rotter-)Lymphknoten

Level III (apikale Lymphknoten): apikale Lymphknoten und Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor ausschließlich der als subklavikulär und infraklavikulär bezeichneten Lymphknoten

Anmerkung: Die intramammären Lymphknoten werden als axilläre Lymphknoten klassifiziert.

2. Infraklavikuläre Lymphknoten (subklavikuläre) (ipsilateral)
3. Ipsilaterale Lymphknoten an der A. mammaria interna: Lymphknoten, die entlang dem Rand des Brustbeins in der endothorakalen Faszie der ipsilateralen Interkostalräume lokalisiert sind.
4. Supraklavikuläre Lymphknoten (ipsilaterale Lymphknoten)



C. Staging-Untersuchungen

Vor einer Operation sollte die Diagnose durch ein minimal-invasives Verfahren (Stanzbiopsie, Feinnadelaspiration) gesichert sein.

Bei hinreichendem Verdacht auf ein Mammakarzinom, spätestens aber nach histologischer Sicherung müssen folgende Untersuchungen vorgenommen werden (außer bei Carcinoma in situ):

- Klinische Untersuchung mit genauer Palpation der Brüste und der Axillae
- Mammographie beidseits in 2 Ebenen und Mammasonographie
- Bei zweifelhaftem Mammographie-Befund oder bei negativem Mammographie-Befund und suspektem Tastbefund sollte eine ergänzende Mammasonographie und eine Kernspin-Mammographie erfolgen, und zwar vor der Stanzbiopsie, da sich durch diesen Eingriff die Durchblutung verändern kann
- Abdomensonographie
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- Bei unklarem Befund eventuell Leber-CT/MRT und/oder Thorax-CT
- Skelettszintigramm mit röntgenologischer Kontrolle verdächtiger Skelettbezirke (unverzichtbar bei Knochenschmerzen)
- Tumormarker werden nur nach individueller Entscheidung bestimmt, sie sind prinzipiell für die Nachsorge nicht erforderlich.

Der Einsatz bildgebender Verfahren ist dem Flußdiagramm im Kapitel K. zu entnehmen. Bei der Entfernung von Mikrokalk sollte eine Präparatradiographie gemacht werden, um die Vollständigkeit des Eingriffs zu dokumentieren. Eine Schnellschnittdiagnostik ist entbehrlich.



D. Therapie des primären, lokoregionär begrenzten Mammakarzinoms

1. Therapie früher und seltener Formen des Mammakarzinoms

1.1 Die proliferierende Mastopathie

Die proliferierende Mastopathie mit leichten bis mittelgradigen Atypien wird in der Regel konservativ behandelt. Da das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, in dieser Patientengruppe um den Faktor 5 erhöht ist, werden Kontrolluntersuchungen in kurzen Abständen empfohlen: jährliche Mammographie und halbjährliche Mammasonographie.

1.2 Das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS, CLIS)

Das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS) wird in der Regel zufällig bei der histologischen Abklärung eines klinisch verdächtigen Befundes entdeckt. Bei dieser Veränderung handelt es sich nicht um den direkten Vorläufer eines invasiven Karzinoms. Vielmehr wird das CLIS als Marker für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms gesehen.

Weil das klinische Bild uncharakteristisch ist und die Erkrankung meist nur zufällig entdeckt wird, ist ihre Inzidenz unbekannt. In pathologisch-anatomischen Studien wird die Häufigkeit mit 1–2% angegeben. Mehr als 80% der Frauen befinden sich in der Prämenopause, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren.

Histologisch handelt es sich beim CLIS um eine Proliferation mit relativ gleichförmigen Zellen in den Lobuli und Auftreibung der Azini. Oft sind die terminalen Gänge mitbetroffen. Im Gegensatz zum DCIS sind die Zellen (wie auch die Zellkerne) klein und uniform. Diese Veränderungen sind häufig mit einem multizentrischen Auftreten (60–80%) vergesellschaftet. Weit weniger häufig ist eine Bilateralität zu beobachten (25–69%).

Aus vielen Studien mit sehr langer Nachbeobachtung (>20 Jahre) weiß man heute, dass 10–30% der Frauen mit CLIS später an einem invasiven Mammakarzinom erkranken. Das invasive Mammakarzinom tritt sowohl an der biopsierten Seite (5–20%) als auch an der kontralateralen Seite (10–25%) in einer ähnlichen Größenordnung auf. Daher wird das CLIS im Gegensatz zum DCIS nicht als Präkanzerose verstanden, sondern als Risikofaktor für ein Karzinom. Anders formuliert: Das relative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, ist bei einer CLIS-Patientin verglichen mit der Normalpopulation etwa 10fach erhöht.

Die wichtigste Konsequenz aus der Diagnose CLIS ist daher die regelmäßige klinische und mammographische Untersuchung der Mammæ. Ergänzt werden sollte diese Vorsorge durch die Mammasonographie und eventuell die Magnetresonanztomographie.



Therapie

In der EORTC-Konsensus-Konferenz (1989) wurde eine Therapie-Empfehlung für das CLIS festgelegt. Demnach soll sich an die einfache Biopsie ein lebenslanges Vorsorgeprogramm anschließen. Im Gegensatz zum DCIS ist kein tumorfreier Resektionsrand erforderlich. Eine weiterführende chirurgische Therapie (Mastektomie) nur einer Brust ist nicht angezeigt. Die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist anachronistisch. Ebenso wenig ist eine Spiegelbildbiopsie oder eine axilläre Lymphonodektomie ratsam.

Lässt sich die Brust schlecht medizinisch überwachen oder liegen zusätzliche Risikofaktoren vor, kann man sich zu weiteren chirurgischen Maßnahmen entschließen. In diesem Fall wäre die beidseitige Mastektomie, eventuell mit Rekonstruktion die Therapie der Wahl.

Inwieweit präventive Strategien einen Stellenwert bekommen, wird sich in Zukunft zeigen. Vorläufig sind lebenslange klinische und apparative Untersuchungen in jährlichen Abständen ausreichend.

1.3 Das duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Als Folge der verbesserten und intensivierten diagnostischen Maßnahmen, vor allem der Mammographie, sind in den letzten Jahren wesentlich mehr Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ entdeckt worden als früher. Obgleich die Ausbreitung der Tumorzellen innerhalb der Läsionen intraduktal voranschreitet, lehnt sich das chirurgische Management von DCIS-Läsionen an das für invasive Karzinome an. Dies bedeutet: Lokalisation und vollständige Entfernung des Primärherdes mit klaren Resektionsgrenzen (eindeutig tumorfreie Ränder > 10 mm). Die Brust zu erhalten ist dabei prinzipiell möglich und sollte angestrebt werden. Beim Fehlen einer invasiven Komponente kann durch eine zusätzliche axilläre Lymphonodektomie keine weitere prognostische Information gewonnen werden. Sie ist deshalb in der Regel nicht erforderlich.

Eine Strahlentherapie nach vollständigem Entfernen von DCIS-Läsionen mit Erhalt der Brust verringert statistisch signifikant das relative Risiko für weitere invasive Tumoren. Dieser Nutzen besteht für alle Subgruppen. In der Regel wird deshalb eine Nachbestrahlung empfohlen. Jedoch ist besonders bei Low-Risk-Patientinnen die Risikoreduktion gegen die Nebenwirkungen der Bestrahlung abzuwägen.

Neben der Klassifikation der In-situ-Karzinome nach Silverstein 1996 wird das Risiko des DCIS nach dem Van-Nuys-Index eingeteilt. Allerdings ist er von der Datenlage noch nicht ausreichend abgesichert. Zusätzlich kommt dem Alter eine prognostische Bedeutung zu. Besonders junge Patientinnen profitieren von einer Strahlentherapie.



Van-Nuys-DCIS-Index

| Punktzahl | Ausdehnung (mm) | Tumorfreier Resektionsrand (mm) | Malignitätsgrad |
|-----------|-----------------|---------------------------------|--|
| 1 | ≤ 15 | ≥ 10 | non high grade keine Nekrosen (Gruppe 1) |
| 2 | 16 – 40 | 1 – 9 | non high grade Nekrosen vorhanden (Gruppe 2) |
| 3 | > 40 | < 1 | high grade Nekrosen vorhanden oder nicht (Gruppe 3) |

Van-Nuys-Index

Rezidivfreiheit nach 8 Jahren

| Score | (N) | Exzision | Strahlentherapie | p-Wert | Therapievorschlag |
|-------|-----|----------|------------------|--------|----------------------------------|
| 3–4 | 101 | 97% | 100% | n.s. | Exzision |
| 5–6–7 | 209 | 68% | 85% | 0,017 | Exzision und Strahlentherapie |
| 8–9 | 23 | 0% | 36% | 0,026 | Ablatio |

Inwieweit die präventive Gabe von Tamoxifen Rezidiven und invasiven Tumoren vorbeugt, ist derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. Daher ist eine generelle Empfehlung für Tamoxifen nach den heutigen Erfahrungen noch nicht zu verantworten. Jedoch sollte diese Möglichkeit zur Verringerung des Risikos sowie zur Prophylaxe eines kontralateralen Mamma-Karzinoms mit der Patientin diskutiert werden.

Tamoxifen

1.4 Morbus Paget der Brust

Der Morbus Paget ist ein möglicher Hinweis auf ein Karzinom, das auch weiter von der Mamille entfernt liegen kann. Aus diesem Grund wird in der Regel die Ablatio mammae vorgenommen. Der Erhalt der Brust kann beim Morbus Paget bei kleinen subareolären Karzinomen und der Möglichkeit, sie im Gesunden zu entfernen, erwogen werden, wenn die Patientin dies wünscht. In diesem Fall bedarf es einer Nachbestrahlung. Ansonsten wird wie beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) verfahren.

1.5 Mammakarzinom während der Schwangerschaft

2,8% der Mammakarzinome treten während der Schwangerschaft auf. Aufgrund des dichten Drüsenparenchyms ist die Diagnose häufig erschwert, und die Karzinome werden erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt.



Dass die Schwangerschaft den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflusst, lässt sich nicht ausreichend belegen. Nach den derzeit vorliegenden Ergebnissen verbessert ein Schwangerschaftsabbruch die Überlebensrate jedenfalls nicht. Die Indikation zur Interruptio sollte nur im ersten Trimenon gestellt werden, wenn zweifelsfrei eine adjuvante zytostatische Therapie angezeigt und dadurch eine teratogene Wirkung zu erwarten ist.

1.6 Inflammatorisches Mammakarzinom

Nach einer Mastektomie mit oder ohne Strahlentherapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen weniger als 5%.

Um diese Rate zu erhöhen, wird empfohlen:

- präoperativ eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie
- bei Ansprechen Ablatio mammae und Lymphonodektomie
- Radiatio der Thoraxwand und der Lymphabflusswege
- anschließend eine adjuvante Chemotherapie und eine sequentielle Hormontherapie bei rezeptorpositiven Tumoren.

