

Allgemeines

Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Erkrankung der Frau. Jeder vierte Krebs bei der Frau betrifft die Brust. Jährlich erkranken schätzungsweise 43.000 Frauen, von diesen sind etwa 15.000 zum Diagnosezeitpunkt jünger als 60 Jahre. Jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem 4. Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Insgesamt hat die Häufigkeit dieser Krebsform in Europa in den letzten 20 Jahren zugenommen.

Etwa 3/4 der Brusttumoren (von lateinisch tumor = Geschwulst) sind kein Krebs, sondern gutartig. Sie gehen häufig vom Bindegewebe aus und heißen Fibrome oder entstehen aus Fettgewebe (Lipome). Zysten wiederum sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume. Bösartige Tumoren der Brust (**Mammakarzinom**) gehen vom Drüsenanteil der Brust aus.

Risikofaktoren

Es gibt Familien, in denen erbliche Genveränderungen vorkommen, die mit einem hohen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs verbunden sind. In den Körperzellen von Frauen mit einer angeborenen Krebsneigung können im Laufe des Lebens weitere Genveränderungen hinzukommen, die letztlich zur Entartung einer Zelle führen. Typisch für die **familiäre Brustkrebsform** ist, daß die Erkrankung bei mehreren Familienmitgliedern auftritt, und daß der Krebs vor dem 40. - 50. Lebensjahr diagnostiziert wird. Außerdem sind häufiger beide Brüste betroffen. Als wichtigste Gene im Zusammenhang mit dem familiären Brustkrebs gelten heute **BRCA-1 und BRCA-2**. In ihrem Normalzustand erfüllen die beiden Gene wichtige Funktionen in der Zelle. Durch eine Veränderung ihrer chemischen Struktur kann diese Funktion gestört werden: Für die betroffene Zelle ist dies ein erster Schritt in Richtung bösartiger Veränderung.

Die Mehrheit aller Patientinnen mit Brustkrebs, also etwa 90 bis 95 % aller erkrankten Frauen, stammen nicht aus Brustkrebsfamilien. Angeborene Genveränderungen spielen für die Entstehung ihrer Erkrankung eine untergeordnete oder gar keine Rolle. Ein genetischer Test kann deshalb keine Aussage über die Höhe des Erkrankungsrisikos machen. Es wird angenommen, daß bei der Krankheitsentstehung viele verschiedene Einflüsse gemeinsam mitbeteiligt sind. Wie dies genau geschieht, ist noch nicht bekannt. Es könnten aber eine Reihe von Faktoren aufgeführt werden, die das persönliche Risiko erhöhen, an Brustkrebs zu erkranken (Risikofaktoren). Das **Lebensalter** kann als Risikofaktor angesehen werden,

denn etwa ab dem 30. bis zum 75. Lebensjahr steigt das Erkrankungsrisiko ständig an. Ist die Mutter oder eine Schwester an Brustkrebs erkrankt, so ist das Risiko einer Frau durchschnittlich 2 - 3 x höher als ohne eine solche. Ist eine Frau bereits an einer Brust erkrankt, so besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auch in der anderen Brust. Frauen mit **früher erster Regelblutung**, mit **spätem Eintritt der Wechseljahre** und Frauen mit **später erster oder keiner Geburt** erkranken häufiger als der Durchschnitt. Gutartige Brusterkrankungen sind in der Regel nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden. Eine Ausnahme bildet die stärker ausgeprägte Form der **Mastopathie**, einer häufig vorkommenden, eigentlich harmlosen Veränderung der Brustdrüse. Auch die Ernährungsweise spielt für das Erkrankungsrisiko eine Rolle. Fettreiche Ernährung wird oft mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht, aber nicht alle wissenschaftlichen Untersuchungen kommen zu diesem Ergebnis. Regelmäßiger **Alkoholkonsum** ist mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit verbunden. Frauen mit **Übergewicht** erkranken nach der Menopause etwas häufiger als der Durchschnitt. Auch Hormoneinnahme kann einen Einfluß auf das Risiko eines Mammakarzinoms haben. Hier muß man unterscheiden zwischen der Einnahme von weiblichen Hormonen, Östrogenen und/oder Gestagenen zum Zweck der Empfängnisverhütung und jenem zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden. Die verwendeten Hormone unterscheiden sich sowohl in der chemischen Struktur als auch in der eingenommenen Menge. Während der Einnahme der empfängnisverhütenden Pille und bis zu 10 Jahre danach besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Danach ist das Erkrankungsrisiko gleich wie bei Frauen, die niemals die Pille genommen haben.

Gegen Wechseljahresbeschwerden helfen Östrogene. Werden Östrogene oder in Kombination mit Gestagenen über mehr als 5 Jahre eingenommen, so kann ein geringfügig erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken, nicht sicher ausgeschlossen werden.

