

# Wenn der Brustkrebs wiederkommt



„Gemeinsam Verstehen“, Patientinnentag des Interdisziplinären  
Brust- und Genitalkrebszentrums, AGAPLESION MARKUS  
KRANKENHAUS, Frankfurt am Main, 10.09.2016

**PD Dr. M. Thill**

**Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe**

**Zertifiziertes Brustzentrum (DKG, DGS)**

**AGAPLESION Markus Krankenhaus**

**Frankfurt am Main**



- Rezidiv
- Metastasierung
- Was können Sie selbst tun?



# Das Lokalrezidiv

Das Rezidiv ist ein Krankheitsrückfall.

Bei einem Rezidiv handelt es sich um ein neues:

- Krebsneubildung an der operierten Brust (**In-Brust-Rezidiv**) oder
- Krebsneubildung an der Brustwand nach Brustentfernung (**Brustwandrezidiv**)

Es muss mit einer Auftrittswahrscheinlichkeit von 1 Prozent pro Jahr gerechnet werden.

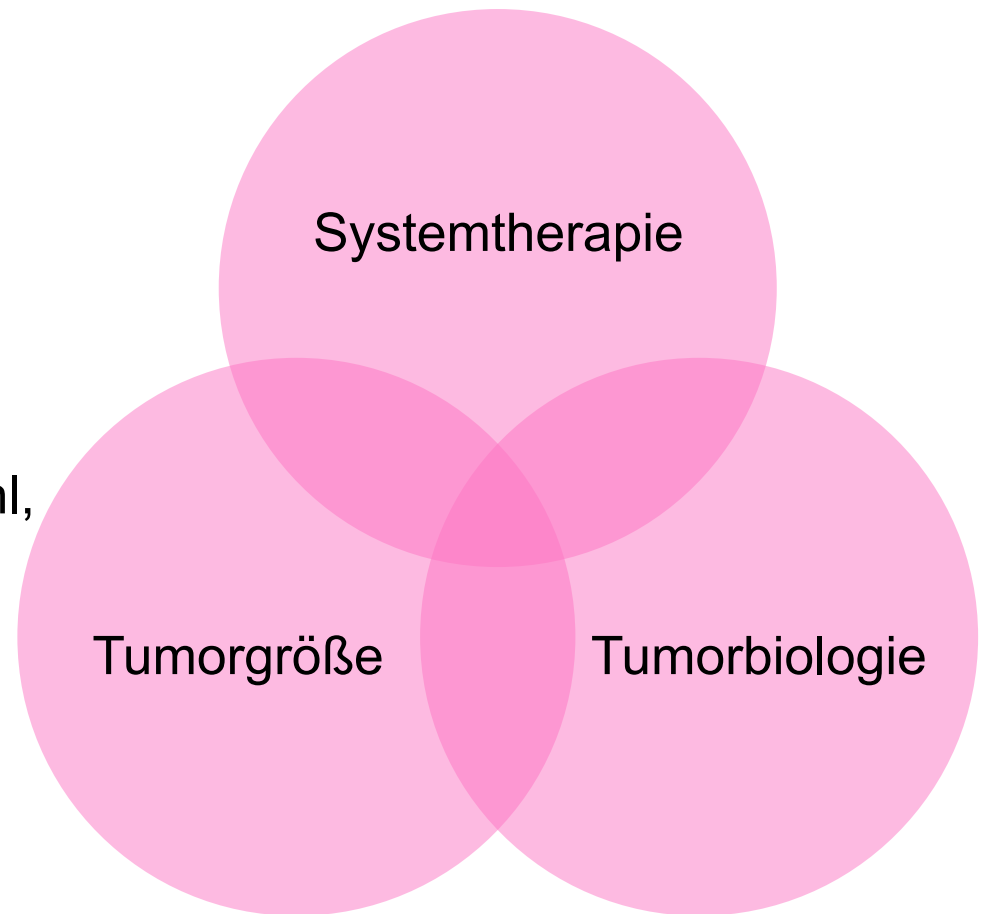
Nach einer kompletten Entfernung der Brust ist die Wahrscheinlichkeit etwas geringer (aber nicht prognostisch relevant)

- 10% nach brusterhaltender Therapie und Bestrahlung der Brust
- 4% nach Brustentfernung

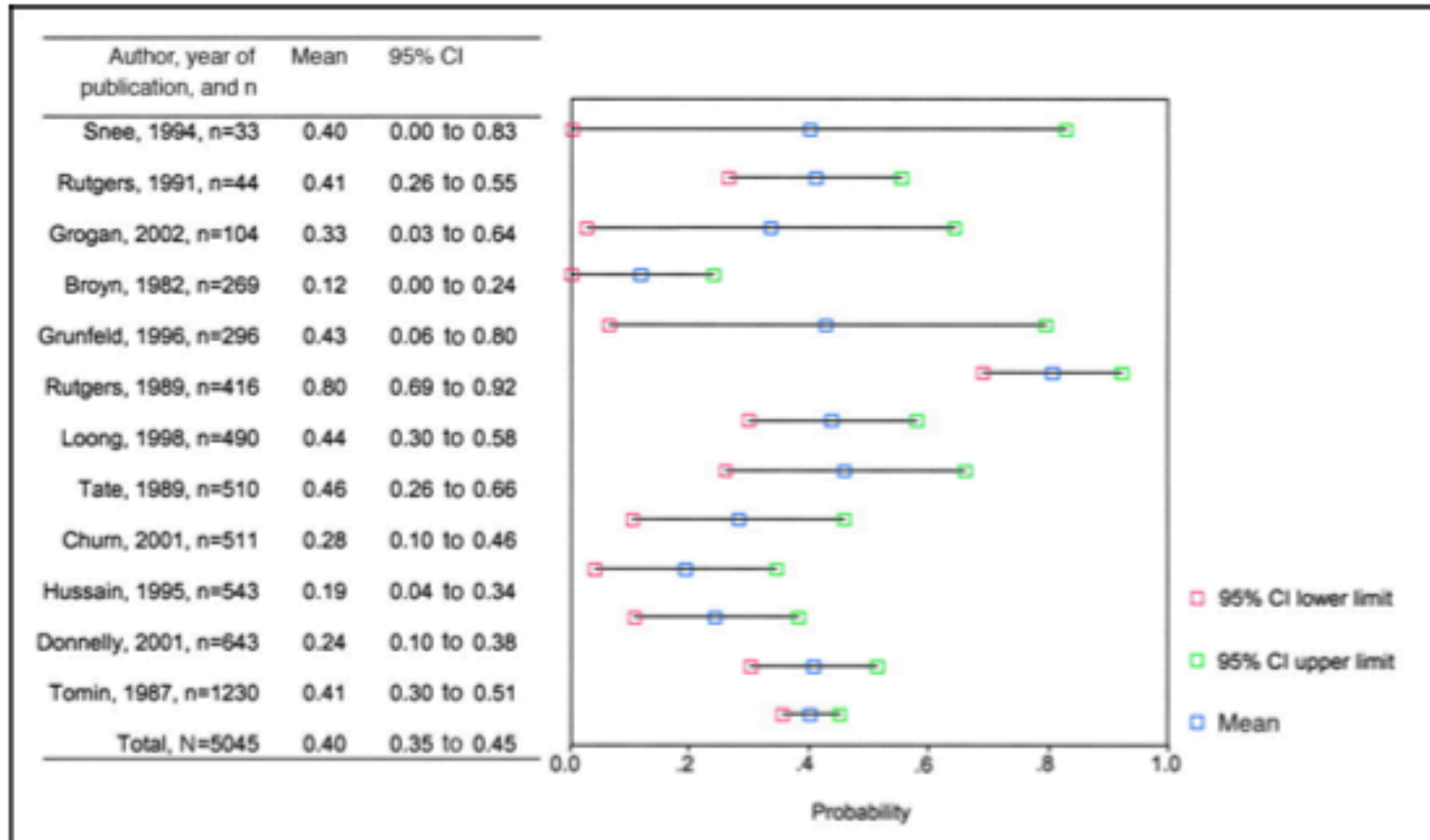


# Das Lokalrezidiv

- Nicht ausreichender Sicherheitsabstand bei Brustkrebs oder Brustkrebsvorstufen (DCIS) nach Entfernung
- Abhängig von der Therapiewahl, der Tumorbiologie und der Größe des Tumors