2. Primäre neoadjuvante Chemotherapie

Die präoperative medikamentöse Behandlung (neoadjuvante oder auch primäre Chemotherapie genannt) wird schon seit vielen Jahren beim inflammatorischen oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Mammakarzinom erfolgreich angewendet. Mehrere randomisierte Studien ergaben, dass die Prognose eines Mammakarzinoms durch eine neoadjuvante Chemotherapie in gleicher Weise verbessert werden kann wie durch eine „klassische“ adjuvante Therapie. Deshalb werden zunehmend auch kleine, gut resezierbare Primärtumoren neoadjuvant behandelt.

Vorteile der neoadjuvanten Therapie sind: Sie ermöglicht eine erhöhte Rate brusterhaltender Therapien bei größeren Tumoren der Mamma, und vor allem lässt sich damit im Gegensatz zur adjuvanten Therapie die Wirksamkeit eines Medikaments direkt überprüfen. Es hat sich herausgestellt, dass das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ein wichtiger Prognosefaktor darstellt. Da Patientinnen mit pathologisch kompletter Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie signifikant länger überlebten, kann die pathologisch komplette Remission als Surrogatmarker für das Langzeit-Überleben angesehen werden.

Zusätzlich kann man dank der neoadjuvanten Behandlung Einblick gewinnen in die molekularbiologischen Prozesse, die beim Ansprechen eines Tumors auf eine Chemotherapie oder bei einer Tumorresistenz ablaufen. Dazu werden im Biopsiematerial vor und nach der Therapie molekularbiologische Faktoren bestimmt. Deren Expression und Veränderungen können dann mit den klinisch und pathologisch beobachteten Veränderungen des Tumors während der jeweiligen Therapie verglichen werden.

Die primäre oder neoadjuvante Chemotherapie ist allerdings in ihrem erweiterten Indikationsspektrum noch keine Standardtherapie und sollte daher unter Studienbedingungen erfolgen.



3. Operative Therapie des Mammakarzinoms

Mit der Operation wird eine lokoregionäre Sanierung des Mammakarzinoms angestrebt. Heute kommen individualisierte Verfahren zur Anwendung. Das Ausmaß der notwendigen Radikalität hängt ab vom klinischen und histopathologischen Befund sowie den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren und dem Wunsch der Patientin.

Prinzipiell stehen drei operative Strategien zur Verfügung:

1. Die brusterhaltende Therapie (BET) mit Axilladissektion. Standard sind die Wide-Exzision bis zur Quadrantenresektion, eventuell onkoplastische Zusatzeingriffe, Axilladissektion.
2. Modifiziert radikale Mastektomie (MRM), Axilladissektion
3. Modifiziert radikale Mastektomie mit simultaner (oder sekundärer) Brustrekonstruktion und Axilladissektion

3.1 Brusterhaltendes Behandlungskonzept

Das brusterhaltende Behandlungskonzept stellt für viele Frauen eine Option dar, die die psychische Belastung, die Angst vor einem verstümmelnden Eingriff und die nachhaltige Störung der Körperintegrität vermindern kann. Bei der Therapieplanung sollte der behandelnde Arzt mit der Patientin möglichst umfassend die lokale Tumorkontrolle, die Heilungschancen insgesamt sowie die zu erzielenden ästhetischen und funktionellen Ergebnisse erörtern.

Um die Patientin kompetent beraten und behandeln zu können, sollte der Operateur eng mit Radiologen und Pathologen zusammenarbeiten und die Standards onkoplastischer Operationstechniken beherrschen. Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms ist unter diesen Vorbedingungen bei 60–70% der Patientinnen möglich.

Die brusterhaltende Chirurgie einschließlich einer adjuvanten Strahlentherapie der erhaltenen Brust ist die Behandlung der Wahl für unifokale, invasive Mamma-Karzinome, die mit eindeutig tumorfreiem Randsaum exzidiert werden können.

Kontraindikationen zur brusterhaltenden Therapie:

- Inkomplette Tumorexstirpation, trotz Nachresektion
- Multizentrische Karzinome
- Zeichen des inflammatorischen Mammakarzinoms

Relative Kontraindikationen zur brusterhaltenden Therapie:

- Ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa
- Multifokale Herde mit ausgedehnter intraduktaler Komponente
- Retromamilläre Tumorlokalisation
- Zentraler Sitz

Bei der Schnittführung (Areolarrandschnitt, periareoläre Schnittführung, inframamäre Inzision, radiäre Inzision) sollten die weitere Operationsplanung einschließlich onkoplastischer Zusatzmaßnahmen und die ästhetischen Wünsche der

Therapie der Wahl

Kontraindikationen



Präparatmarkierung

Patientin berücksichtigt werden. Bei ausgedehnten Hautexzisionen über dem Tumor ist die notwendige Reduktion des Hautmantels zur Form- und Konturwiederherstellung einzuplanen.

Bei der Exzision suspekter Herdbefunde sind schon primär freie Resektionsränder anzustreben (Wide-Exzision).

Für die Strahlentherapie sollte eventuell schon bei der Stanzbiopsie der Tumorsitz markiert werden (Photo oder Clip).

Vom Operateur ist eine eindeutige dreidimensionale Markierung der Präparate mit Angabe der Seitenlokalisierung und der Lokalisation innerhalb der Mamma zu fordern. Sehr gut hat sich in der Routine eine Markierung des Mammaresektates mit drei Fäden bewährt: langer Faden = kaudal; mittellanger Faden = kranial; kurzer Faden = ventral.

Eine weitere gängige, aber aufwendige Methode ist die Markierung der Präparatoberflächen mit verschiedenfarbiger Tusche. Bei Nachexzisionen ist neben einer eventuell erforderlichen räumlichen Markierung insbesondere die an die Resektionshöhle grenzende Oberfläche zu kennzeichnen.

Kollegen mit der Kompetenz für plastisch-ästhetische Chirurgie sind in die Operationsplanung mit einzubeziehen.

3.2 Modifiziert radikale Mastektomie

Die modifiziert radikale Mastektomie gilt als Standardoperation, wenn die Voraussetzungen für einen Erhalt der Brust nicht gegeben sind.

Operationsverfahren

Entfernung der gesamten Brustdrüsen einschließlich der Pektoralisfaszie sowie der axillären Lymphknoten.

Vorgehen

Quere spindelförmige Umschneidung der Brust unter Mitresektion des Hautareals über dem Tumor. Die Dicke der Haut-Fettlappen wird bestimmt durch die Größe des Drüsenkörpers und das Ausmaß der subkutanen Fettschicht.

3.3 Ablatio simplex

Vollständige Entfernung der Brustdrüse unter Belassung beider Pektoralismuskeln, Verzicht auf Entfernung der axillären Lymphknoten.

Indikationen

- Nicht invasive duktales Karzinome. Voraussetzung ist, dass es wegen der ausgedehnten Veränderungen nicht möglich ist, die Brust zu erhalten, und kein Verdacht auf axilläre Lymphknotenmetastasen besteht.
- Lokales Rezidiv nach brusterhaltender Operation mit axillärer Lymphonodektomie. In Einzelfällen ist nach entsprechender Aufklärung der Patientin bei guter



Aussicht auf eine ausreichende lokale Kontrolle ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen möglich.

- Bei fortgeschrittenem Karzinom und Fernmetastasen zur lokalen Tumorkontrolle. Falls überhaupt eine Operation erwogen wird, dürfen axilläre Lymphknoten nicht klinisch bedeutsam befallen sein.
- Klinisch eingeschränkte Operabilität wegen höheren Alters oder Multimorbidität
- Prophylaktische Mastektomie der kontralateralen Brust bei Patientinnen mit hohem Risiko einer bilateralen Karzinomentstehung

3.4 Axilläre Lymphonodektomie

Entnommen werden in der Regel die axillären Lymphknoten des Level I und II. Wegen deren prognostischen Aussagekraft ist dies nach wie vor ein wesentlicher Bestandteil der operativen Therapie. Eine exakte und aussagekräftige pathologische Klassifikation erfordert die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten. Level I sollte komplett entfernt werden. Sind die Lymphknoten in der unteren und mittleren Axilla karzinomatös befallen, ist es gerechtfertigt, auch die apikalen Lymphknoten (Level III) zu entfernen.

Stellt sich postoperativ heraus, dass weniger als 10 Lymphknoten entnommen wurden, ist – wenn möglich – eine Nachresektion der Axilla vorzunehmen.

Wegen der Nebenwirkungen und möglichen Spätfolgen, die mit der axillären Lymphonodektomie verbunden sind, gewinnt die Einschränkung der Radikalität zunehmend an Bedeutung. Die endoskopische Lymphonodektomie und die Sentinel-Lymphknotenentfernung sind derzeit Gegenstand klinischer Studien der AGO und gewinnen zunehmend an Bedeutung. Ihre Anwendung außerhalb von Studien setzt eine umfassende Aufklärung der Patientin über die gesamte Problematik mit entsprechender Dokumentation voraus.

Die Axilladissektion sollte, wenn immer möglich, über einen getrennten Schnitt (in der Regel Level I und II) erfolgen.

Inwieweit bei medialem Tumorsitz und retrosternal liegenden Sentinel-Lymphknoten die operative Entfernung oder nur die Strahlentherapie erfolgen soll, ist bisher nicht geklärt. Diese Patientinnen sollten an laufenden Studien teilnehmen.

3.5 Vorgehen bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren

Bei großen Tumoren (T3 oder T4, Zeichen von ausgeprägtem Hautödem, Hautulzerationen, Fixierung des Tumors an der Thoraxwand) wird versucht, durch Chemotherapie und/oder Strahlentherapie eine Tumorverkleinerung zu erreichen, um dann eventuell zu einem späteren Zeitpunkt eine Operation anzuschließen.

3.6 Rekonstruktionsmöglichkeiten der Mamma nach Karzinomresektion

Eine sofortige Rekonstruktion sollte in bestimmten Fällen erwogen und angeboten werden. Die Wahl des operativen Verfahrens zur Brustrekonstruktion muß zusammen mit der Patientin unter Berücksichtigung von Vor- und Nachteilen der ver-

Endoskopische
Lymphonodektomie,
Sentinel-Lymph-
knotenentfernung



schiedenen Methoden erfolgen. Man unterscheidet zwischen der Rekonstruktion bei der subtotalen oder mammaerhaltenden Resektion (zum Beispiel mit lokalen Lappenplastiken) und der Rekonstruktion nach Ablatio.