Anzeichen und Früherkennungsmöglichkeiten

Brustkrebs bereitet in seinem frühen Stadium keine Beschwerden oder Schmerzen. Es gibt aber einige **Anzeichen**, die auf einen Krebs hindeuten können (aber nicht müssen!), und die eine Frau deshalb immer zum Arzt führen sollten, um die genaue Ursache feststellen zu lassen:

- neu aufgetretene Knoten oder Verhärtungen in der Brust,
- eine neu aufgetretene Größendifferenz der Brüste,
- ein unterschiedliches Verhalten der Brüste beim Heben der Arme,
- Einziehung einer Brustwarze,
- Hautveränderungen einer Brustwarze,
- einseitige wasserklare oder blutige Absonderungen aus einer Brustwarze,
- eine plötzlich auftretende, nicht mehr abklingende Rötung einer Brust.
- Knoten in der Achselhöhle.

Ein **rechtzeitiges Erkennen** von Brustkrebs verbessert die Erfolgsaussichten der Behandlung entscheidend. Vor allem durch regelmäßiges **Abtasten der Brust** auf neu aufgetretene knotige Veränderungen kann ein kleiner Brusttumor erkannt werden, noch bevor er zu sichtbaren Anzeichen führt. Daher zahlen die gesetzlichen Krankenkassen ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Früherkennungsuntersuchung der Brust, wobei der Arzt die Brust und die Achselhöhle sorgfältig abtastet (klinische Untersuchung). In diesem Rahmen wird auch die Abstrichuntersuchung des Gebärmutterhalses, die ab dem 20. Lebensjahr zum Früherkennungsprogramm gehört, durchgeführt.

Brustkrebs kann sich schon innerhalb eines Jahres zu einem tastbaren Knoten entwickeln. Die Frau selbst kennt ihre Brust am besten und kann deshalb Veränderungen leichter erspüren als ihr Arzt. Aus diesen Gründen sollten alle Frauen die Brust **jeden Monat selbst untersuchen**. Die beste Zeit ist nach der Monatsblutung, denn dann ist die Brust am entspanntesten. Bei eingeseifter Haut, zum Beispiel unter der Dusche, lassen sich knotige Veränderungen besonders gut ertasten. Die geeignete Technik kann man sich entweder vom Arzt zeigen lassen oder in einer der zahlreichen bebilderten **Broschüren zur Selbstuntersuchung** oder im **Internet** (s.u.) nachlesen. Tastet eine Frau eine Veränderung, so sollte sie sofort zum Arzt gehen, um deren Natur klären zu lassen.

Hinweise auf eine Krebserkrankung kann der Arzt auch aus einer Röntgenuntersuchung der Brust erhalten, der Mammographie. Die Aufnahme kann Knoten auch unterhalb der tastbaren Größe von etwa einem Zentimeter sichtbar machen. Kleine, in Grüppchen liegende Kalkherde (Mikrokalk) auf dem Röntgenbild sind Zeichen für Umbauvorgänge und können auch erste Hinweise auf eine Erkrankung sein. Mit der Mammographie kann man aber nicht mit letzter Sicherheit feststellen, ob eine auffällige Stelle Krebs ist oder nicht.

Für die Häufigkeit und die Zeitpunkte einer **Mammographie** bei Frauen ohne verdächtigen Befund sind die Empfehlungen nicht ganz einheitlich. Ab dem 40. Lebensjahr wird von vielen Frauenärzten geraten, alle zwei Jahre eine Aufnahme machen zu lassen. Bei Frauen, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, können häufigere Untersuchungen angebracht sein. Frauen aus Familien mit einer erblichen Veranlagung für Brustkrebs werden Beratung und intensive Untersuchungsprogramme in spezialisierten Zentren angeboten.

Als Röntgenuntersuchung ist die Mammographie mit einer Belastung durch Röntgenstrahlen verbunden, die die Zellen schädigen können. Eine Untersuchung der Brust besteht in der Regel aus zwei Aufnahmen. Insgesamt soll dabei eine Dosis von 5 Milli-Sievert (mSv ist eine Einheit für diese Art von Strahlung), nicht überschritten werden. Bei Geräten mit dem Rasterverfahren, die heute als Standard gelten, und deren optimaler Anwendung liegt die Belastung deutlich darunter. Zum Vergleich beträgt die Menge an natürlicher gleichartiger Strahlung, die aus dem Weltraum oder aus der Erde stammt und der jeder ausgesetzt ist, pro Jahr etwa 2 Milli-Sievert. Die Mammographie bringt also nur eine vergleichsweise **geringe Strahlenbelastung** mit sich. Viele Frauen befürchten, daß eine Brustkrebserkrankung durch die Einwirkung der Röntgenstrahlung der Mammographie begünstigt wird. Es ist nicht gänzlich auszuschließen, dass

in sehr seltenen Fällen kleinste Strahlenmengen bei der Entstehung einer Krebserkrankung eine Rolle spielen können, jedoch ist dieses Risiko äußerst gering und nicht zu vergleichen mit der Gefahr, eine etwaige Krebserkrankung nicht oder zu spät zu erkennen. Dennoch sollte keine Aufnahme unnötig vorgenommen werden und jede Mammographie wie andere Röntgenuntersuchungen auch in einen **Röntgenpaß** eingetragen werden.

Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose

Bei jedem Anzeichen, das auf Brustkrebs hindeuten könnte, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welcher Art die beobachteten Veränderungen sind und ob es sich tatsächlich um Krebs handelt.