# 40% aller Lokalrezidive werden ohne Symptome in der Nachsorge durch Routineuntersuchungen entdeckt



de Bock, G.H. et al. J Clin Oncol; 22:4010-4018 2004



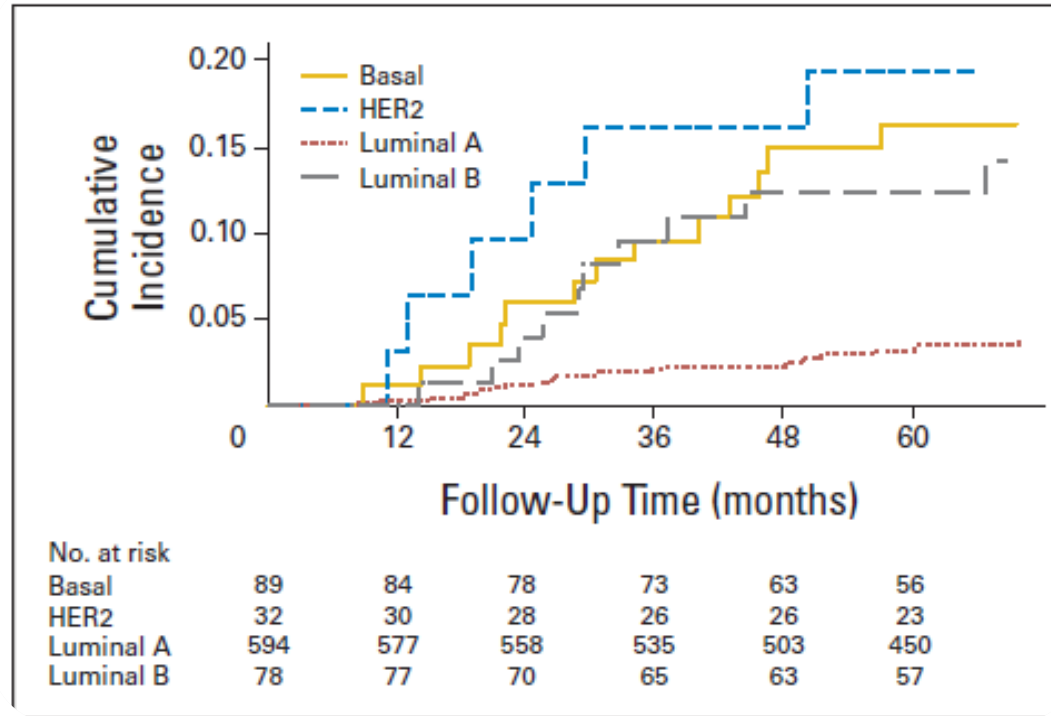
## MRT vs. konventionelle Diagnostik beim Lokalrezidiv

- 10/35 Studien (N=494 Pts.) für Analyse
- Eingeschlossen wurden Studien, in denen MRT mit den herkömmlichen Verfahren verglichen wurde
- Keine Daten für den Vergleich MRT mit Triple Diagnostik
- Eine neg. MRT nützlicher als ein positives MRT

**Keine Empfehlung für den  
Routineeinsatz des MRT**



# Das Lokalrezidiv - Tumorbiologie



No. at risk						
	0	12	24	36	48	60
Luminal B	78	77	70	65	63	57
Luminal A	594	577	558	535	503	450
HER2	32	30	28	26	26	23
Basal	89	84	78	73	63	56

Nguyen PL et al, JCO 2008



# Was ist zu tun? – 1. Diagnostik

**Untersuchung, ob Metastasen vorhanden sind nach Abklärung beider Brüste (Mammographie, Ultraschall, MRT)**

- Knochenszintigraphie
- Oberbauchsonographie
- Röntgen-Thorax
- ggf. CT oder weitere bildgebende Maßnahmen





## Was ist zu tun? – 2. Lokale Therapie

- Probeentnahme zur Diagnosesicherung und Sicherung der Tumorcharakteristika (Bsp.: Rezeptorstatus)
- Entfernung des Tumors im Gesunden (Sicherheitsabstand für DCIS 2mm)
- ggf. komplette Entfernung der Brust diskutieren, da bei Erhaltung der Brust das Risiko für zweites Rezidiv und der dann notwendigen Entfernung der Brust erhöht ist.
- Besprechung der weiteren Therapie in der interdisziplinären Tumorkonferenz; Abklärung, ob bestrahlt wird/bestraht werden kann
- Immer den Wunsch der Patientin berücksichtigen. Die Aufklärung über Vor- und Nachteile der einzelnen Maßnahmen ist unbedingt erforderlich.



## Was ist zu tun? – 3. Systemische Therapie

### **Antihormonelle Therapie:**

- › bei positivem Hormonrezeptorstatus
- › Art der hormonellen Therapie hängt davon ab, ob die Frau sich vor oder nach den Wechseljahren befindet

### **Chemotherapie insbesondere bei:**

- › negativem Hormonrezeptorstatus
- › jungen Patientinnen
- › kurzer Zeit zwischen Ersterkrankung und Rezidiv
- › mehreren Rezidiven

### **Antikörpertherapie bei:**

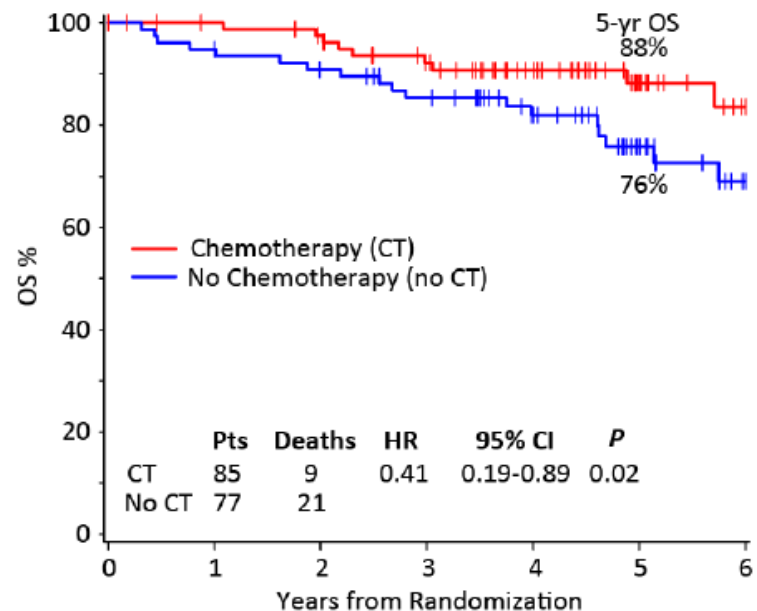
- › HER2-positivem Rezidiv



# Was ist zu tun? – 3. Systemische Therapie

San Antonio Breast Cancer Symposium – December 4-8, 2012

## CALOR Trial – Overall Survival



	0	1	2	3	4	5	6
Number at Risk							
Chemotherapy	85	80	76	65	51	29	14
No Chemotherapy	77	72	68	61	47	30	15



# Die Fernmetastasierung

- Metastasen sind Tochtergeschwülste, d.h. Absiedlungen von Brustkrebszellen im Körper.
- Auftreten ist nach Jahren bis Jahrzehnten möglich (Risiko ist abhängig von Tumoreigenschaften bei Erstdiagnose und der damaligen Therapie).
- In der Regel sind Metastasen nicht heilbar, Brustkrebs wird zu einer chronischen Erkrankung. Es gibt jedoch Fälle mit einer geringen Anzahl von Metastasen, die durch lokale Therapie (Bsp. OP) geheilt werden können.
- Die Tumorzellen haben meistens die gleichen Eigenschaften wie der erste Tumor (aber: dieses sollte durch eine Probeentnahme aus der jeweiligen Metastase überprüft werden)



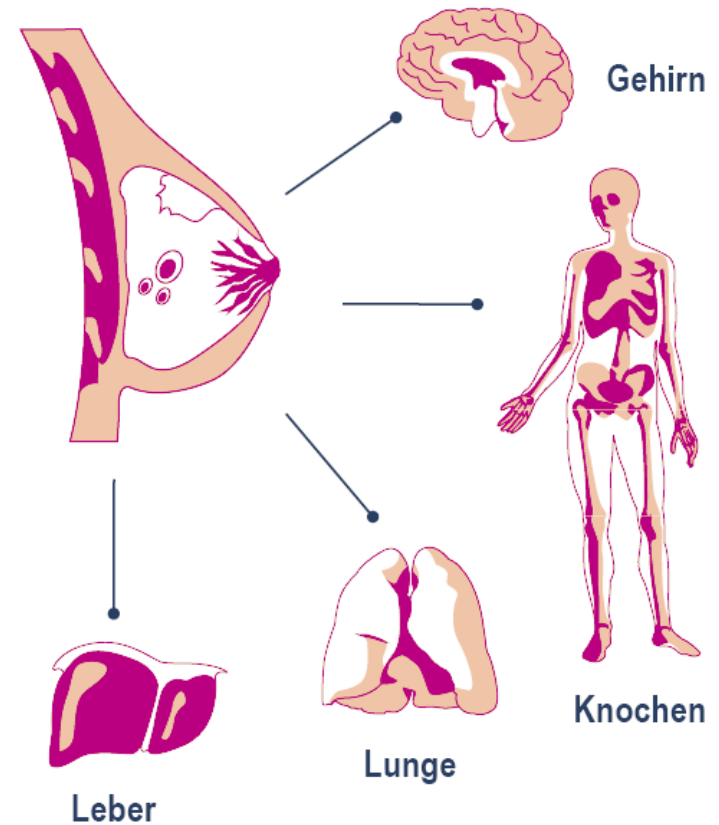
# Die Fernmetastasierung

Metastasen treten häufig auf in:

- Knochen
- Lunge
- Leber

seltener in:

- Gehirn
- Bauchfell
- Lungenfell
- Milz
- Eierstöcken (Krebsvorsorge!)