Rekonstruktion mit heterologen Implantaten

Die Einlage der Prothese kann entweder präpektoral oder subpektoral erfolgen. Es werden unterschiedliche Arten von Prothesen angeboten: gelgefüllt, mit physiologischer Kochsalzlösung auffüllbar, ein- oder doppellumig, mit glatter oder aufgerauhter Oberfläche, mit Variationen in Form und Profil.

präpektoral: Voraussetzung für eine spannungsfreie Hautadaptation ist ein ausreichendes Verhältnis von Haut- zu Subkutanmantel. Mögliche Komplikationen bei einem zu dünnen Hautmantel sind Wundheilungsstörungen und die Prothesenperforation.

subpektoral: Bei einem zu straffen und wenig ausreichenden Hautmantel lässt sich durch Einlage eines temporären oder permanenten Expander eine Dehnung des Hautmantels bis zur gewünschten Größe erreichen.

In einer Studie von Noone et al. war die Lokalrezidivrate nach Rekonstruktion mit 5,2% in 6,4 Jahren Nachbeobachtung nicht erhöht, und bei 14 von 16 Lokalrezidiven waren die Haut oder das subkutane Fettgewebe betroffen. Die systemische adjuvante Nachbehandlung wurde durch die Rekonstruktion nicht verzögert.

Rekonstruktion mit autologem Gewebe

Autologes Gewebe als muskulokutane oder Haut-subkutane Lappenplastik bietet eine bessere Formgebung und Flexibilität als ein heterologes Implantat. Als Nachteile können der muskuläre Defekt in der Heberegion und das Nekroserisiko im Transplantat gelten.

- Die gestielte Latissimus-dorsi-Lappenplastik hat eine Erfolgsrate von 97% und verursacht kaum Funktionseinschränkungen des Armes. Mit einer Serombildung in der Heberegion muß bei etwa 25% der Frauen gerechnet werden. Sie eignet sich vor allem zur Deckung eines ausgedehnten Hautdefektes, zur Rekonstruktion in Kombination mit einem Implantat und zur myokutanen Konturierung der Inframammärfalte.
- Die transversale Rectus-Abdominis-Lappenplastik kann als doppelt- oder einseitig gestielter TRAM zur einseitigen Rekonstruktion, als Split-TRAM zum beidseitigen Aufbau und als freier Lappen durchgeführt werden. Vorteilhaft sind die günstigen Volumenverhältnisse, die natürliche Form und die gleichzeitige Abdominoplastik, jedoch mit dem Risiko einer Hernienbildung. Dies ist bei der freien Lappenplastik geringer, dabei ist aber bei 5% der Patientinnen mit einer Lappennekrose zu rechnen.
- Der DIEP(inferior epigastric perforator)-Flap liefert das für die Rekonstruktion benötigte Haut- und Fettgewebe unter Schonung des Rektusmuskels und der Rektusscheide. Dadurch ist sowohl das Risiko der Hernienbildung als auch das der



Bauchwandasymmetrie viel geringer als beim TRAM-Flap. Selten kann eine Vorwölbung (bulging) des Abdomens auftreten. Das Anschließen eines sensibel innervierten Flap zeigt eine qualitative und quantitative Steigerung der Sensibilität nach Brustrekonstruktion (Blondeel et al. 1999).

Kombination von Implantat und autologer Lappenplastik

Korrektur der kontralateralen Brust

Bei ausgeprägter Form- oder Volumendifferenz sollten Möglichkeiten der Konturanpassung mit der Patientin besprochen werden.

4. Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Strahlentherapie erfolgt mit Photonen und Elektronen bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Die Strahlenbelastung der Herzvorderwand sollte 40 Gy nicht überschreiten. Ist adjuvant allein eine Strahlentherapie vorgesehen, so sollte diese innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation beginnen. Serome sind vor der Strahlentherapie abzupunktieren.

Vor Beginn der Bestrahlung wird, besonders bei Vorliegen von Mikrokalk, eine erneute Mammographie der brusterhaltend operierten Mamma empfohlen.

Zur Planung der Bestrahlung sollte sich die Patientin so bald wie möglich nach der Operation vorstellen.

Chemo- und Strahlentherapie sind zeitlich miteinander abzustimmen. In der Regel werden sie nicht parallel verabreicht, sondern die Radiatio erfolgt nach Abschluss der Chemotherapie. Bei einer adjuvanten CMF-Therapie kann sie auch im Sandwichverfahren nach drei von sechs Zyklen eingeschaltet werden.

4.1 Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Bei allen brusterhaltenden Operationen ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert.

Der Tumor muß sicher im Gesunden entfernt sein, sonst ist eine Nachresektion erforderlich.

Die Strahlentherapie erfolgt über tangenziale Gegenfelder mit 5 mal 1,8 bis 2,0 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 50,4/50 Gy.

Eine zusätzliche Aufsättigung erfolgt in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund des Operationspräparates sowie vom Alter der Patientin.

- Alle Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr erhalten eine Aufsättigung um 16 Gy.
- Patientinnen bis zum 70. Lebensjahr erhalten eine Aufsättigung, falls der tumorfreie Resektionsrand weniger als 0,5 cm beträgt.
- Patientinnen über 70 Jahre profitieren von einer Aufsättigung in der Regel nicht. Sie ist nur indiziert bei R1-Resektionen, denen atypischerweise keine Nachresektion folgt.

Die Aufsättigung kann mit Photonen, Elektronen oder interstitiellem Afterloading-Boost erfolgen.



4.2 Adjuvante Strahlentherapie der Thoraxwand nach modifiziert radikaler Mastektomie

Nach Mastektomie ist eine Nachbestrahlung der Thoraxwand nicht prinzipiell indiziert. Eine adjuvante Bestrahlung ist dann angezeigt, wenn trotz radikaler Operation ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bleibt.

Es bestehen folgende Indikationen zur Bestrahlung der Thoraxwand:

- Tumorstadium T3 und T4 unabhängig vom Lymphknotenbefall
- Makroskopisch verbliebener Tumorrest
- R1-Resektion oder minimaler tumorfreier Resektionsrand kleiner als 0,5 cm.
- Befall von mehr als 3 axillären Lymphknoten
- Subkutane Mastektomie
- Inflammatorisches Mammakarzinom

4.3 Adjuvante Strahlentherapie der regionären Lymphknoten

Axilläre Lymphknoten

Eine adjuvante Bestrahlung der Axilla erfolgt nur in Ausnahmefällen. Das sind: inadäquat (<10 LK oder randbildender Tumor) oder nicht operierte Axilla, besonders bei ausgedehntem axillärem Befall, Kapseldurchbruch der befallenen Lymphknoten, ausgedehnte Lymphangiosis des axillären Fettgewebes.

Supra- und infraklavikuläre Lymphknoten

Bei ausgedehntem Befall in Level I und Level II (mehr als 3 befallene Lymphknoten) sowie bei Befall in Level III wird die adjuvante Bestrahlung empfohlen.

Nach Mastektomie wegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms ist die Lymphabflussbestrahlung indiziert.

Parasternale Lymphknoten

Eine adjuvante Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten wird empfohlen bei medialem oder zentralem Tumorsitz und gleichzeitig bestehendem axillärem Befall. Bei medialem Tumorsitz auch ohne axillären Lymphknotenbefall ist die Strahlentherapie indiziert, wenn Risikofaktoren vorliegen, zum Beispiel pT3 oder pT4 und/oder G3 und/oder ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa.

Nach Mastektomie wegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms ist die Lymphabflussbestrahlung indiziert.

Bei hohem kardialen Risiko, zum Beispiel bei koronarer Herzerkrankung, Herzmuskelschwäche, Chemotherapie mit kardiotoxischen Substanzen oder fortgeschrittenem Alter, sollte eine Parasternalbestrahlung nur erfolgen, wenn eine Herzschonung sichergestellt werden kann (3D-Planung).



5. Adjuvante Chemo- und Hormontherapie

5.1 Grundsätze der systemischen Therapie

Die adjuvante medikamentöse Behandlung erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der Internationalen Konsensus-Konferenz in St. Gallen vom Februar 2003 und der Konferenz der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) in Gravenbruch vom 23./24.5.2002.

Die adjuvante Behandlung sollte sofort nach Abschluß der Wundheilung, spätestens jedoch innerhalb von 4 Wochen nach der Operation beginnen.

Nodal-negative Patientinnen (≥ 10 Lymphknoten untersucht)

Bei diesen Patientinnen wird eine risikoadaptierte adjuvante Chemo- oder Hormontherapie durchgeführt.

Tumoren, die kleiner als 2 cm, im Stadium G1 und rezeptorpositiv sind, gehören zur Gruppe der Low-Risk-Tumoren. Lediglich bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit, auf eine adjuvante Therapie zu verzichten. Es sollte jedoch auch mit dieser Gruppe die adjuvante Behandlung mit Tamoxifen diskutiert werden. Die Einteilung in „any other risk“ bedeutet, dass bei momentaner Studienlage eine adjuvante Therapie notwendig ist. Bei Patientinnen in der Prämenopause mit hormonempfindlichen Tumoren ist dabei immer noch die Chemotherapie in Kombination mit der Hormontherapie Standard. Allerdings sind Studien zufolge bei positivem Rezeptorstatus auch die Ergebnisse mit GnRH-Analoga vielversprechend.

Einteilung in Risikogruppen (St. Gallen 2003)

| Minimales Risiko (alle Faktoren obligatorisch): | Jedes andere Risiko: |
|--|---------------------------|
| Tumordurchmesser < 2 cm! G1 Hormonempfindlich Alter >35 Jahre | Alle anderen Patientinnen |

Empfehlungen für nodal-negative Patientinnen (St. Gallen 2003)

| | Rezeptor-positiv | | Rezeptor-negativ | |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|-------------|
| | prä | post | prä | post |
| Minimales Risiko | Tam oder nichts | Tam* oder nichts | keine Daten | keine Daten |
| jedes andere Risiko | Ov. Suppr. + Tam/ CT** + Tam | Tam* oder CT** + Tam* | CT** | CT** |

* Anastrozol bei Tamoxifenkontraindikation (entsprechend Zulassung)

** Anthrazyklinhaltig

St. Gallen 2003



Empfehlungen für nodal-positive Patientinnen (St. Gallen 2003)

| | Rezeptor-positiv | | Rezeptor-negativ | |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|------|
| Menopause | prä | post | prä | post |
| Erhöhtes Risiko | Ov. Suppr. + Tam/ CT** + Tam | Tam* oder CT** + Tam* | CT** | CT** |

* Anastrozol bei Tamoxifenkontraindikation (entsprechend Zulassung)

** Anthrazyklinhaltig

Die adjuvante Chemotherapie umfasst im allgemeinen eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie (zum Beispiel vier bis sechs Zyklen AC, EC, FAC, FEC). Eine Alternative bleibt das klassische CMF-Protokoll bei Patientinnen mit erhöhtem Anthrazyklin-bedingtem Risiko der Kardiotoxizität sowie bei Patientinnen mit geringem Risiko (zum Beispiel nodal-negativ, rezeptor-positiv, Postmenopause). Es gibt Hinweise, dass CMF bei HER2-neu überexprimierenden Tumoren nicht wirksam ist. Für nodal-positive High-Risk-Patientinnen (> LK 4 und hormonrezeptornegativ) sollten – möglichst in Studien – aggressivere Schemata gewählt werden, die auf jeden Fall ein Anthrazyklin enthalten (zum Beispiel FAC, FEC oder AC gefolgt von Taxan).