Die Mammographie ist die wichtigste Untersuchungsmethode bei einer verdächtigen Veränderung der Brust. Ergänzend zur Mammographie kann oft eine **Ultraschalluntersuchung** sinnvoll sein, mit der man vor allem Zysten sehr gut erkennen kann. Eine **Kernspintomographie** der Brust kann in speziellen Situationen erwogen werden. Da mit keinem der bildgebenden Verfahren sicher festgestellt werden, ob ein Knoten gutartig oder bösartig ist, müssen die Zellen aus dem verdächtigen Bezirk mittels **mikroskopischer Untersuchungen** begutachtet werden.

Gewebeproben für solche Untersuchungen können durch eine Entnahme (**Biopsie**) mit Hilfe einer Hohlneedle (Feinnadelbiopsie) gewonnen werden. Finden sich in dem entnommenen Material Krebszellen, ist die Diagnose gesichert. Finden sich aber keine Krebszellen darin, so ist eine Krebserkrankung noch nicht ausgeschlossen, denn die bösartigen Zellen könnten sich neben der Stelle befinden, in die die Nadel geführt wurde. Die **Feinnadelbiopsie** erspart deshalb in der Regel nicht die Operation. Es kann allerdings in verschiedenen Situationen hilfreich sein, bereits vor der Operation einen bösartigen Tumor sicher zu erkennen, z.B. wenn der Tumor groß ist und deshalb die Entscheidung ansteht, ob er vor der Operation durch eine **Chemotherapie** verkleinert werden soll.

Bei der Operation wird das gesamte verdächtige Gewebe entnommen. Das Gewebestück wird nach der Entnahme in feinste Scheibchen geschnitten und von einem Pathologen unter dem Mikroskop auf Krebszellen untersucht. Die feingewebliche Begutachtung des entfernten Gewebes (**Fachausdruck histologische Untersuchung**) ist die einzige, mit der ein Brustkrebs sicher erkannt oder ausgeschlossen werden kann. Alle anderen Untersuchungen können nur Hinweise, aber keine Beweise erbringen.

Ist eine Krebserkrankung gesichert, dann folgen weitere Untersuchungen. Vor allem wird untersucht, ob sich die Erkrankung schon ausgebreitet hat, also ob sich an anderer Stelle im Körper Tochtergeschwülste (**Metastasen**) gebildet haben. Es werden die Körperbereiche einbezogen, wo sich Metastasen bevorzugt absiedeln. Die Lunge wird geröntgt, das Knochengestell mit Hilfe einer **Knochenszintigraphie** und die Leber durch **Ultraschall** untersucht. Bei unklaren Untersuchungsergebnissen kann ergänzend auch eine Schichtaufnahme mit **Computertomographie** oder **Kernspintomographie** zur Darstellung von Leber und anderen Organen des Bauchraums angewandt werden. Gegebenenfalls können im Blut die **Tumormarker** CEA und CA 15-3 bestimmt werden. Diese Stoffe werden oft

von den Tumorzellen gebildet. Sind sie vor der Therapie erhöht, so kann aus ihrer Messung nach der Therapie der Behandlungserfolg kontrolliert werden.

Behandlungsmöglichkeiten

Hinter dem Begriff Brustkrebs verbergen sich sehr unterschiedliche Tumoren und Krankheitssituationen. Die Brusttumoren haben unterschiedlich ausgeprägte Tendenzen, nach ihrer Behandlung am gleichen Ort wieder zu wachsen und/oder sich durch Tochtergeschwülste über den Körper auszubreiten. Anhand von detaillierten **Charakteristika der Erkrankung** wird versucht, diesen Grad der Bösartigkeit einzuschätzen und davon ausgehend einen maßgeschneiderten Therapieplan zu erstellen.

Stützpfeiler der Therapie ist die Behandlung des Tumors in der Brust, in der Regel durch eine **Operation**. Zusätzlich werden Lymphknoten aus der Achselhöhle derselben Seite entfernt. Oft wird zusätzlich eine **Strahlentherapie** durchgeführt.

Ob eine ergänzende Behandlung (**adjuvante Therapie**) mit Medikamenten - Hormontherapie oder Chemotherapie - Vorteile für die Betroffene erwarten läßt, versucht der Arzt aus dem Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung des entfernten Brustgewebes und auch der entfernten Lymphknoten abzuschätzen.

Durch die **mikroskopische Untersuchung** erhält der Arzt vor allem Kenntnis über die genaue Größe des Tumors, Tumorart, Entartungsgrad der Tumorzellen, Gehalt der Zellen an Hormonbindungsstellen für weibliche Geschlechtshormone (**Hormonrezeptoren**) und über die Ausbreitung der Erkrankung in die Achsellymphknoten. Für die Wahl der ergänzenden medikamentösen Therapie ist neben dem Alter und dem allgemeinen gesundheitlichen Zustand auch bedeutsam, ob die Patientin noch Regelblutungen hat.