# Die Fernmetastasierung: Warnsignale

- Gewichtsabnahme
- Appetitlosigkeit, Erbrechen
- plötzliche Schwellung des Arms
- über längere Zeit bestehender Husten, der trotz Therapie nicht verschwindet
- fleckige Hautveränderungen
- Schmerzen über längere Zeit



# Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

---

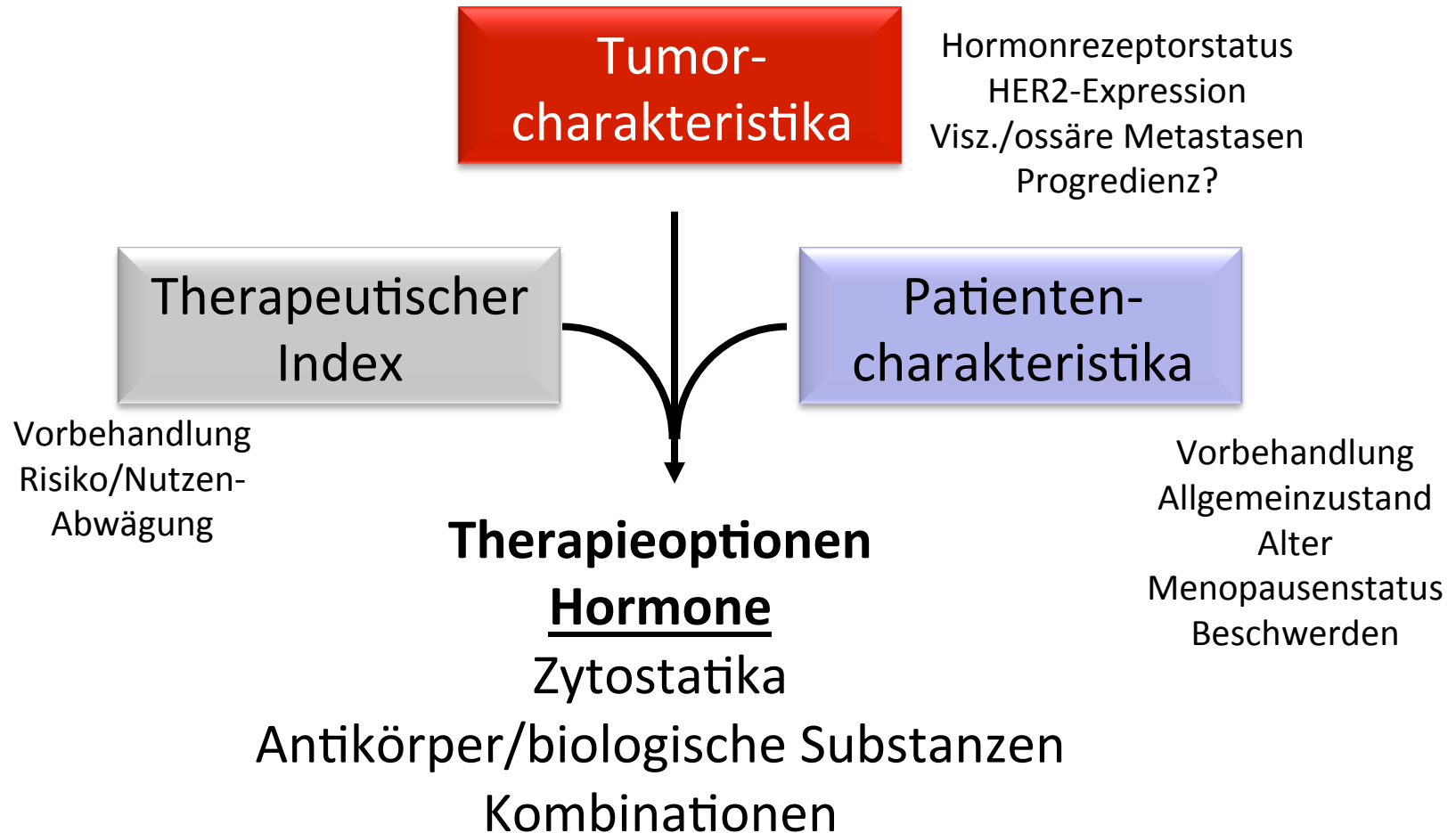
- **Ziele:**
- Lebensqualität verbessern bzw. bewahren (QoL)
- Verlängerung von PFS+ Gesamtüberleben
- Symptomlinderung, Toxizität
- Durchführbarkeit



# Metastasiertes Mammakarzinom

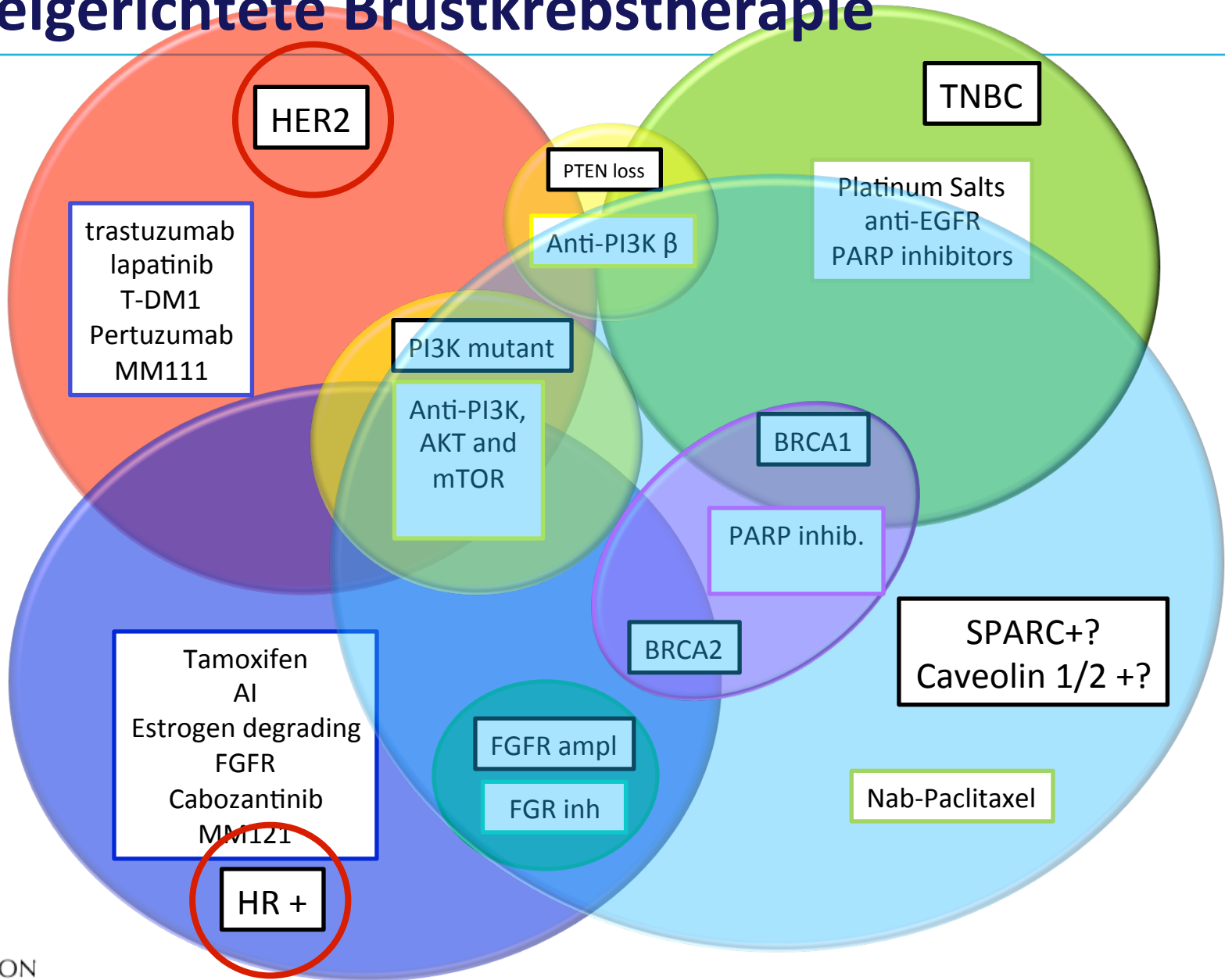
## Therapiekriterien

---





# Zielgerichtete Brustkrebstherapie



# Rezeptordiskordanz - Rezeptorstatusveränderung

---

**Biopsie → diagnostische Sicherheit ↑**

z.B. Detektion anderer Tumorentitäten,  
Ausschluss benigner Läsionen,  
Metastasen anderer Tumoren,...