Für die Bedeutung der Taxane in der adjuvanten Therapie liegen widersprüchliche Ergebnisse zweier randomisierter Studien (CALBG 9344 und NSABP-B28) vor. In beiden Studien wurden bei nodal-positiven Patientinnen 4 Zyklen AC mit einer längeren Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel verglichen. Die Zwischenauswertung ergab jeweils ein verbessertes krankheitsfreies Überleben durch die zusätzlichen 4 Zyklen Paclitaxel, allerdings nur bei den rezeptornegativen Patientinnen. Bei den rezeptorpositiven Patientinnen waren bisher keine signifikanten Unterschiede zu bemerken (Norton, ASCO 2002).

Adjuvant sollten Taxane deshalb bevorzugt in Studien angewandt werden, weil ihre Wirksamkeit bei dieser Indikation noch nicht eindeutig geklärt ist. Außerhalb von Studien kann ihr Einsatz nach den aktuellen Richtlinien von St. Gallen 2003 auch in einer High-Risk-Situation (mehr als 4 befallene Lymphknoten, rezeptornegativ) erwogen werden.

Da es bei der Behandlung des Mammakarzinoms noch viele ungeklärte Fragen gibt, sollte unbedingt angestrebt werden, Patientinnen innerhalb von zertifizierten Studienprotokollen zu behandeln.

Ansprechpartner zur adjuvanten Therapie stehen in den nationalen und zum Teil international vernetzten Studiengruppen zur Verfügung. Stellvertretend seien hier die Studiengruppe Mamma-Karzinom AGO, GABG, ASG, WSG zu nennen.

Informationen über die Studienzentrale der Universitätsfrauenklinik: Priv. Doz. Dr. J. Huober, Frau Füger, Frau Herter, Tel. 07071/29-80776
(E-Mail: ufk.studienzentrale@med.uni-tuebingen.de)

Ansprechpartner



5.2 Antihormonelle Therapie

Tamoxifen

Empfohlen wird die Einnahme von 20 mg/Tag über 5 Jahre.

Alle Patientinnen sollten vor Therapiebeginn ophthalmologisch untersucht werden. Bei mehrjähriger Tamoxifen-Therapie sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da das Risiko, an einem Korpuskarzinom zu erkranken, leicht erhöht ist. Auch gibt es Hinweise, dass die Rezidivrate bei einer Dauertherapie von mehr als 5 Jahren wegen des östrogenähnlichen Effekts von Tamoxifen erhöht ist. Die Tamoxifenbehandlung sollte deshalb nach dieser Zeit beendet werden. Eine regelmäßige medizinische Kontrolle ist erforderlich.

Bei einer von der SWOG (South West Oncology Group) 1988 initiierten Phase-3-Studie wurden nodal positive postmenopausale rezeptornegative Patientinnen entweder zu einer 5-jährigen Tamoxifentherapie oder zu 6 Zyklen CAF (Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-FU) und einer 5-jährigen Tamoxifentherapie randomisiert. Bei den mit Chemotherapie und Tamoxifen behandelten Patientinnen erfolgte eine Zweitrandomisierung, wobei Tamoxifen entweder zeitgleich mit der Chemotherapie oder erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen wurde. Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte sich das beste rezidivfreie und Gesamtüberleben nach der Kombination aus CAF und Tamoxifen, wenn Tamoxifen nach Beendigung der Chemotherapie begonnen wurde. Die gleichzeitige Gabe von Tamoxifen und CAF reduzierte die Effektivität der Chemotherapie um ca. 50%.

Bei einer parallel verlaufenden Chemotherapie mit Cyclophosphamid- oder Ifosfamid-haltigen Protokollen könnte Tamoxifen die Aktivierung von Cyclophosphamid und Ifosfamid in der Leber vermindern. Die Tamoxifenbehandlung sollte deshalb erst nach Abschluß der Chemotherapie beginnen, nicht gleichzeitig erfolgen.

GnRH-Analoga

Zumeist wird eine GnRH-Analogatherapie in der Prämenopause über 2 Jahre durchgeführt, wobei sich die Dauer dieser Therapie an einer internationalen Studie orientiert, bei der 2 Jahre GnRH-Therapie und 6 Zyklen CMF gleichwertig waren. Teilweise werden jedoch hormonablativ Therapien bis zu 5 Jahren durchgeführt.

Chemotherapie-Protokolle siehe Kapitel J.1



E. Nachsorge

Bisher liess sich nicht nachweisen, dass die frühzeitige Behandlung einer asymptomatischen okkulten Metastasierung die Prognose verbessern kann. Deshalb sollte man sich daran orientieren, ob eine erneute Tumormanifestation bei frühzeitiger Diagnose eine bessere Prognose hat oder ob eine frühzeitige Behandlung die Lebensqualität der Patientin erhält oder verbessert (Skelettmetastasen, Tumorschmerzen). Die Nachsorge sollte sich auf häufige Tumormanifestationen beschränken, die zu ihrer Diagnostik erforderlichen Untersuchungen sollen spezifisch, sensitiv, preiswert und für die Patientinnen erträglich sein.

Die Nachsorge sollte sich auf zwei Schwerpunkte beschränken: auf eine gründliche Anamnese und einen sorgfältig erhobenen klinischen Befund. Bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen sind nur zur Abklärung unklarer Befunde oder bei hinreichendem Verdacht auf ein Tumorrezidiv einzusetzen. Die Bestimmung der Tumormarker ist bei asymptomatischen Patientinnen, die sich nach Abschluß der Primärbehandlung in einer Vollremission befinden, nicht indiziert.

Die Patientinnen sollten alle 3 Monate, nach 3-jähriger Rezidivfreiheit alle 6 Monate untersucht werden. Ab dem 6. rezidivfreien Jahr sollte alle 12 Monate eine Nachsorge-Untersuchung erfolgen.

Bei Patientinnen, die adjuvant mit Tamoxifen behandelt werden, sollte die Uterusschleimhaut regelmäßig sonographisch untersucht werden.

Unabdingbarer Bestandteil der Nachsorge bleibt die Mammographie, ergänzt durch die Mammasonographie. Sind die Befunde unklar oder postoperativ nur eingeschränkt zu beurteilen, ist zusätzlich eine Kernspinnmammographie angezeigt. Bei Zweitmanifestationen ist grundsätzlich eine erneute kurative Therapie möglich. Diese Untersuchungen sollten zweimal pro Jahr an der operierten und einmal pro Jahr an der kontralateralen Mamma durchgeführt werden, und zwar erstmals 6 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie.



F. Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom

Da das Mammakarzinom zu den hormonabhängigen Tumoren gehört, sollte zunächst versucht werden, klimakterische Beschwerden ohne hormonelle Substitution zu bessern. Helfen andere Massnahmen nicht und sind die Symptome klinisch sehr ausgeprägt oder subjektiv besonders quälend, kann eine hormonelle Substitution nach den unten angeführten Richtlinien erfolgen. Die Patientin muß dabei über Nutzen und Risiken der Hormonbehandlung orientiert sein und sollte vor Beginn eine Einverständniserklärung abgeben.

Symptomatische Maßnahmen

Physikalische Therapie, Homöopathika, Phytotherapeutika usw.

Medikamentöse, nicht hormonelle Maßnahmen

Clonidin, Methyldopa, auch in Kombination mit Psychopharmaka oder Barbituraten (cave Abhängigkeit!)

Hormonsubstitution nach Mammakarzinom

Zur Hormonersatztherapie (HRT) nach Brustkrebs liegen mindestens 15 Beobachtungsstudien vor, aber nur eine - kürzlich publizierte - randomisierte Studie (Vassilopoulou-Sellin, 2002). In den Studien, in denen die behandelten Personen mit Kontrollen verglichen wurden, fand sich keine erhöhte Rezidivrate durch HRT. Trotzdem weisen alle Autoren ausdrücklich auf den Pilotcharakter ihrer Studien hin. Bei einer deutschen Studie (Beckmann et al., 1998) ereigneten sich im Beobachtungszeitraum unter HRT nach Brustkrebs weniger Todesfälle als in der detailliert beschriebenen und gut vergleichbaren Kontrollgruppe (6% vs. 13%). Dennoch müssen solche Behandlungen nach Ansicht der Wissenschaftler Einzelfälle bleiben. Man sollte, wenn immer möglich, von einer HRT bei rezeptorpositiven Tumoren absehen und möglichst eine alternative Behandlung anstreben. Freilich wurden die ursprünglichen Empfehlungen mehrerer Fachgesellschaften aus dem Jahre 1989 mit Einteilung nach Rezeptor- und Nodularstatus mit dem Konsensus von 1998 aufgegeben (Braendle, 1998). Nach diesen neueren Empfehlungen wird eine HRT nach zwei Jahren ohne Rezidiv nicht mehr grundsätzlich als kontraindiziert angesehen, jedoch wie in der früheren Empfehlung möglichst mit Beschränkung auf rezeptornegative Tumoren. Eine HRT nach Mammakarzinom wird man besonders in der palliativen Situation erwägen, und zwar bei Frauen mit sehr geringer Lebenserwartung und starkem Leidensdruck wegen der klimakterischen Beschwerden.

Da die Proliferation von Brustkrebszellen im Experiment dosisabhängig ist und es auch eine Reihe von Hinweisen auf eine Dosisabhängigkeit des Brustkrebsrisikos gibt, sollte die Dosierung so gering wie möglich und die Behandlung so kurz wie nötig sein.



G. Behandlung des Lokalrezidivs

Wenn immer möglich, ist eine komplette Resektion des Lokalrezidivs anzustreben. Gegebenenfalls muß der entstehende Hautdefekt plastisch gedeckt werden.

Eine Nachbestrahlung wird prinzipiell empfohlen, sofern noch keine Bestrahlung erfolgt ist. Liegt eine Strahlentherapie mehr als ein Jahr zurück, kann im Einzelfall eine erneute Bestrahlung erwogen werden. Über eine Kombination mit Chemotherapie und/oder Hyperthermie muss individuell entschieden werden.

Tritt das Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie auf, wird in der Regel die Ablatio empfohlen.

H. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Das metastasierte Mammakarzinom ist meist nicht heilbar, so dass die Therapie in erster Linie als palliativ anzusehen ist. Dabei ist es das vorrangige Behandlungsziel, eine gute Lebensqualität zu erreichen sowie tumorbedingte Beschwerden zu verhindern oder wenigstens zu lindern. Sekundäre Ziele sind die Remission und die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls sowie des Gesamtüberlebens. Immer sollte man die Therapie dem Allgemeinzustand der Patientin anpassen und den Nutzen der Toxizität gegenüber stellen.