Die Ausbreitung der Erkrankung wird in der sogenannten **TNM-Klassifikation** angegeben. T steht für Tumorgröße, N steht für Nodus (lat. = Lymphknoten), und M steht für Metastasen. Eine (vorläufige) Einstufung erfolgt vor der Operation, genaue Angaben erhält man aber erst durch die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes. Je nach Größe des Tumors und danach, wie viele der entfernten Lymphknoten Krebszellen enthalten, und ob er sich in andere Organe ausgebreitet hat, erfolgt die Beschreibung mit Hilfe von Zahlen (die Angaben können durch angehängte Buchstaben verfeinert werden). T1N0M0 bezeichnet zum Beispiel einen auf die Brustdrüse beschränkten Tumor ohne Lymphknotenbefall und Metastasen. Wurde die Einstufung nach der Operation durchgeführt, so wird zur Verdeutlichung jeweils ein p (für pathologische Beurteilung) vorangestellt, also z.B. pT, um die feingeweblich bestimmte Tumorgröße anzugeben.

Der Grad der Ausreifung von Tumorzellen (engl. **Grading**) wird unter dem Mikroskop nach ihrem Aussehen beurteilt, die möglichen Werte dafür sind Grad 1 bis Grad 4. Der Wert beschreibt, wie stark die Krebszellen in ihrem Aussehen von den gesunden, reifen Zellen abweichen. Man schließt daraus auf die "Bösartigkeit" des Tumors. Zellen vom Grad 1 sind den normalen Zellen relativ ähnlich, während Tumorzellen vom Grad 4 kaum noch Gemeinsamkeiten mit den reifen Zellen aufweisen.

Operative Therapie:

Oft lässt sich vorab nicht sicher sagen, wie ausgedehnt die Operation sein wird. Meist wird als Therapie eine einzige Operation (**einzeitiges Vorgehen**) durchgeführt, wobei während der Operation oft eine vorläufige feingewebliche Untersuchung von entferntem Gewebe stattfindet. Es kann aber auch ein **zweizeitiges Vorgehen** vereinbart sein, wobei das nach der ersten Operation erstellte ausführliche feingewebliche Untersuchungsergebnis darüber entscheidet, ob eine zweite Operation nötig ist.

Wenn die Krankheitssituation es zulässt, wird die Brust nicht vollständig entfernt, sondern nur der vom Tumor befallene Teil. Das ist heute bei der Mehrzahl der Patientinnen möglich. Diese Entwicklung kommt den Bedürfnissen der Frauen sehr entgegen, da die psychische Belastung geringer ist. Die Entfernung der Brust, bis vor wenigen Jahren übliches Vorgehen, ist nur dann angebracht, wenn die Erkrankungssituation gegen eine **brusterhaltende Therapie** spricht. Grundlage für diese Entwicklung ist die Erkenntnis, daß Lebenserwartung und Heilungschancen weniger vom Ausmaß der Brustoperation als vielmehr davon abhängt, ob sich Tochtergeschwülste in anderen Körperbereichen bilden.

Prinzipiell geeignet für eine **brusterhaltende Operation** ist ein einzelner, örtlich begrenzt wachsender Tumor mit einer Größe bis zu zwei Zentimetern. Er darf nicht in die Brustwandmuskulatur oder in die Brusthaut eingewachsen sein. Auch größere Tumoren können, wenn die Situation günstig ist, brusterhaltend operiert werden. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings auch das Verhältnis zwischen Tumorgröße und Brustgröße, da sowohl das kosmetische Ergebnis als auch die Rückfallhäufigkeit davon abhängig ist.

Wenn der Tumor zu groß für eine brusterhaltende Operation ist, kann gegebenenfalls auch versucht werden, ihn mit einer Chemotherapie so weit zu verkleinern, daß eine brusterhaltende Operation möglich wird, sogenannte **neoadjuvante Chemotherapie** vor der Operation. In einigen Erkrankungssituationen wird ein brusterhaltendes Vorgehen in der Regel als nicht geeignet angesehen, z.B. wenn gleichzeitig mehrere Tumoren in einer Brust vorhanden sind.

Die Schnittführung bei der **brusterhaltenden Operation** wird so gewählt, daß für das Aussehen der Brust ein günstiges Ergebnis erzielt werden kann. Ziel des Eingriffs ist es, den Tumor mit einem ausreichenden Rand aus gesundem Gewebe zu entfernen. Während der Operation kann innerhalb kurzer Zeit eine vorläufige feingewebliche Untersuchung des entfernten Gewebes durchgeführt werden (**Schnellschnittuntersuchung**). Dadurch kann die Vollständigkeit der Tumorentfernung geprüft, sowie eine Unterscheidung zwischen gutartigem und bösartigem Tumor getroffen werden. Die zeitaufwendige gründliche Aufbereitung und feingewebliche Untersuchung des Gewebes findet im Anschluß an die Operation statt. Die endgültige Entscheidung darüber, ob eine brusterhaltende Operation ausreichend ist, kann erst getroffen werden, wenn das Ergebnis dieser Untersuchung vorliegt. Nur sie liefert genaue Angaben zu Art und Größe des Tumors und darüber, ob der Sicherheitssaum aus gesundem Gewebe überall ausreichend war.