**Ursache der Diskordanz ist nicht entscheidend !**

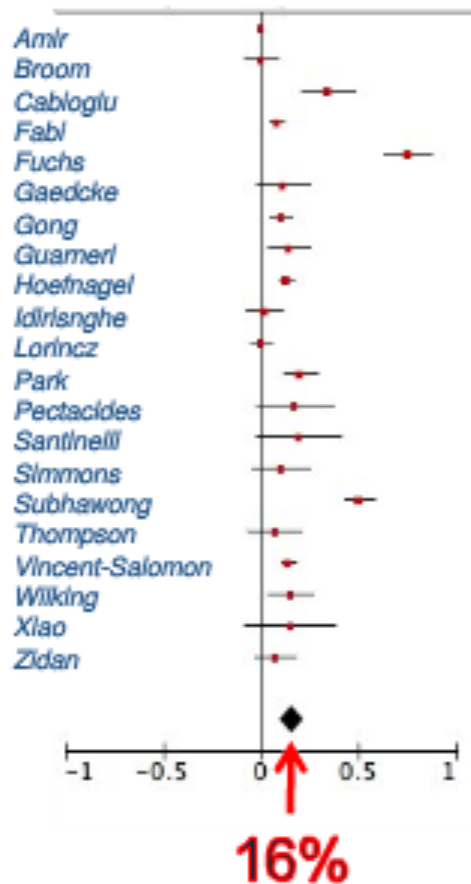
**→ Behandlung erfolgt nach neuem Rezeptorstatus**

**= Therapieänderung bei 12-15% der Pat.**

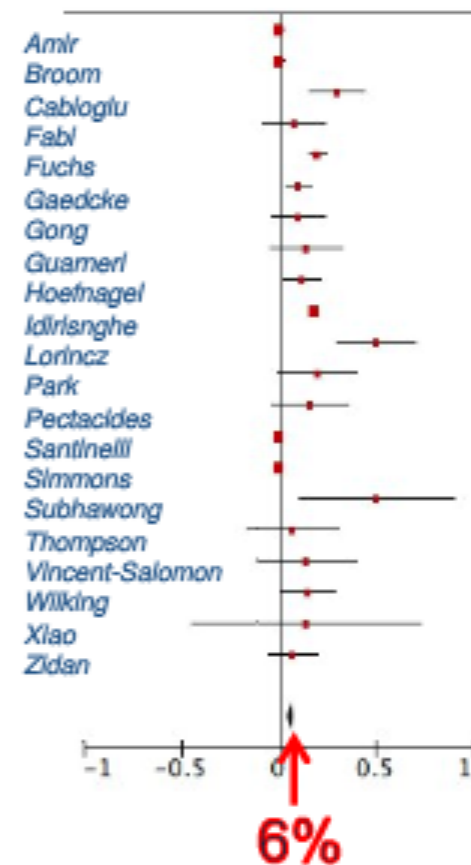


# Metaanalyse: Primärtumor/Metastase-HER2

Individual study and weighted pooled estimate for **negative to positive** HER2 discordance = 16% (95% CI 10-22%)



Individual study and weighted pooled estimate for **positive to negative** HER2 discordance 6% (95% CI 5-8%)



# Gibt es eine **Subgruppe** mit einer Diskordanzrate, die niedrig genug ist, um eine Re-Biopsie als nicht notwendig anzusehen?

---

Daten zu einer niedrigen Diskordanzrate

**Triple negative-Tumoren** 6,8 %

vs. **Nicht-Triple negative-Tumoren** 44 %

→ **weitere Studien und Validierung erforderlich**



## Definition

Palliativmedizin ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung, deren Hauptziel es ist, die verbleibende Zeit so angenehm wie möglich zu gestalten.



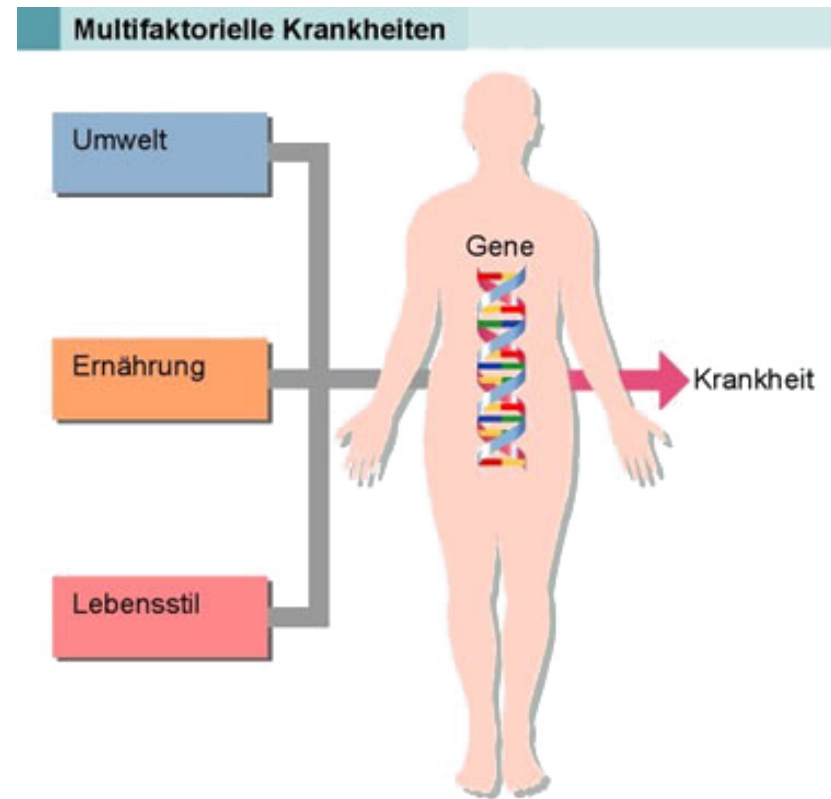
# Ziele der Palliativmedizin

- Lebensqualität  
(sollte bei jeder Therapieplanung im Vordergrund stehen)
- Verringerung der Symptome durch den Tumor  
(z.B. Schmerzen, drohender Organausfall)
- Lebensverlängerung  
(eine deutliche Lebensverlängerung ist durch die modernen  
Therapiekonzepte – Chemotherapien, Antikörpertherapien und  
weitere zielgerichtete Therapien zu erwarten.)



# Kriterien für die richtige Therapie

- Allgemeiner Gesundheitszustand
- Beschwerdebild
- HER2-Status
- Hormonrezeptorstatus
- Menopausenstatus
- Ort der Metastasen
- Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung
- vorausgegangene Therapien
- Wunsch der Patientin



## Wird angewandt bei:

- negativem Hormonrezeptorstatus, d.h. wenn die Metastasen nicht auf eine Antihormontherapie ansprechen
- bei raschem Fortschreiten der Erkrankung
- oder nach Durchführung aller verfügbaren antihormonellen Therapien

## Als Monotherapie (= eine Substanz) oder Kombinationstherapie (= zwei oder mehrere Substanzen kombiniert) abhängig von:

- Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung
- Ort der Metastasen
- Allgemeinzustand und Beschwerdebild





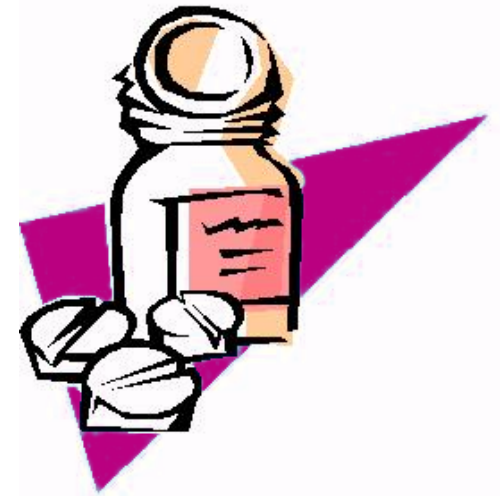
# Antihormontherapie

**Ist die Therapie der ersten Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus, d.h. wenn der Tumor auf Hormone anspricht.**

**Wenn der Brustkrebs bei der Erstdiagnose hormonabhängig war, sind es die Metastasen in der Regel auch.**

## **Die antihormonelle Therapie ist in der Regel**

- gut verträglich
- wirksam
- in Tablettenform einnehmbar
- und erhält die Lebensqualität sehr gut