Wie bei der adjuvanten Therapie, so sind auch beim metastasierten Mammakarzinom die Hormon- oder Chemotherapie entscheidend. Bei HER2/neu-überexprimierenden Mammakarzinomen kommt zudem der monoklonale Antikörper Trastuzumab zum Einsatz (siehe unten). Diese Immuntherapie ist jedoch nur indiziert bei eindeutiger Überexpression des HER2/neu-Proteins im Tumor, wie sie durch Immunhistochemie (3+) mit dem Hercept-Test® oder durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden kann.

Neben der medikamentösen Therapie sind die Strahlentherapie und die Chirurgie als Palliativmaßnahmen von großer Bedeutung. Damit lassen sich die Symptome so gut wie möglich kontrollieren und Komplikationen verhindern, zudem kann die Patientin annähernd normale Lebensgewohnheiten beibehalten.

Für die Therapie sind das Ausmaß und die Lokalisation der Metastasen zu berücksichtigen, ebenso Alter und Menopausenstatus der Patientin, ferner Rezeptorstatus, Allgemeinzustand und krankheitsfreies Intervall. So stellt beispielsweise für asymptomatische Frauen mit geringer Tumorausdehnung und rezeptorpositivem Tumor (günstige Prognose) die Hormontherapie die Therapie der Wahl dar. Bei rezeptornegativen Patientinnen mit viszeralen Metastasen (ungünstige Prognose) dagegen ist eine Chemotherapie indiziert.

Prognosekriterien



1. Hormontherapie

Für die Hormontherapie stehen mehrere Alternativen zur Verfügung, insbesondere GnRH-Analoga, Antiöstrogene und Aromatasehemmer (siehe unten). Die Ansprechrate auf eine primäre Hormontherapie mit Antiöstrogenen, Aromatasehemmern und GnRH-Analoga liegt im metastasierten Stadium insgesamt zwischen 20 und 40%, in der Second-line-Therapie zwischen 10 und 20%. Bis zu 60% der hormonrezeptorpositiven Tumoren sprechen auf eine antihormonelle Therapie an. Wichtig ist die Tatsache, dass Patientinnen, bei denen die primäre Hormontherapie wirksam ist, häufig auch von einer zweiten oder dritten sequentiellen Hormontherapie profitieren. Bei ihnen lässt sich damit ohne wesentliche Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum eine gute Lebensqualität erzielen. Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren haben keinen Nutzen von einer Hormontherapie.

Neuere Daten belegen, dass der primäre Einsatz von Aromatasehemmern anstelle von Tamoxifen die Therapieergebnisse beim fortgeschrittenen Mammakarzinom verbessert. Daher stellen Aromatasehemmer bei rezeptorpositiven Patientinnen in der Postmenopause inzwischen das Mittel der Wahl dar. Gestagene werden heute nur noch selten in der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingesetzt. Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen in der Prämenopause ist die Therapie mit einem GnRH-Analogen und Tamoxifen die Methode der Wahl.

| | Prämenopause | Postmenopause |
|-------------|--------------------------------|-----------------|
| First-line | GnRH-Analoga + Antiöstrogene | Aromatasehemmer |
| Second-line | GnRH-Analoga + Aromatasehemmer | Antiöstrogene |
| Third-line | Gestagene | Gestagene |

2. Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie wird dann eingesetzt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Initiale Metastasierung, tumorbedingte Beschwerden, lebensbedrohliche Erkrankung, rasche Tumorkontrolle erforderlich
- Hormonrezeptornegativ (primäre Chemotherapie)
- Versagen der Hormontherapie (sekundäre Chemotherapie).

Anthrazyklin-basierte Kombinations-Chemotherapien, FAC (5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) oder EC (Epirubicin, Cyclophosphamid), insbesondere aber auch die Kombination mit Taxanen, weisen die höchsten Remissionsraten auf. Neben den etablierten Chemotherapie-Protokollen sind „neuere“ Zytostatika oder Zytostatika-Kombinationen von Bedeutung. Besonders die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, das Vinca-Alkaloid Vinorelbin, der Antimetabolit Gemcitabin oder das orale Fluorpyrimidin Capecitabin brachten vielversprechende Resultate mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum. Eine weitere wirksame Substanz in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stellt das Bendamustin dar. Darüber hinaus ist bei HER2/neu-überexprimierenden Tumoren der humanisierte monoklonale



Günstige
Prognose

Ungünstige
Prognose

Antikörper Trastuzumab (Herceptin) als Monotherapeutikum oder in Kombination mit einer Taxan-haltigen Chemotherapie für das metastasierte Mammakarzinoms zugelassen (siehe unten).

Bei Patientinnen mit günstiger Prognose wird eine Chemotherapie – weil sie palliativ wirkt und die Lebensqualität verbessert – möglichst als Monotherapie eingesetzt (Beispiele für Therapie-Protokolle siehe Anhang).

Patientinnen mit ungünstiger Prognose erhalten in der Regel unabhängig vom Rezeptorstatus eine Chemotherapie. Mit der Kombination von Anthrazyklinen und Docetaxel oder Paclitaxel können in der Primärtherapie des metastasierten Mammakarzinoms im Vergleich zu Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid (zum Beispiel AC oder EC) signifikant höhere Ansprechraten erzielt werden: Sie liegen über 50%. Eine Metaanalyse von Fossati hat ergeben, dass durch Kombinationstherapien im Vergleich zu Monotherapien höhere Ansprechraten, jedoch allenfalls moderate Überlebensvorteile zu erwarten sind (Ansprechen Poly- versus Monotherapie: 48% versus 32%; 9% Überlebensvorteil nach 1 Jahr, nach 2 Jahren 5%, nach 5 Jahren 3%). Eine große Studie mit 739 Patientinnen von Sledge et al. (JCO 2003) vergleicht direkt eine Kombinationstherapie von Adriamycin und Paclitaxel mit einer sequentiellen Monotherapie beider Substanzen. Dabei ergab sich kein Vorteil bei der Überlebenszeit, obwohl die Ansprechrate auf die Kombination besser war. Deshalb sollte eine Anthrazyklin/Taxan-Kombination zwar bei hohem Remissionsdruck als die wirksamste Therapieform in Erwägung gezogen werden, ansonsten erscheint aber in der Regel eine sequentielle Monotherapie mit den effektivsten Substanzen (Anthrazyklin und Taxan) gleichwertig zu sein.

Als Alternative zu konventionellen Anthrazyklinen stehen neuere liposomale Präparate zur Verfügung (zum Beispiel liposomales Doxorubicin).

Für Anthrazyklin- und/oder Taxan-refraktäre Mammakarzinome stehen weitere Substanzen zur Verfügung, vor allem Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin und Bendamustin.

So ist eine orale Therapie mit Capecitabin noch bei etwa 20 bis 30% der Paclitaxel- und Doxorubicin-refraktären Patientinnen wirksam, darüber hinaus bessern sich bei 20 bis 40% dieser Patientinnen die klinischen Symptome, und die Erkrankung stabilisiert sich. Vielversprechend sind die kürzlich publizierten Daten mit einer Kombination von Capecitabin und Docetaxel bei Anthrazyklin-refraktären Patientinnen.

3. Monoklonale anti-HER2/neu Antikörper Trastuzumab (Herceptin®)

Das HER2/neu-Gen ist bei 25 bis 30% der Mammakarzinome überexprimiert, was in den Zellmembranen zu einer abnormal hohen Expression des HER2-Proteins führt. Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom haben eine ungünstige Prognose mit verkürztem krankheitsfreiem Intervall und verkürztem Gesamtüberleben.



Monoklonale Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des HER2-Proteins hemmen die Proliferation von HER2-überexprimierenden Tumorzellen.

Die Ansprechrate einer Monotherapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2/neu-überexprimierendem metastasiertem Mammakarzinom beträgt etwa 20%. Kürzlich hat eine randomisierte Phase-III-Studie zudem ergeben, dass die Ansprechrate auf Trastuzumab in Verbindung mit einer Chemotherapie (AC oder Paclitaxel) etwa 45% beträgt im Vergleich zu 32% bei alleiniger Chemotherapie. Die mittlere Zeit bis zur Progression beträgt nach Chemotherapie plus Trastuzumab 7,4 Monate im Vergleich zu 4,6 Monaten nach alleiniger Chemotherapie ($p < 0,001$) (Slamon DJ. et al., NEJM 2001). Die mit Trastuzumab kombinierte Chemotherapie verringert das Todesfallrisiko nach 30 Monaten um 18 bis 20%. Der Überlebensvorteil im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie beträgt 5 Monate und ist damit signifikant erhöht ($p = 0.046$). Der Einsatz einer mit Trastuzumab kombinierten Chemotherapie stellt die Erstlinientherapie in der metastasierten Situation dar, sofern keine ausgedehnte Metastasierung (hoher Remissionsdruck) eine Chemotherapie mit höherer Remissionsrate (Taxotere + Adriamycin) notwendig macht. Eine Nebenwirkung von Trastuzumab ist die Kardiotoxizität, besonders bei gleichzeitiger Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie. Daher sollte vor allem bei älteren und bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen der Einsatz von Trastuzumab nach sorgfältigem Abwägen und nur nach kardiologischer Untersuchung erfolgen. Zugelassen ist Trastuzumab bei HER2/neu-überexprimierenden (3+) Tumoren für die Monotherapie bei Rezidiven oder in Kombination mit Paclitaxel für die Primärtherapie.

Neuere Studien haben zudem ergeben, dass die Gabe von Paclitaxel und Trastuzumab einmal wöchentlich ebenfalls zu hohen Responseraten (67 bis 81%) führt. Ähnlich hoch sind die Remissionsraten einer Therapie von Trastuzumab mit Vinorelbin bei HER2/neu-überexprimierenden Tumoren: 57 bis 89%. Beide Therapie-regime weisen nur eine sehr geringe kardiale Toxizität auf.

Neue pharmakokinetische Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass mit Trastuzumab, einmal alle drei Wochen gegeben, gleiche Serumspiegel erzielt werden können wie mit bei der bisher üblichen Gabe einmal jede Woche.

Die Herceptin-Behandlung sollte gegebenenfalls auch nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt werden, solange die Patientinnen ansprechen. Patientinnen mit Progression profitieren nicht von einer weiteren Herceptin-Gabe, diese Substanz sollte dann abgesetzt werden.

4. Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Osteoklastenhemmer. Sie können bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochenmetastasen die Häufigkeit von Skelett-Komplikationen wie Hyperkalzämien, Knochenschmerzen oder pathologischen Frakturen um etwa 50% vermindern. Obwohl sie das Gesamtüberleben nicht beeinflussen, sind diese Substanzen (zum Beispiel Clodronat, Pamidronat, Ibandronat, Zoledronat) von palliativem Nutzen.