Wenn eine brusterhaltende Therapie nicht möglich ist, so ist in der Regel die **Abnahme der Brust** das geeignete Vorgehen. Die Chirurgen entfernen dabei den ganzen Drüsenkörper mit umgebendem Binde- und Fettgewebe sowie die bedeckende Haut, auch die Brustwarze. Sofern dies zur Vermeidung eines örtlichen Krankheitsrückfalls nötig ist, wird zusätzlich der kleine Brustmuskel entfernt. Diese Operation bietet ein hohes Maß an Sicherheit, daß der Tumor vollständig entfernt wurde. Während dieser Operation oder auch zu einem späteren Zeitpunkt kann auf Wunsch der Patientin die **Wiederherstellung der Brust** oder der erste Schritt dafür vorgenommen werden (siehe "**Brustprothese und Wiederaufbau**").

In der Regel werden zusätzlich zur Operation der Brust aus der Achselhöhle derselben Seite **Lymphknoten** entfernt und feingeweblich untersucht. Tastbare Lymphknoten können ein Hinweis auf einen Befall mit Tumorzellen sein, dies ist aber nicht zwangsläufig so. Andererseits können auch nicht-tastbare Lymphknoten befallen sein. Die Operation verfolgt zwei Ziele: Der feingewebliche Befund der Lymphknoten gibt zum einen Hinweise auf die Ausbreitung von Tumorzellen im Körper, was bedeutsam für die weitere Therapie (adjuvante Therapie) sein kann. Zum anderen sollen die bereits sichtbaren Krebstumoren in Lymphknoten sowie die nur unter dem Mikroskop sichtbaren Tochterzellen, aus denen sich im Lauf der Zeit Tumore bilden können, entfernt werden. Die **Lymphknoten der Achselhöhle** werden vom Arzt nach ihrer Lage in die Gruppen I, II und III unterteilt. Sind die Lymphknoten bei der Diagnostik unauffällig, so ist die Entfernung von Lymphknoten der Gruppen I und II üblich, sie befinden sich in der unteren und mittleren "Etage" der Achselhöhle. Als Mindestzahl werden insgesamt 10 Lymphknoten angesehen. Die Lymphknoten der Gruppe III (obere "Etage") werden nur in bestimmten Erkrankungssituationen, insbesondere bei deutlichem Befall der anderen Lymphknotengruppen, mitentfernt.

Bestrahlung:

Bei der **Strahlentherapie** werden energiereiche elektromagnetische Wellen oder hochbeschleunigte Teilchen benutzt, um bösartige Zellen abzutöten. Meistens wird von außen durch die Haut bestrahlt (**perkutane Strahlentherapie**). Eine Strahlenquelle kann aber auch für eine kurze Frist in den Körper eingebracht werden (**interstitielle Bestrahlung**). Die Wirkung der Strahlen ist im wesentlichen auf den durchstrahlten tumortragenden Körperbereich beschränkt, umliegende Bezirke werden weitestgehend geschützt. Bei einer Bestrahlung von außen führt der Weg der Strahlung zu einem tieferliegenden Tumor zwangsläufig auch durch gesundes Gewebe. Damit sich gesundes Gewebe von einer Strahleneinwirkung erholen kann, erfolgt die Bestrahlung verteilt auf viele Sitzungen (fraktioniert) mit jeweils kleiner Strahlendosis. Bösartige Zellen erholen sich in den Bestrahlungspausen weniger gut als normales Gewebe.

Wurde eine Brustentfernung durchgeführt, so ist nur bei Patientinnen mit hohem örtlichem Rückfallrisiko eine **Nachbestrahlung** notwendig. Dagegen schließt sich an die brusterhaltende Operation in der Regel eine perkutane Bestrahlung der gesamten Brust an. Diese Strahlenbehandlung beginnt zwei bis vier Wochen nach der Operation, wenn die Wundheilung abgeschlossen und eine mammographische Kontrolle erfolgt ist. Ziel der Nachbestrahlung

ist die Abtötung von möglicherweise noch in der Brust vorhandenen, aber versteckt gebliebenen Tumorzellen. Eine Bestrahlung kann auch eingesetzt werden zur Behandlung von Tochtergeschwülsten, insbesondere wenn diese das Skelett befallen (**Knochenmetastasen**), die Stabilität der Knochen gefährden oder Schmerzen verursachen.

Hormontherapie

Östrogene sind weibliche Geschlechtshormone. Vor den Wechseljahren werden sie hauptsächlich in den Eierstöcken gebildet. Parallel mit dem allmählichen Ausbleiben der Regelblutung versiegt diese Quelle. Nach den Wechseljahren werden vom Körper an anderen Stellen, hauptsächlich in Muskeln und Fettgewebe, der Leber und der Brustdrüse, weiterhin geringe Mengen des Hormons hergestellt. Dies geschieht durch die Umwandlung der in den Nebennieren gebildeten männlichen Geschlechtshormone durch das Enzym Aromatase.

