

Nachsorge von Patientinnen mit Brustkrebs: Wie viel Nachsorge ist richtig?

Prof. Dr. med. B. Gerber

Universitäts-Frauenklinik Rostock

Südring 81, 18059 Rostock

E-Mail: bernd.gerber@med.uni-rostock.de

Tel.: 0381 4401-4500, Fax: 0381 4401-4599

Trailer

Die Nachsorge von Patientinnen mit Brustkrebs (= Mammakarzinom) erfolgt symptomorientiert, d. h., dass erst bei Auftreten von Beschwerden (Symptomen) weiterführende apparative/bildgebende Untersuchungen erfolgen. Bei beschwerdefreien (asymptomatischen) Betroffenen sind keine besonderen Untersuchungen, wie Blut-, Röntgen-, Ultraschalluntersuchung oder CT, erforderlich. Dagegen werden Mammographie und gegebenenfalls ergänzende Mammasonographie regelmäßig vorgenommen, da diese zur Entdeckung von heilbaren lokalen Rezidiven (Krankheitsrückfällen) und Zweitkarzinomen (in der betroffenen oder gesunden Brust) geeignet sind. Eine frühzeitige Entdeckung von asymptomatischen Metastasen (Tochtergeschwülste, die noch keine Beschwerden verursachen) und deren frühzeitige Behandlung resultieren nicht in einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Regelmäßige apparative Untersuchungen bei asymptomatischen Betroffenen verunsichern die Patientinnen durch unsichere Befunde, die sich erst nach längerer Zeit und weiteren Untersuchungen als harmlos herausstellen, sie erhöhen die Kosten der Nachsorge und sind deshalb nicht indiziert. Wesentliche Ziele und Inhalte in der Nachsorge von Patientinnen mit einem behandelten Brustkrebsleiden sind deshalb:

- Früherkennung von potentiell heilbaren Rezidiven und Zweitkarzinomen.
- psychoonkologische Angebote.
- Qualitätssicherung und Beurteilung der Primärtherapie.
- Beratung zu speziellen Fragestellungen:
 - Körpergewicht/Ernährung.
 - Alkohol.
 - Sport/körperliche Aktivität.
 - Lifestylefaktoren.
- Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen:
 - Lymphödem.

- Osteoporose (Knochenschwund)/muskuloskelettale (Muskel-/Gelenk-) Beschwerden.
- Kardiotoxizität.
- klimakterisches Syndrom (Hormonmangelsyndrom, Wechseljahresbeschwerden).
- Kontrazeption.
- therapieinduzierte Zweitmalignome.
- thromboembolische Ereignisse.
- Fatigue (Abgeschlagenheit).

1 Zeitliche Abfolge und Inhalte der Nachsorge

Die Nachsorge von Patientinnen mit einem Mammakarzinom ist seit vielen Jahren Gegenstand von Diskussionen, die unverändert anhalten.

Im eigentlichen Sinn war der Beginn der Nachsorge auf den Zeitraum nach Abschluss der Primärbehandlung festgelegt. Angesichts länger dauernder Primärbehandlung (sechs Monate Chemotherapie, ein Jahr Trastuzumab = Herceptin[®], fünf Jahre antihormonelle Therapie) – auch adjuvante Behandlung genannt – muss der Begriff der Nachsorge neu definiert werden. Die derzeitigen Nachsorgeempfehlungen beinhalten Anamnese (Befragung nach Beschwerden), körperliche Untersuchung sowie ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung. Die Nachsorge erfolgt symptomorientiert – d. h. in Abhängigkeit von Beschwerden – in zunächst drei- und später sechsmonatlichen Intervallen (Tab. 1).^{1, 2} Der Nutzen einer dreimonatlichen Nachsorge gegenüber längeren Intervallen hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens ist nicht belegt.³⁻⁵ Auch hat die Nachsorge beim „Spezialisten“ oder in der Klinik gegenüber einer Nachsorge beim Frauenarzt oder Hausarzt keine Vorteile fürs Gesamtüberleben.⁶