Eine von Diel durchgeführte Studie konnte zeigen, dass bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und hohem Risiko für Fernmetastasen eine frühzeitige Clodronat-Behandlung die Inzidenz sowohl von Knochenmetastasen als auch von viszeralen Metastasen senkt. Darüber hinaus war erstmals bei diesen Patientinnen ein Überlebensvorteil durch eine die Chemo- oder Hormontherapie begleitende Behandlung mit Clodronat beobachtet worden.

Andere Studien (Saarto, Powles) kamen hingegen teilweise zu gegenteiligen Ergebnissen, so dass die Problematik nicht abschließend beurteilt werden kann.

Die komplexen Mechanismen, die dem von Diel beschriebenen Sachverhalt zugrunde liegen, sind bislang ungeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass Bisphosphonate das Tumorwachstum im Knochen und möglicherweise im Gesamtorganismus hemmen, indem sie das Mikroenvironment verändern oder die Apoptose sowohl der Osteoklasten als auch der Tumorzellen induzieren. Damit scheinen Bisphosphonate nicht nur die Osteoklasten zu hemmen, sondern auch direkt antiproliferativ zu wirken.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind Bisphosphonate nur bei Knochenmetastasen zugelassen, eine Indikation für die adjuvante Therapie besteht außerhalb von klinischen Studien nicht.

5. Weitere experimentelle Therapien

Neue Erkenntnisse in der Biologie des Mammakarzinoms haben zu neuen Prinzipien für die zielgerichtete Behandlung dieser Krankheit geführt. Hier sind besonders Strategien im Sinne einer „targeted therapy“ (zum Beispiel gegen HER2/neu, siehe oben) zu nennen. Neue Substanzen, die in ersten klinischen Studien getestet werden, sind kleinmolekulare Inhibitoren von Tyrosinkinase-Rezeptoren (zum Beispiel EGF-R; Iressa[®]) und Anti-Angiogenesefaktoren (zum Beispiel Inhibitoren des VEGF-R).

Schließlich werden bei Phase-I/II-Protokollen am Universitätsklinikum Tübingen auch spezifische zelluläre Immuntherapien untersucht, zum Beispiel die Vakzinierung mit Peptid-beladenen dendritischen Zellen.

Ansprechpartner ist in der Medizinischen Klinik Herr Priv.-Doz. Dr. P. Brossart, Tel. 07071/29-82712, oder über die Studienzentrale der Medizinischen Universitätsklinik II, Tübingen (Tel. 07071/29-80600).

Ansprechpartnerin für Vakzinierungsprotokolle der Universitätsfrauenklinik: Frau Dr. Gückel, Tel. 07071/29-77626.

6. Strahlentherapie

Mögliche Indikationen für die lokale Strahlentherapie sind:

- statikgefährdende Osteolysen (unter Abwägung operativer Optionen)
- starke Schmerzen durch Knochenmetastasen
- Hirnmetastasen
- Meningeosis carcinomatosa
- Lokalisierte Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen, die Probleme verursachen
- Lokalrezidive (siehe Kapitel G.)

Ansprechpartner



I. Psychosoziale Aspekte

1. Zur psychischen Situation der Patientinnen

Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt generell eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die Patienten sind mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist und die häufig eine radikale Behandlung erforderlich macht.

Beim Mammakarzinom kommen weitere spezifische Belastungsfaktoren dazu: Die Erkrankung bedroht die weibliche Identität, sie beeinträchtigt das Selbstwertgefühl der Frau und hat Auswirkungen auf ihre Sexualität und ihr Lebensgefühl. Viele Frauen setzen die Amputation einer Brust gleich mit körperlicher Verunstaltung und einem Verlust an Attraktivität. Patientinnen fühlen sich nicht mehr als vollwertige Frau und entwickeln Ängste vor dem Verlassenwerden oder einer Abnahme emotionaler und sexueller Zuwendung durch den Partner. Einer Befragung von etwa 800 Brustkrebs-Patientinnen zufolge haben 30% das Gefühl, nicht mehr attraktiv, feminin und selbstbewusst zu sein. 38% berichteten von Beeinträchtigungen der Sexualität, 25% von Problemen in der Partnerschaft (CAWAC-Studie, Kaufmann & Ernst, 2000).

Durch physische Einschränkungen infolge der Operation müssen sich viele Patientinnen in ihrem beruflichen und familiären Alltag umstellen. In der Partnerschaft kommt es häufig zu Kommunikationsproblemen durch Befangenheit auf beiden Seiten, wobei eine Trennung nicht selten ist, besonders wenn die Partnerschaft schon vor Diagnosestellung gestört war.

Hinzu kommen psychische Schwierigkeiten durch Therapienebenwirkungen. Gerade eine chemotherapeutisch induzierte Alopezie kann für die Frau einen zusätzlichen Verlust an weiblicher Identität bedeuten und wird häufig als ausgesprochen stigmatisierend empfunden. Auch die durch eine Hormonbehandlung vorzeitig ausgelöste Menopause wird von vielen Frauen als Beeinträchtigung erlebt. Viele Patientinnen leiden unter der Angst, dass sich Metastasen bilden und die Krankheit weiter fortschreitet.

Aus diesen sich häufig addierenden Faktoren können Beeinträchtigungen der Befindlichkeit (ängstliche und/oder depressive Phasen), vegetative Beschwerden (zum Beispiel Nervosität, Anspannung, Schlafstörungen), sexuelle Störungen und Partnerprobleme resultieren. Ob diese Belastungsreaktionen vorübergehender Natur sind oder in klinisch relevante psychische oder psychosomatische Störungsbilder münden, hängt vor allem von den persönlichen Ressourcen der Patientin ab. Dazu gehören zum Beispiel die Erfahrung, frühere Krankheitskrisen erfolgreich bewältigt zu haben, ein stabiles Selbstwertgefühl und vor allem die soziale Unterstützung durch den Partner, Angehörige oder Freunde.

Aber auch das Einfühlungsvermögen und die Offenheit der behandelnden Ärzte tragen entscheidend dazu bei, dass die innere Anpassung gelingen und die Krankheitssituation bewältigt werden kann. Es gilt sensibel wahrzunehmen, wie zentral zum Beispiel die körperliche Unversehrtheit im individuellen Selbstbild einer Pati-



entin verankert ist. Bei der Bewältigung einer Brustamputation wird es als sehr hilfreich erlebt, wenn ausführlich über die verschiedenen Möglichkeiten einer späteren Brustrekonstruktion oder einer prothetischen Versorgung gesprochen wird, sofern nicht schon eine simultane Rekonstruktion erfolgt ist. Auch auf mögliche Probleme in der Partnerschaft oder Schwierigkeiten bei der Rückkehr in den beruflichen und familiären Alltag kann der nachsorgende Arzt von sich aus zu sprechen kommen, denn Patientinnen benennen diese Problembereiche selten von sich aus. Je offener er für diese Themen ist und je mehr er sich dafür Zeit nimmt, desto leichter ist es für die Patientin, ihre Befürchtungen zum Ausdruck zu bringen, und um so besser fühlt sie sich verstanden.

Es empfiehlt sich, den Partner bei einem solchen Gespräch mit einzubeziehen, sofern dies von der Patientin gewünscht wird.

In einer empathischen Atmosphäre kann sie dann auch ihre subjektiven (häufig psychosomatischen) Krankheitstheorien ansprechen, zum Beispiel Schuldgefühle, die Erkrankung durch irgendein Fehlverhalten verursacht zu haben. Solche Krankheitstheorien sollten als Hinweis auf eine spezifische innere Not unbedingt ernst genommen und nicht als „unwissenschaftlich“ abgetan werden.

Patientinnen, die mit der Verarbeitung ihrer Krankheitssituation überfordert sind, entwickeln nicht selten behandlungsbedürftige psychische Störungen. Nach aktuellem Forschungsstand ist bei etwa 20–30% aller Krebspatienten damit zu rechnen (Keller, 2001). Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursache können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Störungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zu einem Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitig einsetzende fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen.

2. Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Patientinnen

2.1. Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumorzentrum Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrum Tübingen bietet für Tumorpatientinnen des Universitätsklinikums Tübingen Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patientinnen abklären möchten, dient der POD als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen.

Das Angebot des Psychoonkologischen Dienstes ist kostenlos. Die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht. Patienten können vormittags telefonisch Termine vereinbaren (07071/29-87053 oder -87054). Weitere Informationen sind im Internet unter: www.itz-tuebingen.de/itzpod.html zu finden.

Ansprechpartner



2.2. Andere psychosoziale und psychoonkologische Dienste

Über sozialrechtliche Fragestellungen informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser: Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden in der Regel grundsätzlich angeboten.

In einigen Fällen verfügen die gynäkologischen Abteilungen der ans ITZ angeschlossenen Krankenhäuser auch über hausinterne PsychologInnen, die für Kriseninterventionen und psychoonkologische Beratungen zur Verfügung stehen.

2.3. „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler schwerstkranker und moribunder Patientinnen ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom ITZ mitgetragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel. 07071/206-111.

2.4. Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und daraus folgende Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Die „Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.“ steht mit ihren regionalen Gruppen vielen Patientinnen mit Rat und Tat zur Seite. Interessentinnen können sich an folgende Kontaktpersonen wenden:

- **Tübingen** und **Bodelshausen**: Frau Christine Tetzlaff (Tel. 07471/73068)
- **Reutlingen**: Frau Silvia Groß (Tel. 07121/370972) und Frau Katharina Heusel (Tel. 07121/576766)

Weitere Gruppen in Baden-Württemberg können beim Landesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., c/o. Frau Angelika Grudke, Schwenninger Str. 24, 78652 Deisslingen, Tel. 07420/910251, erfragt werden.

Teilnehmerinnen der Frauenselbsthilfe-Gruppe Tübingen organisieren regelmäßig Informations- und Beratungsstunden für Krebspatientinnen und ihre Angehörigen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen (jeden 2. Donnerstag im Monat von 10.30–13.00 Uhr im Konferenzraum der Frauenklinik, Ebene 3, Raum 3319).

Ansprechpartnerinnen



Weitere lokale Angebote, zum Beispiel auch die Veranstaltungen der Gruppe „Sport nach Krebs“, können bei der Geschäftsstelle des ITZ, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Tel. 06221/410121, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel. 0711/848-2691 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter www.itz-tuebingen.de/itzpat.html.



J. Therapie-Protokolle

1. (Neo-)Adjuvante Chemotherapie

EC

| | | | | |
|-----------------|-----------------------|---|-------|-------------|
| Epirubicin | 90 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | | | |

AC

| | | | | |
|-----------------|-----------------------|---|-------|-------------|
| Adriamycin | 60 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | | | |

CMF

| | | | | |
|-----------------|-----------------------|---|----------|-------------|
| Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | } | Tag 1, 8 | Wdh. Tag 29 |
| Methotrexat | 40 mg/m ² | | | |
| 5-FU | 600 mg/m ² | | | |

FEC

| | | | | |
|-----------------|-----------------------|---|-------|-------------|
| 5-FU | 500 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Epirubicin | 100 mg/m ² | | | |
| Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | | | |

4 x EC → 3 x CMF

4 x EC (AC) → 4 x Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1 Wdh. Tag 22

4 x EC (AC) → 4 x Docetaxel 100 mg/m² Tag 1 Wdh. Tag 22

Herceptin adjuvant

Diese Therapie sollte nur innerhalb von Studien (zum Beispiel HERA-Studie) vorgenommen werden, und zwar nach Abschluß der adjuvanten Chemo- und/oder Strahlentherapie. Außerhalb von Studien ist diese Therapie nicht indiziert, weil der Nutzen bisher nicht belegt ist und Herceptin kardiotoxisch wirken kann.