Ein großer Teil der bösartigen Brusttumoren kann durch Östrogene im Wachstum angeregt werden: Je mehr Östrogene vorhanden sind, um so stärker wachsen sie. Umgekehrt können sie durch Entzug der Hormone in ihrem Wachstum gebremst werden. Zellen von Tumoren, die sich in ihrem Wachstum nicht von Hormonen beeinflussen lassen, haben in der Regel kaum Bindungsstellen für die Hormone (**Hormonrezeptoren**). Man kann den Gehalt an Hormonrezeptoren in Krebszellen durch Laboruntersuchungen bestimmen. Dabei werden sowohl Rezeptoren für Östrogene als auch solche für Gestagene gemessen. **Gestagene** sind ebenfalls weibliche Hormone, sie haben jedoch andere Aufgaben als Östrogene. Ist eine Mindestmenge einer der beiden Arten von Hormonbindungsstellen vorhanden, so bezeichnet der Arzt das entfernte Krebsgewebe als "**Rezeptor-positiv**". Bei 60 Prozent der bösartigen Brusttumoren von jüngeren Frauen (vor den Wechseljahren, **praemenopausal**) und 75 Prozent von älteren Frauen (nach den Wechseljahren, **postmenopausal**) trifft dies zu. Die Messung kann bei einer Therapieentscheidung von Bedeutung sein: Je höher der Gehalt eines Tumors an Hormonrezeptoren ist, um so wahrscheinlicher ist es, daß sein Wachstum durch eine Form der Hormontherapie gebremst werden kann. Die Hormontherapie kommt als Ergänzung zur Behandlung des bösartigen Tumors in der Brust und zur Behandlung von Tochtergeschwülsten in Frage.

Alle bisher üblichen Formen der **Hormontherapie** versuchen auf unterschiedliche Weise, die Östrogenwirkung am Tumor aufzuheben. Die einfachste Therapieform besteht in der Ausschaltung der bedeutendsten östrogenproduzierenden Organe, der **Eierstöcke**. Sie können operativ entfernt oder bestrahlt werden. Die Östrogenbildung in den Eierstöcken kann auch durch Medikamente verhindert werden: Die sogenannten **GnRH-Agonisten** greifen so in den Regulationshaushalt der Hormone ein, daß in den Eierstöcken keine Östrogene mehr gebildet werden. Des weiteren können zusätzliche Hormone oder antihormonell wirksame Substanzen (**Antihormone**) gegeben werden: Werden Gestagene in hohen Dosen eingenommen, so hemmen sie das Tumorwachstum über zwei Wege: Sie vermindern die Östrogenherstellung im Körper und behindern die Bildung

von Östrogenrezeptoren in den Tumorzellen. **Anti-Östrogene** (bekanntestes Beispiel ist Tamoxifen) besetzen die Östrogenrezeptoren der Krebszelle und blockieren diese so für das Hormon Östrogen. **Aromatasehemmer** verhindern die Bildung von Östrogenen, indem sie die Umwandlung von männlichen Geschlechtshormonen zu Östrogenen blockieren.

Da **vor der Menopause** das Keimdrüsenhormon Östrogen fast ausschließlich in den Eierstöcken gebildet wird, ist hier die Ausschaltung der Hormonproduktion in den Eierstöcken eine wirksame therapeutische Maßnahme. Wenn es angebracht ist, können andere hormonelle Therapieformen folgen. Mit den Wechseljahren versiegt allmählich die Hormonproduktion in den Eierstöcken und schließlich werden nur noch geringe Östrogenmengen im Körper über andere Herstellungswege (siehe oben) gebildet. Die Hormontherapie besteht dann meist aus der Gabe eines Anti-Östrogens. Bei Bedarf können Aromatasehemmer und Gestagene folgen.

Die Hormonbehandlung hat den Vorteil einer **sehr guten Verträglichkeit**. Die Wirksamkeit der Therapie tritt erst nach Wochen ein, und die Medikamente müssen über mehrere Jahre eingenommen werden.

Chemotherapie:

Als Chemotherapie bezeichnet man die Gabe von **Zytostatika** - Medikamenten, welche die Zellteilung hemmen und Tumorzellen zum Absterben bringen. Sie wirken sehr gut gegen rasch wachsende Zellen, eine Eigenschaft insbesondere von Krebszellen. Bei bösartigen Tumoren der Brust kommt die Chemotherapie als Ergänzung zur Operation (ggf. mit Nachbestrahlung) und zur Behandlung von Tochtergeschwülsten in Frage.

Das Medikament oder die Medikamentenkombination wird abhängig von der Erkrankungssituation und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Erkrankten gewählt. Viele Zytostatika werden in Form von Infusionen verabreicht, manche als Tabletten. Sie werden meist an einem oder mehreren Tagen hintereinander gegeben. Der Fachausdruck für einen Behandlungsabschnitt dieser Art ist **Chemotherapie-Zyklus**. Die Medikamente werden nach einem erprobten Schema, in dem die Medikamentenmengen und die zeitlichen Abstände festgelegt sind, verabreicht. Danach folgt eine Behandlungspause von 2 bis 4 Wochen, während der die Medikamente wirken sollen und sich der Körper von den Nebenwirkungen erholen kann. In der Regel folgen mehrere Zyklen aufeinander.