# Antihormonelle Therapie

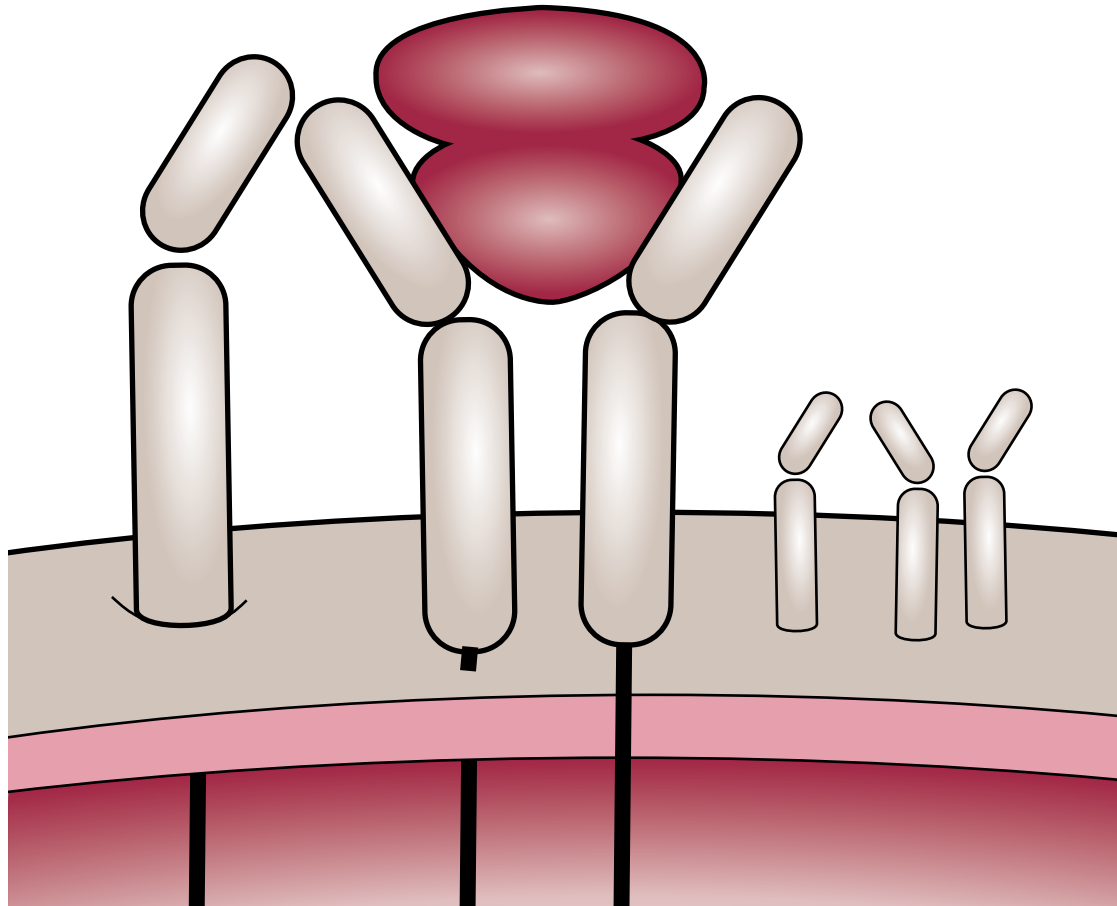
---

- Bestimmte Brusttumorzellen benötigen zum Wachsen weibliche Hormone, die über spezielle „Andockstellen“ (sog. Rezeptoren) wirken.
- Blockiert man diese Rezeptoren oder die Hormonproduktion, können die Krebszellen nicht mehr wachsen.
- Welche Medikamente eingesetzt werden, hängt davon ab, ob sich die Patientin vor oder nach den Wechseljahren befindet.
- Die antihormonelle Therapie wird sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt, entweder als sogenannte Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapien (wie z.B. mit der Chemotherapie oder der Antikörpertherapie)