2. Metastasiertes Mammakarzinom

2.1 Monotherapien

| | | |
|-------------|-----------------------|--|
| Epirubicin | 25 mg/m ² | wöchentlich |
| Adriamycin | 20 mg/m ² | wöchentlich |
| Mitoxantron | 12 mg/m ² | Tag 1 Wdh. Tag 22 |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² | Tag 1 Wdh. Tag 22 |
| Paclitaxel | 90 mg/m ² | wöchentlich (häufig nach 6 Gaben 2 Wochen Pause = 1 Therapieblock) |



| | | | |
|--|----------------------------|--|----------------|
| Docetaxel | 75–100 mg/m ² | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Docetaxel | 35 mg/m ² | wöchentlich (häufig nach 6 Gaben 2 Wochen Pause = 1 Therapieblock) | |
| Bendamustin | 120 mg/m ² | Tag 1, 2 | Wdh. ab Tag 29 |
| Capecitabin | 2 x 1250 mg/m ² | Tag 1–14 | Wdh. ab Tag 22 |
| Gemcitabin | 800–1000 mg/m ² | Tag 1, 8, 15 | Wdh. ab Tag 29 |
| Vinorelbin | 25–30 mg/m ² | wöchentlich | |
| Pegyliertes Liposomales Doxorubicin | 50 (40) mg/m ² | Tag 1 | Wdh. Tag 29 |

2.2 Kombinationstherapien

| | | | | |
|-----------------|---------------------------------|---|------------------------------|----------------|
| Epirubicin | 60–90 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | | | |
| Adriamycin | 60 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | | | |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Docetaxel | 75 mg/m ² | | | |
| Epirubicin | 75 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Docetaxel | 75 mg/m ² | | | |
| Epirubicin | 90 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² | | | |
| 5-FU | 500 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Epirubicin | 75–100 mg/m ² | | | |
| Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | | | |
| 5-FU | 500 mg/m ² | } | Tag 1 | Wdh. Tag 22 |
| Adriamycin | 50 mg/m ² | | | |
| Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | | | |
| Mitomycin | 8 mg/m ² | } | Tag 1, 2 | Wdh. ab Tag 29 |
| 5-FU | 750 mg/m ² | | | |
| Calciumfolinat | 300 mg/m ² | | | |
| Capecitabine | 2 x 1250 mg/m ² p.o. | } | Tage 1–14 Tag 1 | Wdh. ab Tag 22 |
| Docetaxel | 75 mg/m ² i.v. | | | |
| Gemcitabin | 800 mg/m ² | } | Tag 1, 8, 15 Tag 1, 8, 15 | Wdh. ab Tag 29 |
| Vinorelbin | 25 mg/m ² | | | |



2.3 Immun- und Chemoimmuntherapien

- Herceptin 2 mg/kgKG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)
- oder: 6 mg/kg KG alle 3 Wochen
 8 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)

- Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1 Wdh. Tag 22
 Herceptin 2 mg/kg KG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)
 ggf. 6 mg/kg KG alle 3 Wochen
 (8 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)

- Paclitaxel 90 mg/m² wöchentlich
 (häufig nach 6 Gaben 2 Wochen Pause = 1 Therapieblock)
- Herceptin 2 mg/kg KG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)

- Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 Wdh. Tag 22
 Herceptin 2 mg/kg KG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)
 ggf. 6 mg/kg KG alle 3 Wochen
 (8 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)

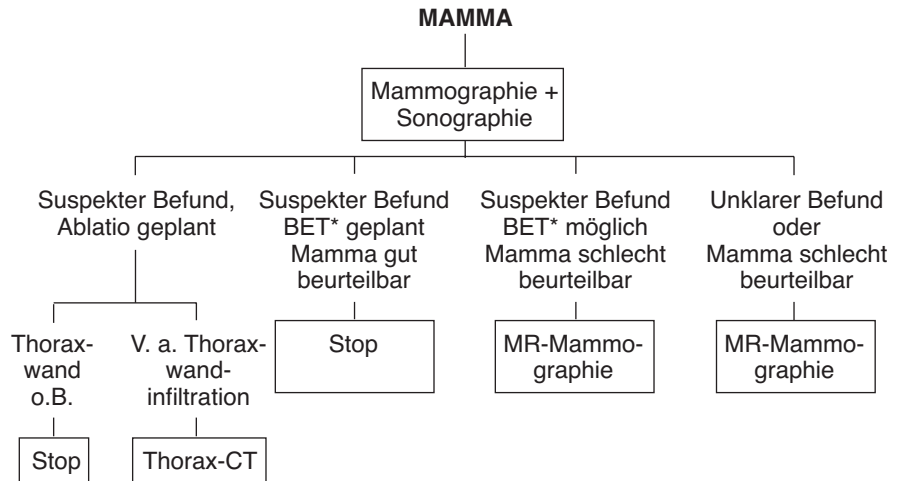
- Docetaxel 35 mg/m² wöchentlich
 (häufig nach 6 Gaben 2 Wochen Pause = 1 Therapieblock)
- Herceptin 2 mg/kg KG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)

- Vinorelbin 25 mg/m² wöchentlich
 (z.B. 8 Gaben, dann 2 Wochen Pause)
- Herceptin 2 mg/kg KG wöchentlich
 (4 mg/kg KG loading dose bei erster Gabe)



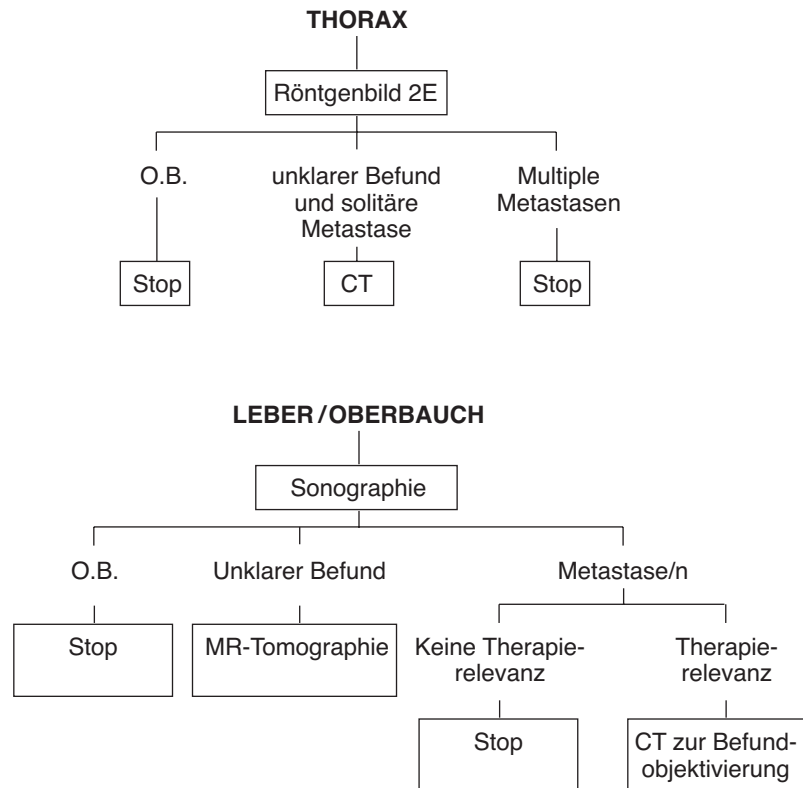
K. Flussdiagramme

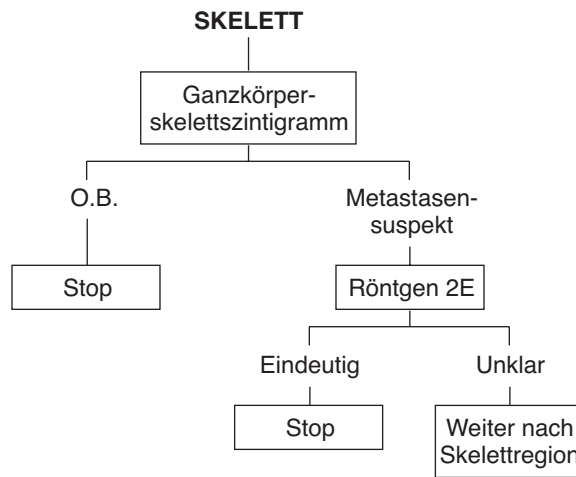
1. Primärdiagnostik



* BET = Brust erhaltende Therapie

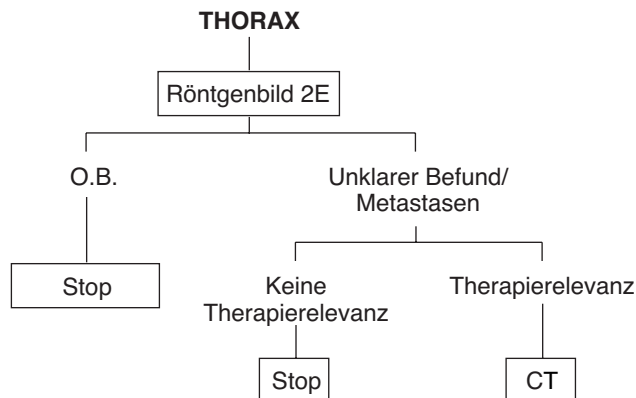
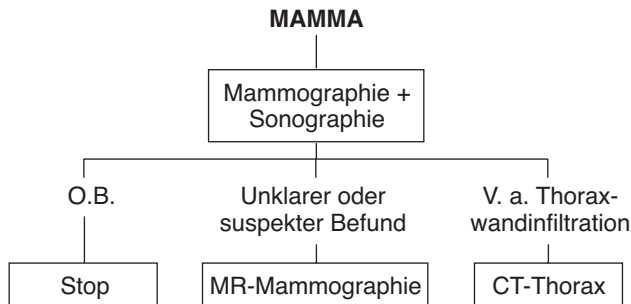
2. Staging