Der Arzt hat verschiedene Möglichkeiten, um unangenehme **Nebenwirkungen** vorzubeugen oder sie zumindest zu lindern. Auch reagieren Patientinnen sehr unterschiedlich auf die Chemotherapie. Bei manchen sind die Begleiterscheinungen stärker, bei anderen weniger stark ausgeprägt. Nebenwirkungen bei der Chemotherapie entstehen dadurch, dass das Medikament nicht nur die Krebszellen, sondern auch alle anderen Körperzellen angreift, die sich gerade teilen. Sie betreffen daher vor allem das **Knochenmark**, in dem die Blutzellen entstehen, und die **Schleimhäute des Verdauungstraktes**, denn diese Zellen teilen sich besonders häufig, wie eben auch Krebszellen. Die Medikamente verursachen in unterschiedlichem Maße Schwäche, Übelkeit und Erbrechen. Da sich auch die Zellen an den Haarwurzeln sehr oft teilen, kann es zu einem vorübergehenden Haarausfall,

der bisweilen bis zum völligen Haarverlust führen kann, kommen. Die Haare wachsen nach der Behandlung innerhalb von 3-6 Monaten wieder nach. Die belastende Zeit, bis die Haare nachgewachsen sind, kann auf Wunsch der Patientin mit einer Perücke überbrückt werden. Die Kosten für eine Kunsthaarperücke werden von der Krankenkasse übernommen.

Art und Ausmaß der Nebenwirkungen bestimmen die noch zumutbare Menge eines Medikamentes und den zur Erholung nötigen zeitlichen Mindestabstand zwischen zwei Gaben. Schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere eine starke Beeinträchtigung der Neubildung von Blutzellen, müssen vermieden werden. Durch die Entwicklung von Medikamenten, welche die Neubildung von Blutzellen anregen (**Wachstumsfaktoren**) sowie der Übertragung von Stammzellen der Blutbildung (Knochenmarktransplantation oder periphere **Blutstammzelltransplantation**) haben die Ärzte wirksame Mittel, um diese gefährliche Nebenwirkung besser zu behandeln oder zu vermeiden. Dadurch können Chemotherapie-Schemata heute intensiver (kürzere Abstände) gestaltet und/oder mit höheren Dosen von Medikamenten durchgeführt werden (**intensivierte Chemotherapie, Hochdosischemotherapie**). Diese Methoden sind in ausgewählten Situationen in der Erprobung, der Wert für verschiedene Gruppen von Patientinnen ist noch nicht abschließend geklärt.

Mammakarzinombehandlung in der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg werden in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Bastert) Patientinnen mit Mammakarzinom im Rahmen mehrerer innovativer Studien behandelt.

Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation

Das Prinzip der **Stammzelltransplantation** besteht darin, daß zunächst durch eine **hoch dosierte Chemotherapie** möglichst alle Tumorzellen im Körper zerstört werden sollen. Hierdurch wird allerdings auch das Knochenmark und damit die Blutbildung langfristig unterdrückt und geschädigt. Um dies zu umgehen, werden im Anschluß an Hochdosischemotherapie dem Patienten sog. blutbildende Stammzellen, die in einer früheren Phase der Therapie aus dem eigenen Körper entnommen und eingefroren wurden, infundiert. Diese Stammzellen siedeln sich „automatisch“ im Knochenmark an und führen innerhalb von 10 - 14 Tagen zur Normalisierung der Blutbildung.

In ersten Studien Ende der 80er und zu Beginn der 90er Jahre konnten durch diese Therapieform günstigere Ergebnisse im Vergleich zur Standardchemotherapie bei Patienten mit **metastasiertem**

Mammakarzinom oder **Hochrisiko-Mammakarzinom** (d.h. keine Fernmetastasen, aber Befall vieler Lymphknoten in der Achsel), erreicht werden (Gianni 1995, Peters 1989, 1993, 1996). In diesen Studien wurden die Ergebnisse der Hochdosistherapie mit den Ergebnissen anderer, z.T. älterer Studien mit Standardchemotherapie verglichen.

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Heidelberg wurden seit 1993 ca. 140 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und ca. 165 Patienten mit Hochrisiko Mammakarzinom mit der Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt. Die Zwischenergebnisse dieser Studien wurden mehrfach publiziert (Schneeweiß, Hensel et.al, Stem cells 2001; Hohaus, Cancer Chemother Pharmacol. 1999; Hohaus, Br J Cancer. 1999; Hohaus, Semin Oncol. 1998; Huober, J Cancer Res Clin Oncol. 1998; Hohaus, Br J Haematol. 1997; Haas, Eur J Cancer 1997).

Aktuell publizierte vorläufige Ergebnisse zweier vergleichender, „randomisierter“ Studien konnten jedoch keinen Unterschied zwischen Hochdosis Chemotherapie und konventioneller Therapie zeigen (Stadtmauer 2000, Lotz 1999). Seit der ersten Veröffentlichung vorläufiger Daten dieser und weiterer randomisierter Studien auf dem **Jahrestreffen der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) in Atlanta 1999** sind die Rekrutierungen für die meisten dieser Studien drastisch zurückgegangen. Eine Auswertung des eigenen Patientengutes konnte ebenfalls keinen Vorteil der Hochdosis Chemotherapie mit Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Therapie zeigen (Schneeweiß, Hensel et.al. 2001). Die meisten der Studien zur Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zeigten zwar höhere Ansprechraten, jedoch auch nach dieser Therapie kann nur bei 15 - 20 % der Patientinnen eine längerfristige Remission (> 5 Jahre) erreicht werden (Lazarus 1998).