Tab. 1: Inhalte und zeitlicher Ablauf der Nachsorge

Jahre nach Primärtherapie	Nachsorge/Follow-up*					Screening
	1	2	3	4	5	> 6
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung	Alle 3 Monate			Alle 6 Monate		Alle 12 Monate
Selbstuntersuchung	Monatlich					
Bildgebende Diagnostik	Indiziert nur bei Symptomatik ± Befunden ±					

		Verdacht auf Rezidiv/Metastasen	
Mammographie	BCT	Alle 6(-12) Monate	Alle 12 Monate
	MRM	Alle 12 Monate	

Wenn im Nachfolgenden von apparativer oder bildgebender Diagnostik gesprochen wird, sind damit Thoraxröntgenuntersuchung, Skelettszintigraphie, Lebersonographie, Leberenzym- und Tumormarkerbestimmung (CEA, CA 15-3) gemeint.

2 Ziele der Nachsorge

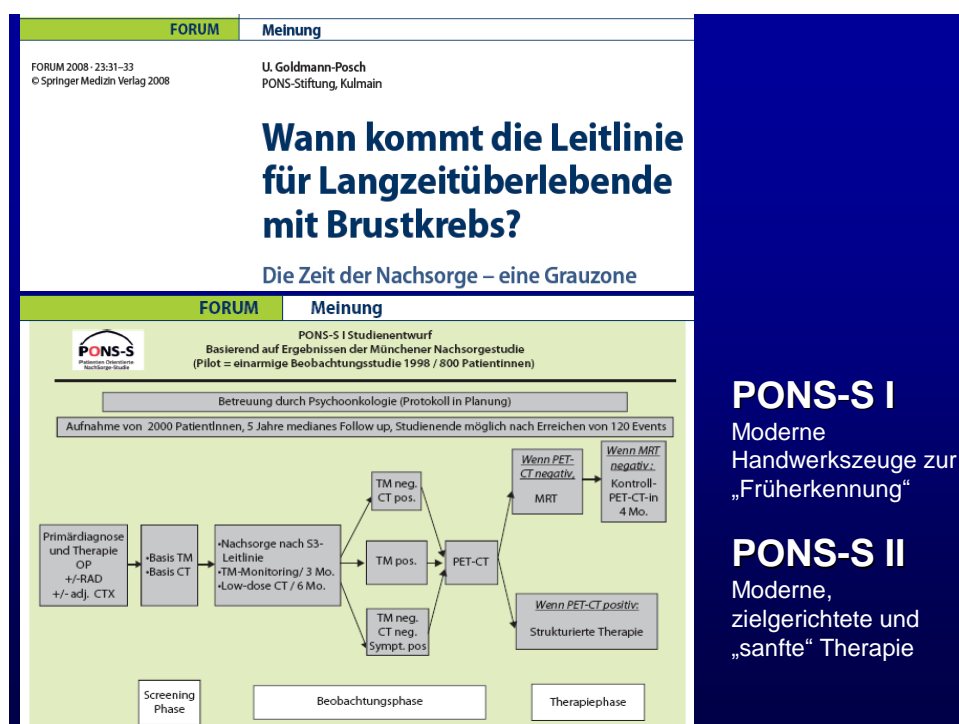
2.1 Detektion von lokoregionären Rezidiven und Zweitkarzinomen

Mammographie und gegebenenfalls ergänzende Mammasonographie sind obligate apparative Untersuchungen in der Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen. Betroffene mit einem Rezidiv (Rückfall) im Bereich der operierten Brust bzw. der Brustwand haben eine gute Chance auf Heilung. Bei Zustand nach Mastektomie ist die kontralaterale Seite mammographisch und eventuell auch sonographisch zu untersuchen, da Patientinnen mit einem Mammakarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom aufweisen. Bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren (Adipositas [Fettsucht], Diabetes [Zuckerkrankheit], „jüngeres“ Alter etc.) steigt das Risiko zusätzlich an. So erkranken im weiteren Verlauf 4–10 % aller Betroffenen auch auf der kontralateralen (gesunden) Seite.^{7, 8} Die frühzeitige Entdeckung von kontralateralen Mammakarzinomen bei asymptomatisch betroffenen Patientinnen verbessert das Gesamtüberleben um 27–47 %.⁹ Aber auch andere Krebsleiden, wie z. B. Eierstock-, Gebärmutter-, Bronchial- und Magen-Darm-Trakt-Karzinome, treten innerhalb von 20 Jahren bei 1–10 % aller Betroffenen auf und sind somit ebenfalls deutlich häufiger gegenüber dem Auftreten in der allgemeinen Bevölkerung.^{10, 11} Deshalb sollten Betroffene entsprechend den gültigen Leitlinien auf Zweitmalignome untersucht werden.¹²