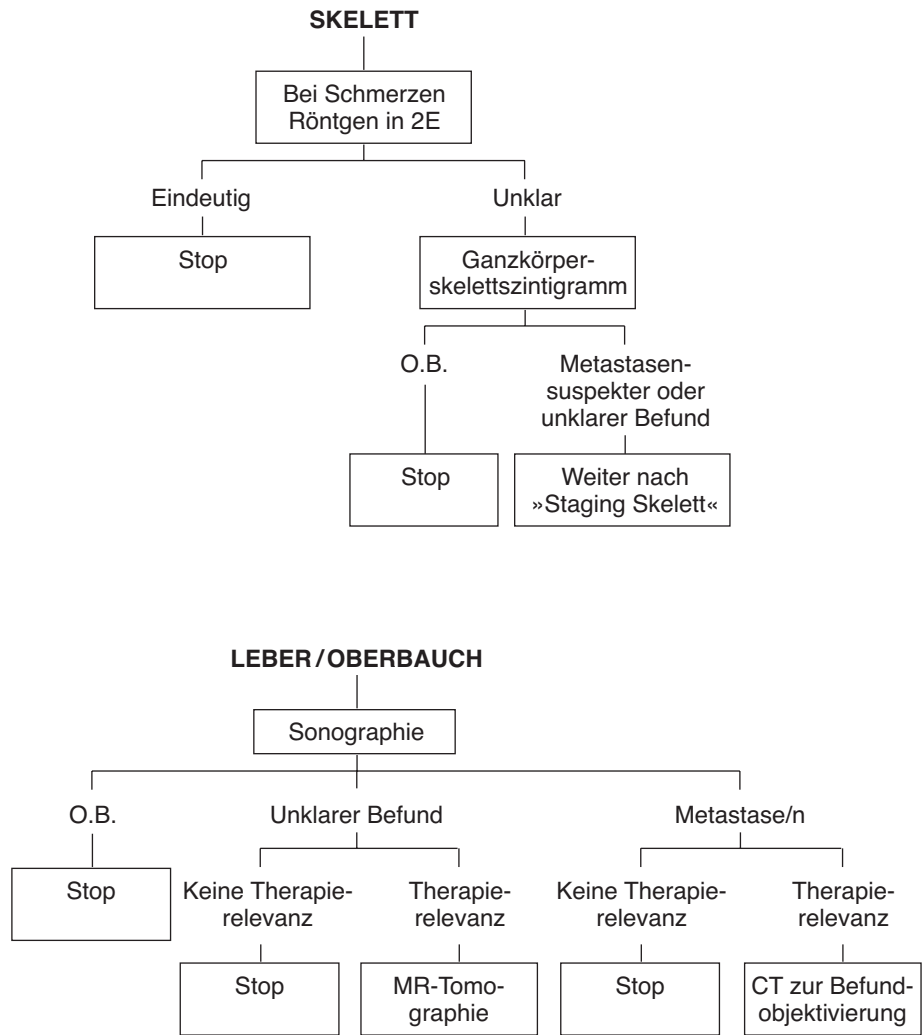




Bei metastasensusppektem GKS und unklarem Röntgenbefund: weitere Diagnostik nach Skelettregion (Konventionelle Tomographie/CT, MRT)

3. Nachsorge





L. Literatur

- Albain KS, Green SJ, Ravdin PM et al. (2002) Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG 8814) Proc ASCO 21: 143
- Beckmann MW, Mohrmann T, Kuschel B, Dadze A, Mohrmann S, Dall P, Nitz U, Schnürch HG, Bender HG (1998) HRT nach Mammakarzinomerkrankung – Ergebnisse einer Beobachtungsstudie. Geburtsh Frauenheilk 58: 193–196
- Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al. (2002) Doxorubicin and Paclitaxel versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 20: 3114–3121
- Blondeel PN, Demuyneck M, Mete D, Monstrey SJ, Van Landuyt K, Matton G, Vanderstraeten GG (1999) Sensory nerve repair in perforator flaps for autologous breast reconstruction: sensational or senseless? Br J Plast Surg 52: 37–44.
- Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, Osterwalder B, Burger HU, Brown CS, Griffin T (1999) Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 17: 485–493.
- Bodian CA, Perzin KH, Lattes R (1996) Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors Cancer 78: 1024–1034
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 14(9):1399–405
- Braendle W (1998) Hormone und Mammakarzinom. Stellungnahme einer Konsensus-Konferenz vom 16.–18.02 1997 in Berlin. Frauenarzt 39: 884–888
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. (2001) Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in woman with HER–2 overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 19: 2722–2730
- Edland RW (1988) Presidential adress: Does adjuvant radiotherapy have a role in the postmastectomy management of patients with operable breast cancer – revisited. Int J Radiat Oncol Phys 15: 519–535
- Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 19: 403–410
- Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, Cristofanilli M, Arun B, Esmaeli B, Fritsche HA, Sneige N, Smith TL, Hortobagyi GN (2002) Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER–2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 20: 1800–1808
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16: 2672–2685
- Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. (1996) Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the scottish trial. Lancet 348: 708–713
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. (1998) Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. J Clin Oncol 16: 3439–3460



- Fowble B, Gray R, Gilchrist K et al. (1988) Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histology positive axillary lymph nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 6: 1107–1117
- Gelmon K, Arnold A, Verma S et al. (2001) Pharmacokinetics and safety of Trastuzumab (Herceptin) when administered every three weeks to women with metastatic breast cancer. *ProcASCO* 20: 271
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2003) Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:3357–3365
- Greenberg AC, Hortobagyi GN, Smith TC et al. (1996) Long term follow up of patients with complete remission following combination therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 2197–2205
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. (2003) Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976–2003
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister, DG (2000) American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18: 1378–1391
- Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, Berzins J, Nagykalnai T, Wigler N, Renard J, Munier S, Weil C (2001) Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19: 1707–1715
- Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al. (2000) Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet* 355: 528–533
- Kaufmann M, Ernst B (2000) CAWAC-Umfrage in Deutschland. Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 97, Heft 47: 3191 ff.
- Keller M (2001) Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten. *Stand des Wissens. Der Onkologe* Bd. 7, Heft 2: 133 ff.
- Kinne D (1991) Clinical management of lobular Carcinoma in situ. In: *Breast disease 2nd Edition*. Hrsg.: Harris, J.R., Helmann, S., Henderson, I.C., Kinne, D. J.B. Lippincott Company Philadelphia, New York, London, Hagerstown
- Kreienberg, Lichtenegger et al. (2000) Konsensus adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. Empfehlungen der Gravenbruch-Konferenz 13./14.4.2000. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* Beilage zu Heft 60: 9
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C et al. (2003) Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP B 28. *PROC ASCO* 22: abstract 12
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000) Breast cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321: 624–628
- Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D (1994) Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 93: 96–106
- O’Shaughnessy J et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III results. *J Clin Oncol* 20: 2812–2823



- Powles T, Paterson S, Kanis JA et al. (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1;20(15): 3219–24.
- Recht A, Come SF, Henderson IC et al. (1996) The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334: 1356–1361
- Romestaing P, Ichingue Y, Carrie C et al. (1997) Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963–968
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I (2001) Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1;19(1): 10–7
- Schmitt SJ, Hayman J, Gelman R et al. (1996) A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 77: 1094–1100
- Seidman AD et al. (2001) Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 19: 2587–2595
- Silverstein MJ, Lagios, MD, Craig PH (1996) A prognostic index for ductal carcinoma insitu of the breast. *Cancer* 77: 2267–2274
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783–792
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC (2003) Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: an Intergroup Trial (E1193). *J Clin Oncol* 21: 588–592
- Smith IE, Lipton L (2001) Preoperative/neoadjuvant medical therapy for early breast cancer. *Lancet Oncology* 2: 561–570
- Solin LJ, Kutrz J, Amalric R et al. (1996) Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 14: 754–763
- Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Smith TL, Theriault RL (2002) Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma. *Cancer* 95: 1817–1826
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719–726
- Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F. (Hrsg) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Springer 2002, 123–130)
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in healthy postmenopausal Women. *JAMA* 288: 321–333



M. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Mammakarzinom“

Dr. med. M. Haen, Internist, Onkologische Schwerpunktpraxis, Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Prof. Dr. med. V. Barth, Radiologisches Zentralinstitut, Städtische Kliniken, Esslingen

PD Dr. med. M. Bitzer, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. C. Bokemeyer, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. A. Bosse, Institut für Pathologie, Katharinenhospital, Stuttgart

PD Dr. med. P. Brossart, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. W. Brugger, Medizinische Klinik, Abteilung II, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen, Villingen-Schwenningen

Dipl.-Psych. U. Domann, Kliniksozialdienst, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

Dr. med. A. Dufke, Lehrbereich Klinische Genetik, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen

Dr. med. N. Fersis, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. V. Gärtner, Pathologisches Institut der Universität Tübingen

Prof. Dr. med. G. Geier, Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung, Kreisklinik Albstadt-Ebingen, Albstadt

Prof. Dr. med. M. Greulich, Abteilung Plastische Chirurgie, Marienhospital, Stuttgart

Dr. med. E. Günther, Medizinische Klinik, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen

Dr. med. U. Guth, Gynäkologische Praxis, Gynäkologische Onkologie, Reutlingen

Prof. Dr. med. E. Heidemann, Medizinische Klinik II, Diakonissenkrankenhaus, Stuttgart

Dr. med. F. Henne, Internist, Hämatologie und internistische Onkologie, Hechingen

Dr. med. R. Hering, Lehrbereich Klinische Genetik, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen

PD Dr. med. J. Huober, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

H. Jost, Frauenklinik, Städtische Kliniken, Esslingen

Prof. Dr. med. L. Kanz, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

Dr. med. K. Keller-Matschke, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Chirurgische Nachsorgeambulanz, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, Tübingen

PD Dr. med. R.-D. Kortmann, Abteilung Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen

Dr. med. P. Krezdorn, Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung, Kliniken des Landkreises Sigmaringen GmbH, Sigmaringen

Prof. Dr. med. S. Kunz, Frauenklinik, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen

PD Dr. med. K. Marzusch, Praxis für Frauenheilkunde, Tübingen

Prof. Dr. med. H.G. Mergenthaler, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital, Stuttgart



Prof. Dr. med. O. Rieß, Medizinische Genetik, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen

Prof. Dr. med. H. E. Schaller, Hand-, plastische und Verbrennungschirurgie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. W. Simon, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Dr. med. M. Sökler, Interdisziplinäres Tumorzentrum (koordinierender ITZ-Arzt), Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

Dr. med. H. Stehle, Frauenklinik, Marienhospital, Stuttgart

Prof. Dr. med U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik, Marburg (vormals Universitäts-Frauenklinik Tübingen)

Prof. Dr. med. D. Wallwiener, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen

Dr. med. N. Weidner, Interdisziplinäres Tumorzentrum (koordinierende ITZ-Ärztin), Abteilung Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen

PD Dr. med. E. Weiss, Frauenklinik, Kreiskrankenhaus Böblingen

Dipl.-Psych. M. Wickert, Psychoonkologischer Dienst, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Tübingen

Dr. med. K. Wiedorn, Institut für Pathologie, Katharinenhospital, Stuttgart

Dr. med. H. Zoche, Frauenklinik, Klinik am Steinberg, Reutlingen