Im Rahmen eines neuen, innovativen Therapieprotokolls werden in unserer Klinik in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Heidelberg seit 1999 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit drei Zyklen einer konventionellen Chemotherapie („DT“) und bei Ansprechen auf diese Behandlung mit einer einmaligen Hochdosischemotherapie nach dem sog. „STAMP-V“-Schema mit anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt. Im Anschluss an die Wiedererholung der Blutbildung werden diejenigen Patientinnen, deren Tumorgewebe das sog. **Her2/neu-Antigen** aufweisen (ein bestimmtes Oberflächeneiweiß, welches auf den Tumorzellen eines Drittels der Patientinnen mit Mammakarzinom zu finden ist), mit einer langfristigen „Immuntherapie“ mit dem monoklonalen Antikörper **Herceptin** behandelt. Hierdurch soll eine minimale Restmenge an Tumorzellen, die nach der Hochdosischemotherapie im Körper verblieben ist, unter Kontrolle gehalten werden. Diejenigen Patientinnen, die nicht dieses Oberflächeneiweiß auf ihren Tumorzellen tragen, werden im Rahmen einer internationalen, multizentrischen (d.h. an mehreren Kliniken stattfindenden), randomisierten (d.h. vergleichenden) Studie mit einer **synthetischen Tumorstoffvakzine** namens **Theratope** der Firma Biomira Inc., Kanada, behandelt. Hierbei handelt es sich um eine **Impfung** mit künstlich hergestelltem, ansonsten unschädlichem Tumoreiweiß.

Immunologische Therapie

Für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom werden in unserer Klinik weitere Konzepte zur **immunologischen Therapie** entwickelt. Im Rahmen einer Phase I/II-Studie sollen **cytokininduzierte Killerzellen (CIK-Zellen)** in Kombination mit einem **bispezifischen Antikörper** (Entwicklung in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (**DKFZ**), **Dr. Moldenhauer**) eingesetzt werden. Diese cytokininduzierten Killerzellen sind aus dem Blut der Patientinnen gewonnene Lymphozyten (weiße Blutkörperchen), die im Labor vorbereitet ("scharf gemacht") werden und dann zusammen mit einem Eiweißkörper (bispezifischer Antikörper) wieder in den Körper der Patientin zurückgegeben werden. Der bispezifische Antikörper findet die Tumorzellen und stellt eine enge Verbindung zwischen Tumorzelle und "scharf gemachter" Killerzelle her. Hierdurch sollen die Killerzellen ohne die bei der Chemotherapie bekannten Nebenwirkungen den Tumor zerstören.

Eine weitere „immunologische“ Therapie stellt die allogene Stammzelltransplantation (d.h. Transplantation von Stammzellen eines gewebeverträglichen Spenders) dar. Auch sie wird in unserer Klinik erprobt. Im Rahmen einer Therapiestudie behandeln wir Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die maximal 55 Jahre alt sind, mit einer niedrigdosierten Chemotherapie sowie einer ebenfalls niedrig dosierten Strahlentherapie und anschließender Übertragung von fremden Stammzellen (sogenannte „Mini-allogene Stammzelltransplantation“). Hierfür kommen nur Patientinnen in Frage, die einen gewebeverträglichen Bruder oder Schwester haben. Durch dieses im Vergleich zur „herkömmlichen“ Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation verhältnismäßig schonende Verfahren erhoffen wir uns auch für diese Patientinnen eine Chance auf langfristige Remissionen.

All diese Therapieformen und Studienprotokolle können nur in enger Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen der Universitätsfrauenklinik Heidelberg (<http://www.med.uni-heidelberg.de/einrichtungen/gynaekologie/index.html>) unter der Leitung von Herrn Professor Dr. G. Bastert durchgeführt werden. Ansprechpartner in der Universitätsfrauenklinik ist Herr Oberarzt **Dr. A. Schneeweiß** (Tel. 06221-567856). Ansprechpartner in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Leitung Prof. Dr. A. D. Ho) ist Herr Oberarzt **Dr. M. Hensel** (Tel. 06221-568001), Frau Oberärztin **Dr. G. Egerer** (Tel. 06221-568008) sowie **Herr Dr. Kornacker** (Tel. 06221-568001).

(Dieser Text beruht auf Informationen und Empfehlungen für Patienten und ihre Angehörige, die vom Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, vom Tumorzentrum München sowie von der Physician Data Query des National Cancer Institute der USA, veröffentlicht werden.)

Interessante Links, weitere Informationen:

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Patienteninformation
<http://www.dkfz.de/Patienteninfo/pdq-text/breast.htm>

Krebsinformationsdienst am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
<http://www.krebsinformation.de/krebsarten.html>

Deutsche Krebshilfe
<http://krebshilfe.de/>

Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust
http://intouch.cancernetwork.com/PatientGuides/BSE_German.htm

Krebsinformation des NCI (National Cancer Institute) auf deutschem Server, z.T. mit Übersetzung
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/200013.html>

Universitätsfrauenklinik Heidelberg
<http://www.med.uni-heidelberg.de/einrichtungen/gynaekologie/index.html>