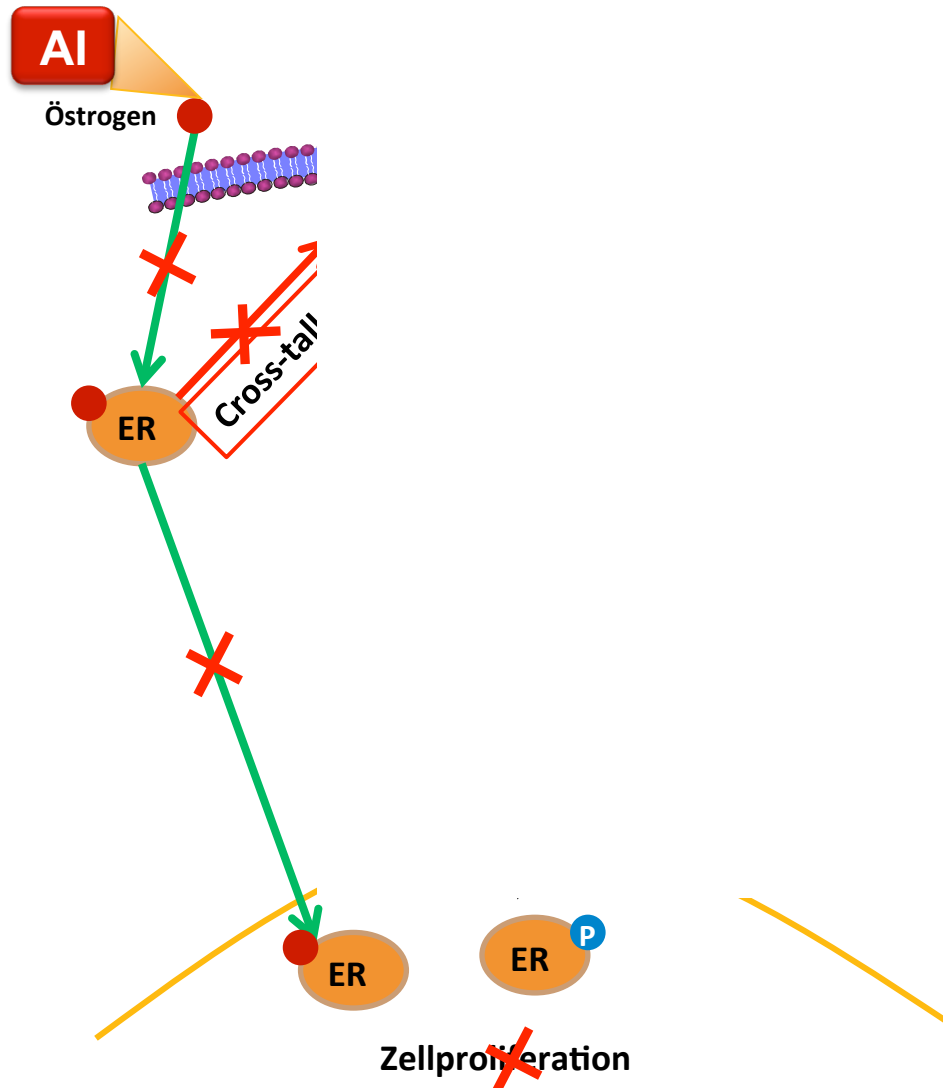


# Antihormonelle Therapie

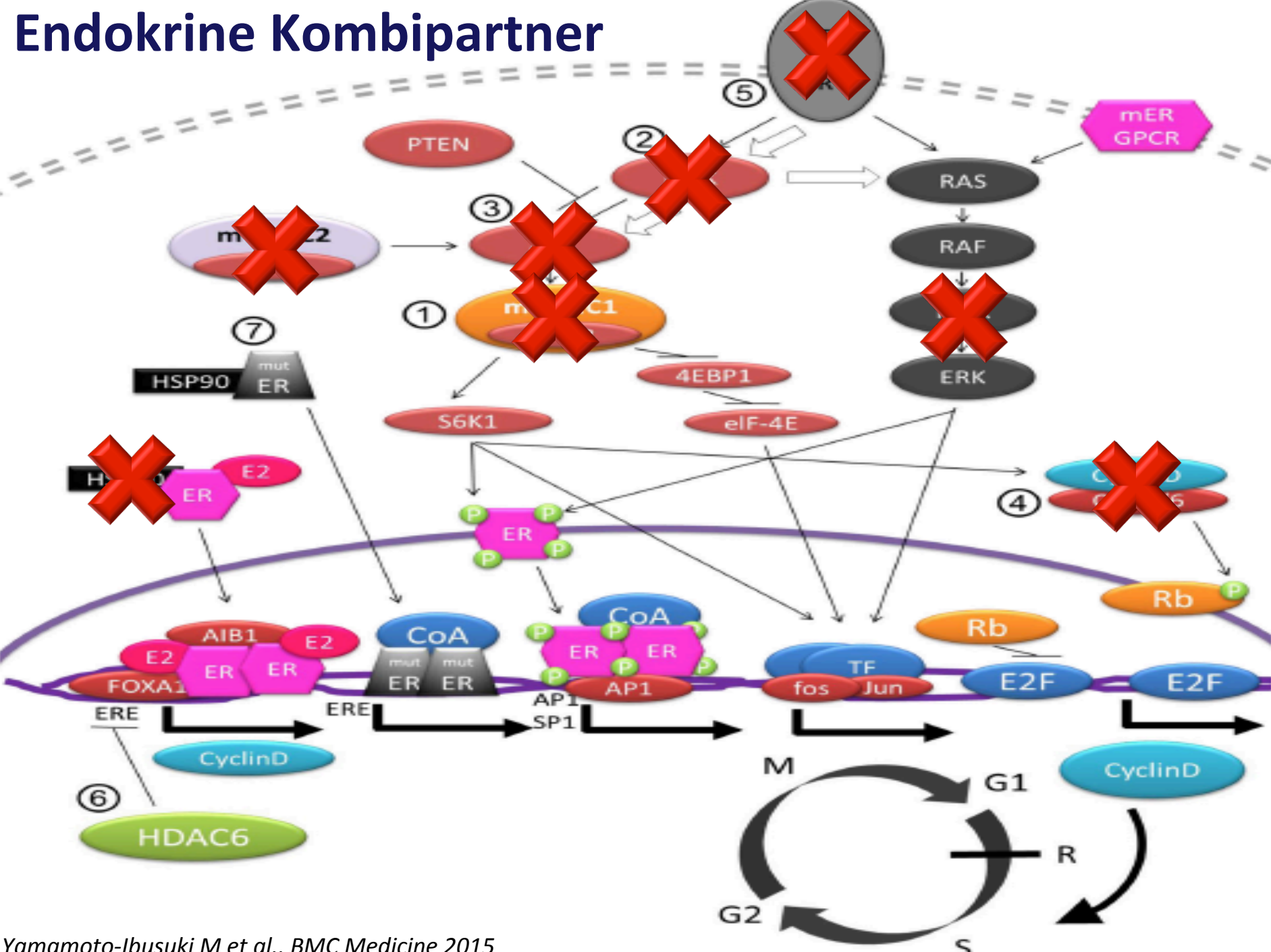
---



# Cross Talk – wenn sich die Signalwege unterhalten



# Endokrine Kombipartner



# Was ist HER2?

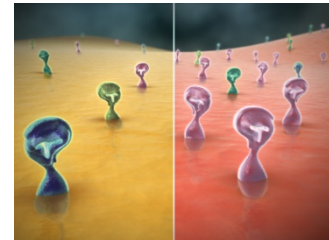
---

- HER2 = Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
- Der Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2 ist eine Eiweißstruktur auf der Zelloberfläche, die die Zelle veranlasst, sich zu teilen und zu vermehren.
- Bei ca. 20% der Tumore sind die HER2-Rezeptoren auf der Zelloberfläche massiv erhöht, d.h. die Zellen wachsen unkontrolliert und vermehren sich übermäßig. Man spricht von einer HER2-Überexpression und einem HER2-positiven Brustkrebs.
- Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor haben im Vergleich zu Frauen mit HER2-negativen Tumoren einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Prognose.

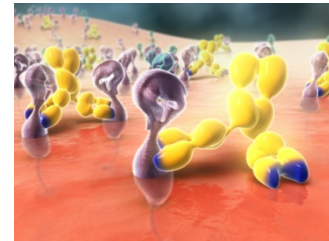


# HER2-Antikörpertherapie

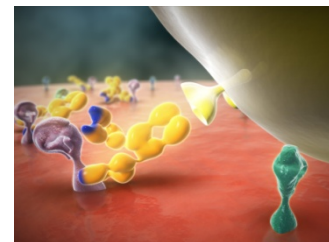
- HER2-Antikörpertherapie: wirksam bei Krebszellen mit bestimmten Rezeptoren (HER2-positiv)
- aktiviert das körpereigene Immunsystem
- blockiert das Wachstum oder zerstört die Zelle
- wird in der Regel mit Chemotherapie kombiniert
- ist in der Regel gut verträglich
- regelmäßige Kontrolle von Herz- und Lungenfunktion



Überexpression an HER2-Rezeptoren (rechte Bildhälfte)



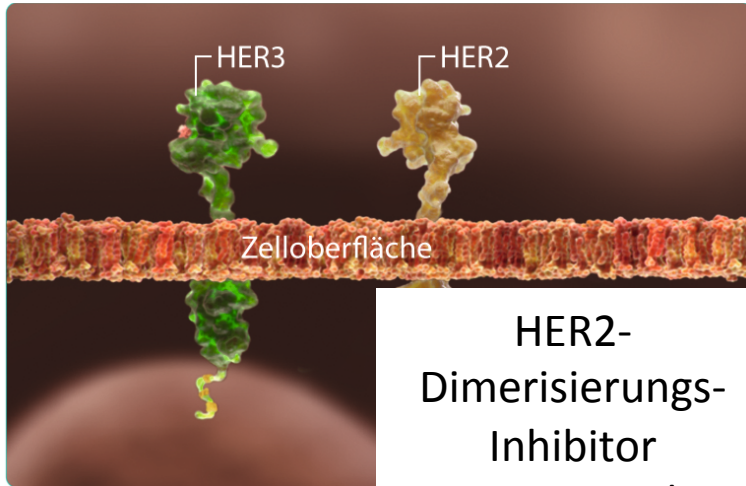
Der HER2-Antikörper bindet an die Rezeptoren und verhindert so das Wachstum der Zelle



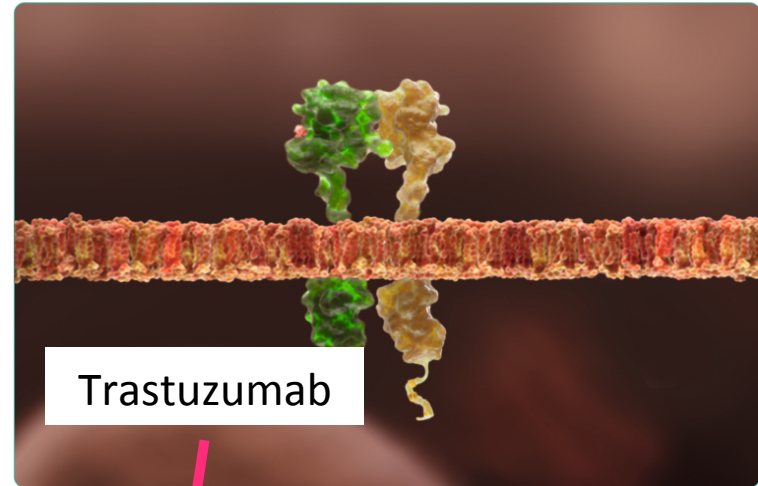
Gleichzeitig wird die Immunabwehr aktiviert und die Tumorzellen vom Immunsystem durch Makrophagen (Fresszellen) zerstört.



# Wie funktioniert anti-HER2 Therapie?

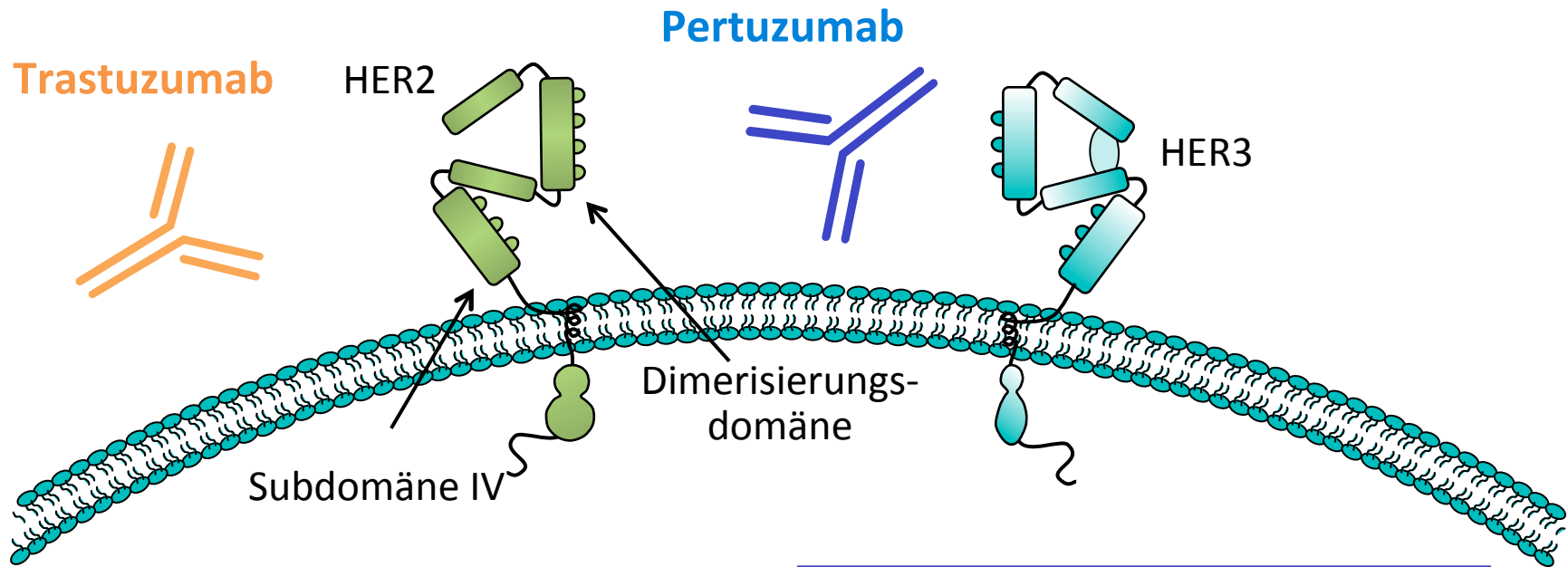


HER2-  
Dimerisierungs-  
Inhibitor  
Pertuzumab





# Doppelte Antikörper-Blockade mit Perjeta & Herceptin: Komplementäre Wirkmechanismen



Herceptin **hemmt Liganden-unabhängiges HER2-Signaling** und markiert Zellen für die Zerstörung durch das Immunsystem