2.2 Detektion von Fernmetastasen (Absiedlung von Tochtergeschwülsten in entfernte Organe)

Bis Mitte der 90er-Jahre waren regelmäßige apparative Untersuchungen zur frühzeitigen Entdeckung von Fernmetastasen obligater Bestandteil der Nachsorge. 1994

wurden zwei prospektiv randomisierte Studien publiziert, in denen Patientinnen mit Brustkrebs nur anamnestisch und klinisch untersucht wurden oder aber zusätzlich eine bildgebende Diagnostik (Thoraxröntgenuntersuchung, Skelettszintigraphie, Leber-sonographie) und Laboruntersuchungen in der Nachsorge erhalten hatten.^{13, 14} Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war in beiden Studien für beide Arme identisch. Nachfolgend wurde die Nachsorge in einem langwierigen Prozess des Umdenkens von der routinemäßigen apparativen auf eine symptomorientierte Nachsorge (Untersuchungen nur in Abhängigkeit von Beschwerden) umgestellt.¹⁵ Seit Einführung neuer Diagnoseverfahren (MRT, PET-CT) mehren sich Stimmen – vor allem von betroffenen Frauen –, die eine intensiviertere apparative Nachsorge bei asymptomatischen Betroffenen fordern. So sollen in der PONS-S I (PONS-S = **P**atientinnen-orientierte **N**achsorge-**S**tudie) mit „modernen Handwerkszeugen der Früherkennung“ (Tumormarker und Basis-CT) Rezidive frühzeitig nachgewiesen werden. In der PONS-S II soll dann mit modernen zielgerichteten und „sanften“ Therapien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden (Abb. 1).¹⁶