Pertuzumab hemmt **Liganden-abhängige Heterodimerisierung** von HER2 und so die Liganden-initiierte Signalaktivierung, was zu einer **effektiveren Blockade** der HER2-gesteuerten Signale führt

nach: Chos HS et al., Nature 2003; Fendly BM et al., Cancer Res 1990; Franklin MC et al., Cancer Cell 2004; Nahta R et al., Cancer Res 2004; Scheuer W et al., Cancer Res 2009

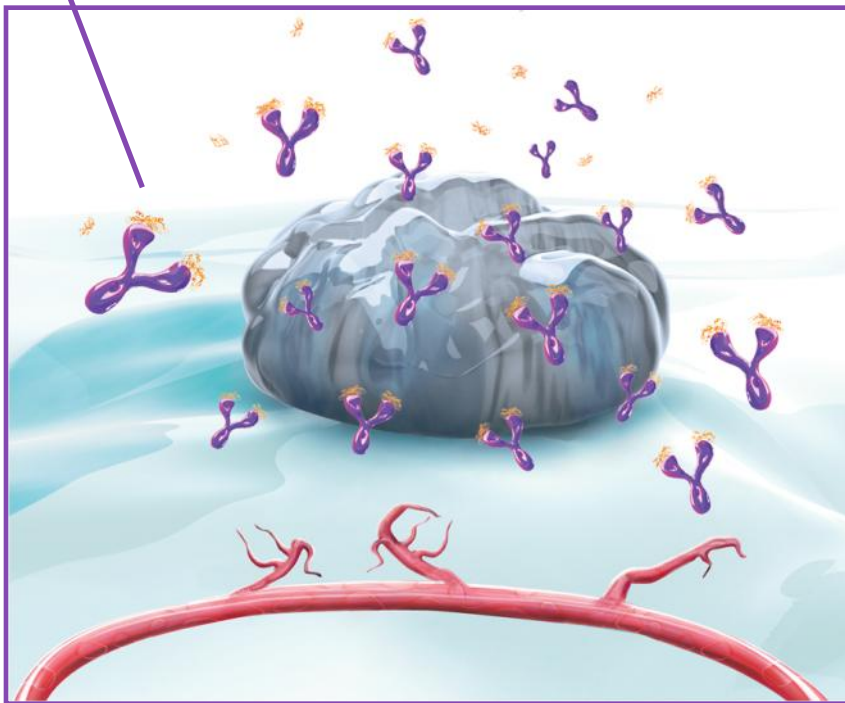
# Antiangiogenese

- Angiogenesehemmer verhindern, dass der Tumor, der ab 2 mm Größe eine eigene Blutversorgung braucht, dieses Gefäßsystem ausbauen kann. Die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen wird unterbunden, der Tumor wird ausgehungert.
- erfolgt als Infusion alle 14 bzw. 21 Tage in Kombination mit einer Chemotherapie
- mögliche Nebenwirkungen: Bluthochdruck und Nasenbluten



# Angiogenesehemmung

Angiogenese-  
Hemmer



ausgehungerter  
Tumor

- Es konnte ein Antikörper entwickelt werden, der den Wachstumsfaktor VEGF abfängt, bevor er die Blutgefäße zum Wachstum und zur Versorgung des Tumors mit Sauerstoff und Nährstoffen anregen kann.
- Dies führt unter anderem dazu, dass der Tumor gewissermaßen „ausgehungert“ wird.

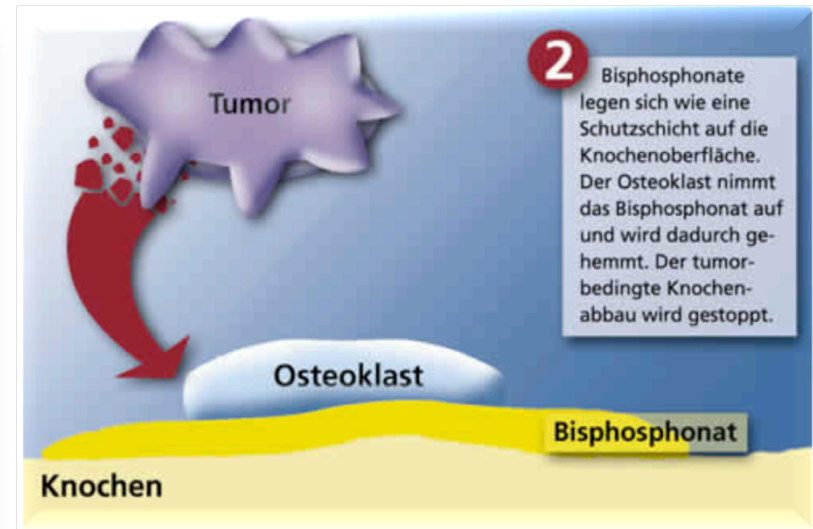
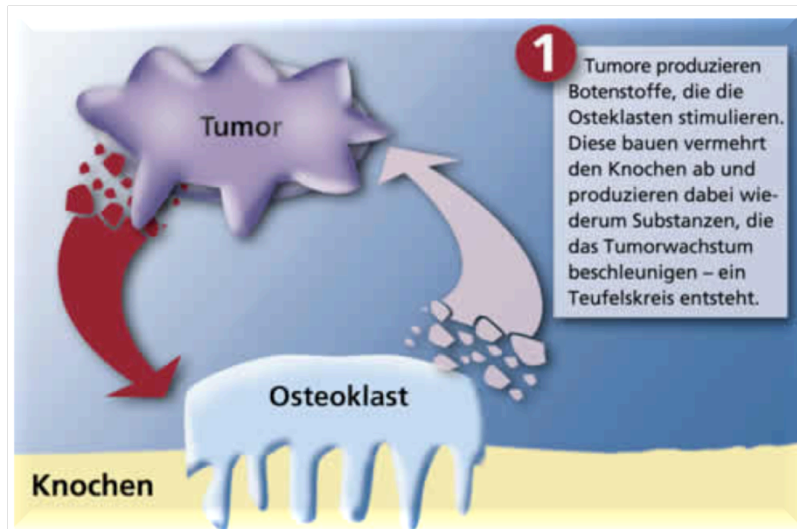


## Bisphosphonate:

- sind eine wirksame und spezifische Therapie für die Knochenmetastasierung, die häufigste Metastasenart
- binden wie ein Magnet an den Knochen, erhalten ihn und bauen ihn zum Teil wieder auf
- haben vermutlich eine tumorzerstörende Wirkung
- sind als monatliche Infusion oder tägliche Tabletteneinnahme verfügbar
- können mit einer Chemo- oder einer antihormonellen Therapie kombiniert werden
- sind in der Regel gut verträglich. Allerdings sollte die Nierenfunktion überwacht werden.