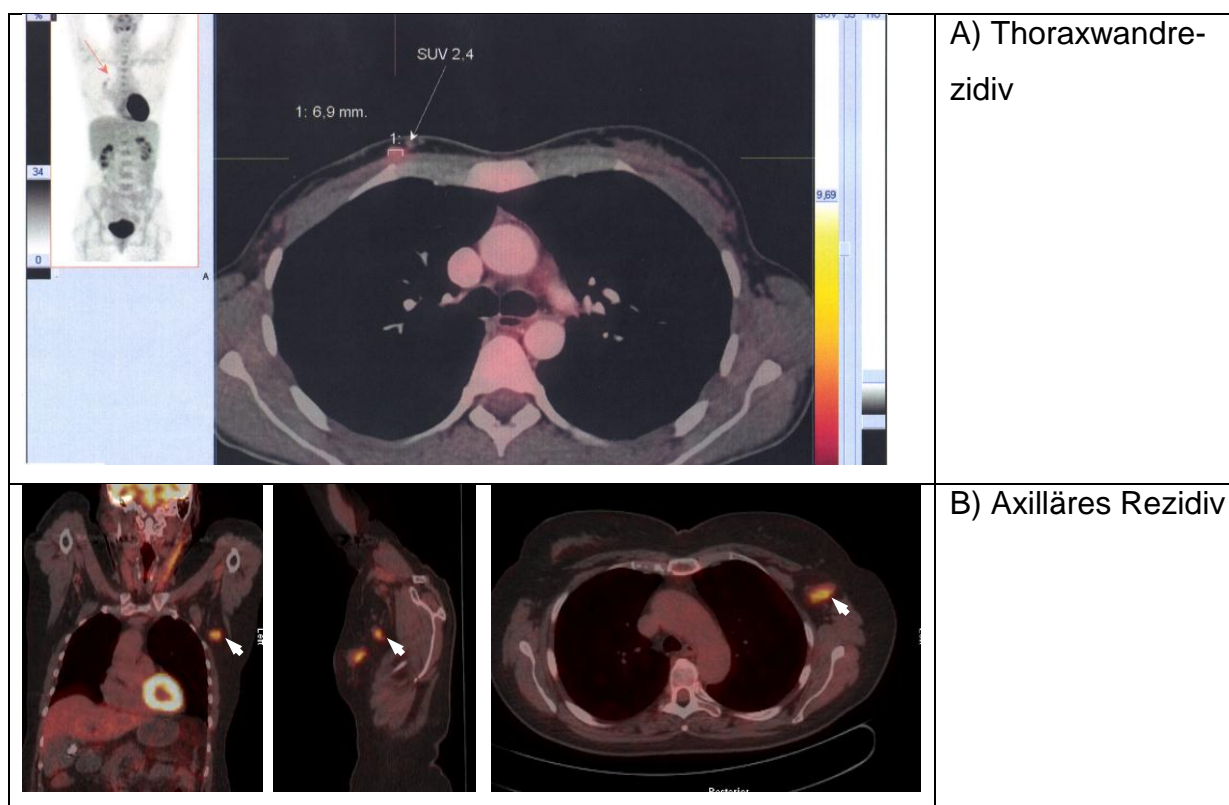


2.2.1 Fakten, die für eine Änderung der Nachsorge sprechen

Aus diagnostischer Sicht sprechen tatsächlich mehrere Faktoren für eine Rückbesinnung. Die genannten Studien, die keinen Vorteil für eine apparative Nachsorge (Thoraxröntgenuntersuchung, Skelettszintigraphie, Leber-sonographie, Laboruntersu-

chungen) lieferten, sind älter als 20 Jahre. Die Qualität dieser bildgebenden Verfahren ist inzwischen deutlich weiterentwickelt worden. Zudem verfügen wir heute über hochsensitive diagnostische Möglichkeiten wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die FDG-Positronen-Emissionstomographie (PET-CT, Abb. 2). Individuelle Tumormarkerverläufe (HER-2/neu, CA 27.29) sollen die Vorhersagegenauigkeit erhöhen.

Gleichzeitig haben sich die Therapieoptionen in den letzten Jahren deutlich erweitert. Bis Anfang der 90er-Jahre waren lediglich Chemotherapie (CMF-, FEC-Schema), antihormonelle Therapie (Tamoxifen, Gestagene) und Bestrahlung verfügbar. Derzeit stehen uns effektivere Chemotherapien, antihormonelle Therapien (Aromatasehemmer, Fulvestrant), Antikörper, Bisphosphonate, Tyrosinkinase-Inhibitoren und operative/destruktive Verfahren zur Verfügung. Eine Vielzahl neuer zielgerichteter Therapien befinden sich in der klinischen Testung.¹⁷