# Wirkung der Bisphosphonate



# Bisphosphonate

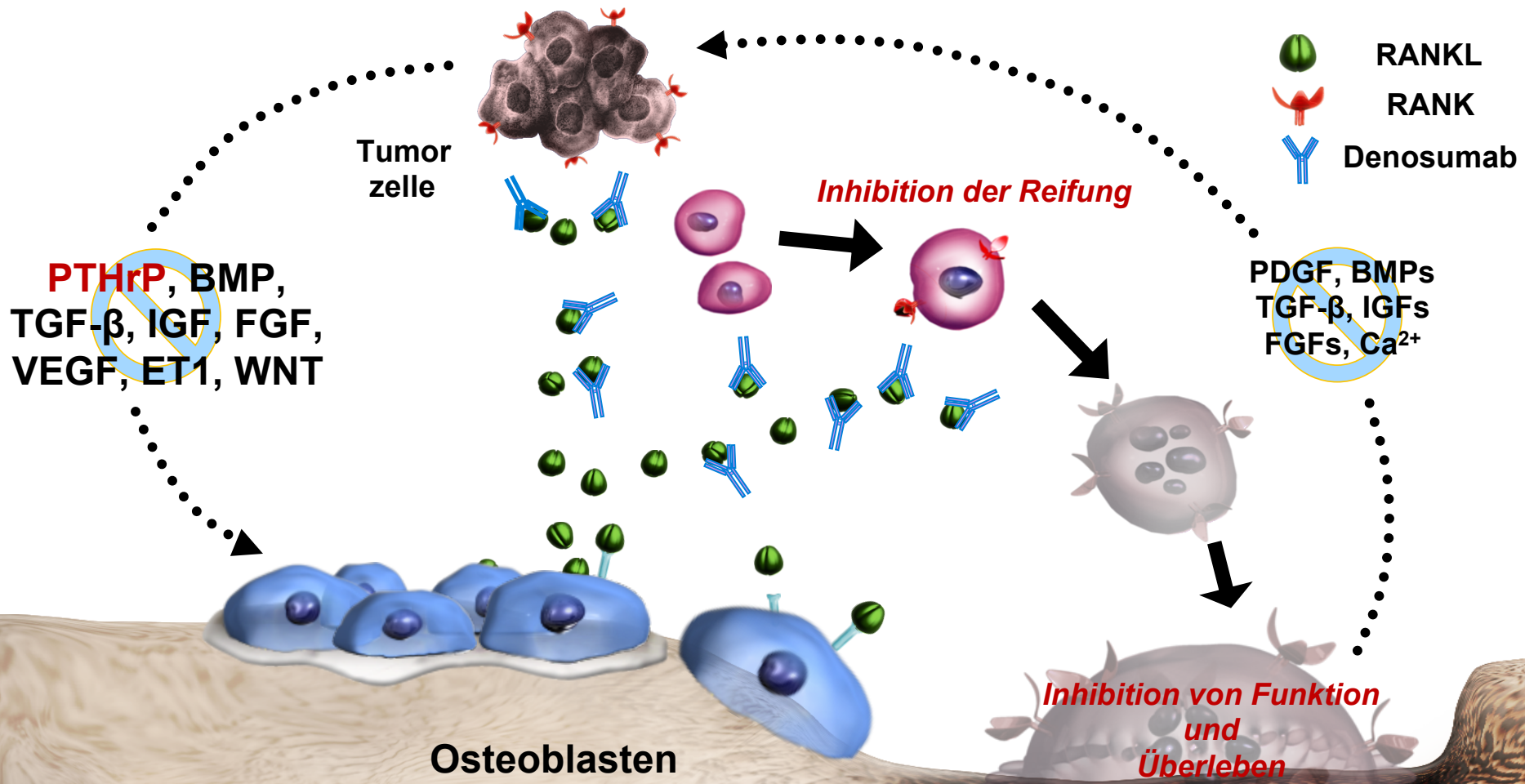
---



- sind eine wirksame und spezifische Therapie für die Knochenmetastasierung, die häufigste Metastasenart
- binden wie ein Magnet an den Knochen, erhalten ihn und bauen ihn zum Teil wieder auf
- haben vermutlich eine tumorzerstörende Wirkung
- sind als monatliche Infusion oder tägliche Tabletteneinnahme verfügbar
- können mit einer Chemo- oder einer antihormonellen Therapie kombiniert werden
- sind in der Regel gut verträglich. Allerdings sollte die Nierenfunktion überwacht werden.



# Hemmung des Teufelskreises der Tumor-induzierten Knochenzerstörung



# Häufige Nebenwirkungen

Für die meisten Nebenwirkungen gibt es Therapien, die so genannten supportiven = unterstützenden Therapien.

Die Patientin sollte immer **alle** aufgetretenen Symptome und Nebenwirkungen ihrer betreuenden Ärztin / ihrem betreuenden Arzt berichten.





# Häufige Nebenwirkungen der Chemotherapie

- Neutropenie = Abfall der weißen Blutkörperchen
- Anämie = Blutarmut, Abfall der roten Blutplättchen
- Thrombozytopenie = Abfall der Blutplättchen
- Übelkeit und Erbrechen
- Neurotoxizität = Gefühlsstörungen
- Hand-Fuß-Syndrom = wunde Hände und Füße
- Mukositis = Entzündung des Mundraums, offene Mundschleimhaut
- Mangel- und Unterernährung



Neutropenie = Abfall der weißen Blutkörperchen in der Regel unter 1.000

## wichtigste Maßnahmen:

- intensive Aufklärung der Patientin
- zweimal pro Woche Blutbildkontrolle
- Vermeidung von Menschenansammlungen, Abkochen von Nahrungsmitteln, kein Kontakt zu Personen mit bekannten Infektionen
- ggf. prophylaktische Medikamente mit hohem Risiko durch Chemotherapie
- bei Fieber ggf. stationäre Aufnahme und Antibiotika



Ursachen: gestörte Eisenverwertung, Blutverlust, Mangelernährung, ausgelöst durch Chemotherapie

Auswirkungen z.B. Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Herzrasen, Herzklopfen, Kältegefühl, reduzierte Belastbarkeit

## Therapiemöglichkeiten:

- Anpassung der Chemotherapie (Reduzierung der Dosis, Verlängerung der Intervalle)
- Behandlung von Schlaflosigkeit
- Krankengymnastik, Ernährungstherapie
- Gabe von Blut, jedoch Risiken (Kreislaufbelastung, Infektion, Allergie, Gabe von künstlichen Wachstumsfaktoren)



# Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen ist für Patientinnen mit die beeinträchtigendste Nebenwirkung der Chemotherapie

## Risikofaktoren:

- › ausgedehnte Metastasierung, bereits Chemotherapien erhalten
- › Reiseübelkeit in der Vorgeschichte

## Folgen:

- › Ernährungsdefizite, Mangelernährung
- › Beeinträchtigung des psychologischen Status

## Therapie:

- › Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die sowohl vor als auch nach der Verabreichung der Chemotherapie Übelkeit / Erbrechen wirksam bekämpfen



# Entzündung der Mundschleimhaut

kann sogar Nahrungsaufnahme unmöglich machen

## Risikofaktoren:

- reduzierter Allgemeinzustand, Art der Chemotherapie
- unzureichende Mundhygiene / nicht sanierter Zahnstatus

## Prophylaxe:

- Sanierung Zahnstatus vor der Therapie
- schonende Mundhygiene, weiche Zahnbürste
- reizende Stoffe vermeiden (Alkohol, heiße/scharfe Nahrung)
- Kontrollen durch Ärztin /Arzt

## Therapie:

- in regelmäßigen Abständen (4-5 Mal pro Tag) Mundspülungen mit Salbeitee, Kamille-Lösung / Bepanthen-Lutschtabletten
- Schmerztherapie



## **Generell gilt: Schmerzen sind therapierbar!**

### **Ursachen:**

- › nicht nur tumorbedingt, sondern in bis zu 25 Prozent durch die Therapie (z.B. offene Mundschleimhaut)

### **Therapie:**

- › Schmerztherapie wird individuell angepasst (Schmerzambulanz/Schmerzdienst)

### **Grundsätze:**

- › Einnahme nach einem festen Zeitschema, Dosis ausreichend hoch
- › Begleitmedikamente gegen Verstopfung und Übelkeit
- › ausführliche Aufklärung und Information durch Ärztin/Arzt
- › Einbeziehung von Angehörigen
- › häufige und regelmäßige Kontrollen



## Was kann die Patientin selbst tun?

- Trauen Sie sich ruhig, Ihren Arzt zu fragen, wenn Sie nicht alles verstanden haben – Ihr Arzt hilft Ihnen sicher gerne weiter.
- Treiben Sie Sport!
- Ernähren Sie sich gesund!
- Gönnen Sie sich viel frische Luft!
- Wenn es Ihnen nicht gut geht, scheuen Sie sich nicht davor, sich Unterstützung bei einer Psychoonkologin / einem Psychoonkologen zu holen.



# Nachgewiesene unterstützende Effekte

## Integration der Psychoonkologie

Erlernen von selbstpraktizierbaren Bewältigungsstrategien

## Relaxationstherapien

Stressabbau bei Tumorpatienten

## Hypnose

Schmerzlinderung, Angstabbau, Depressionsmilderung

## Musiktherapien

Angstreduktion, Schmerzlinderung

## Massage

Angst- und Schmerzreduktion





# Metastasen und Sport ?

- Körperliche Aktivität beeinflusst positiv Fettstoffwechsel, Immunsystem und das Hormonsystem
- Sportliche Aktivität fördert auch die Funktion der natürlichen Killerzellen
- Sport führt zur Ausschüttung körpereigener Glückshormone (Endorphine)
- Sport senkt das Auftreten vom Fatigue-Syndrom (Müdigkeit), führt subjektiv und objektiv zur besseren Fitness, erleichtert die Gewichtsabnahme, steigert die Konzentration, verbessert das Gedächtnis und führt insgesamt zu einer besseren Lebensqualität.
- Es sollte immer Rücksprache mit der Ärztin / dem Arzt über Sportart und Ausmaß des Sportes gehalten werden.



## Die Patientin sollte keinen Sport treiben

- am Tag der Chemotherapieinfusion
- bei Fieber
- bei akuten Infekten
- bei eingeschränkter Blutgerinnung
- bei akuten Erkrankungen wie Durchfall oder Magenschleimhautentzündung
- bei Verletzungen, insbesondere offene Wunden
- bei Schmerzen, die während des Trainings zunehmen
- im Falle von Tagestemperaturen über 32 Grad Celsius oder bei über 25 Grad Celsius kombiniert mit hoher Luftfeuchtigkeit



# Herzlichen Dank!

---