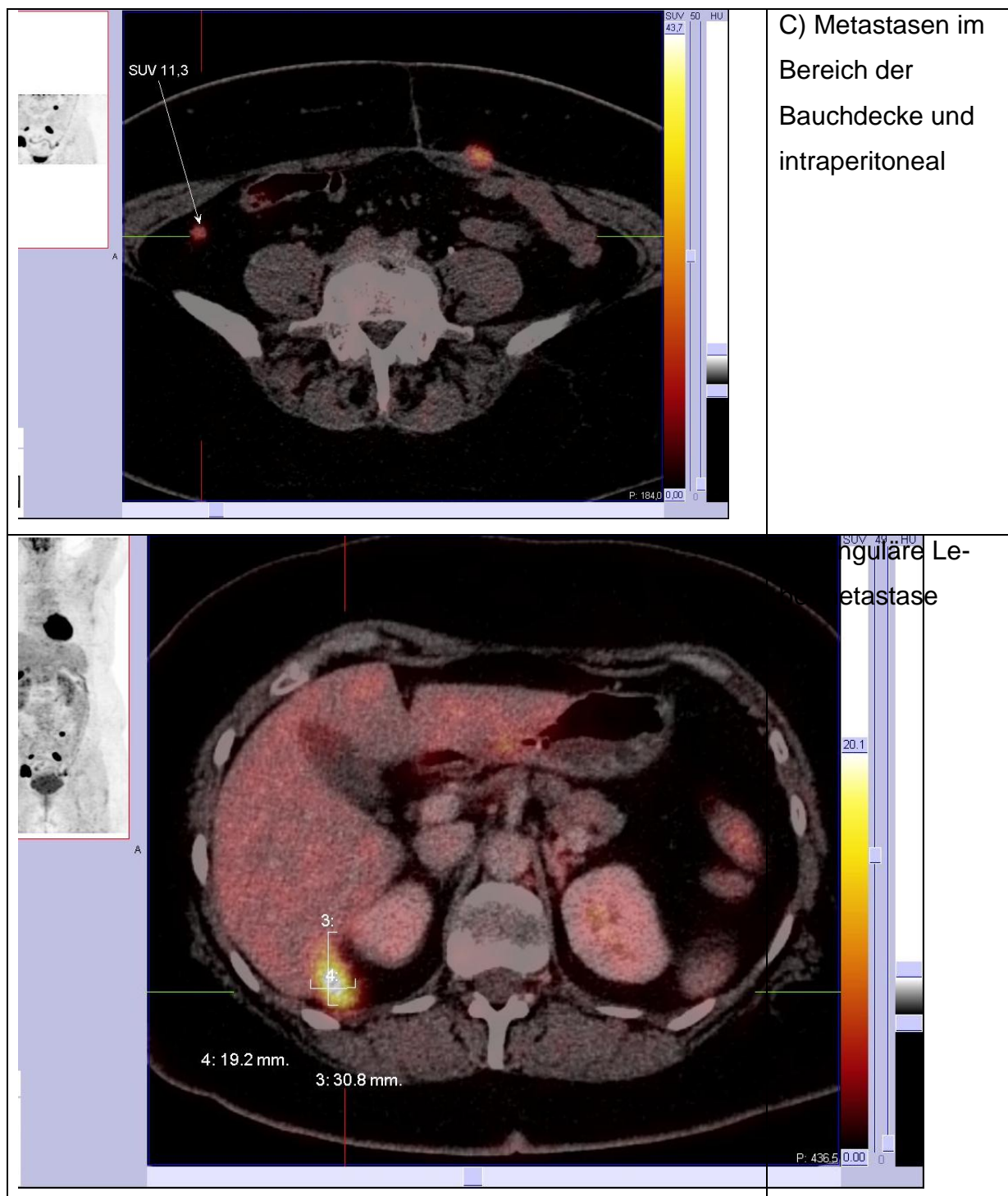


Abb. 2: Detektion von asymptomatischen Metastasen durch FDG-PET

Zudem zeigen die EBCTCG-Metaanalysen, dass adjuvante Therapien klinisch okkulte Tumorzellen zerstören können und dadurch das Gesamtüberleben verbessert wurde.^{18–20} Es stellt sich die berechtigte Frage, warum diese Therapien nicht auch klinisch okkulte Fernmetastasen (sind bereits sichtbar, machen aber noch keine Beschwerden) stoppen bzw. beseitigen können sollten? Auch sind in der metastasierten

Situation First-Line-Therapien effektiver als Second-Line-Therapien.²¹ Letztlich sind die derzeit verfügbaren Kombinationstherapien wesentlich effektiver als „ältere“ Therapien.

2.2.2 Fakten, die gegen eine Änderung der Nachsorge sprechen

Derzeit gibt es keine Studie, die für Betroffene – auch nicht für Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und intensivierter apparativer Nachsorge – einen Überlebensvorteil belegt!⁴ In allen vorliegenden Studien führte eine intensiviertere apparative Nachsorge zwar zu einer früheren Diagnose des Rezidivs und damit zu einer Verkürzung des krankheitsfreien und des therapiefreien Intervalls, aber zu keiner Verlängerung des Gesamtüberlebens. Auch für andere gynäkologische Tumorentitäten konnte bislang keine Verbesserung des Überlebens durch frühzeitige Detektion von Rezidiven im asymptomatischen Intervall bewiesen werden.^{22, 23}

Bei Feststellung eines Rezidivs handelt es sich letztlich nur um die frühzeitige Erkennung einer fortgeschrittenen und molekularbiologisch sehr komplexen Tumorerkrankung. Da wir derzeit keine kausale Therapie zur Verfügung haben, gibt es in der – auch noch so frühzeitig erkannten – metastasierten Situation keine Heilungschance.²¹ So betrug das mediane Gesamtüberleben (d. h., nach der genannten Zeit waren – unabhängig von der jeweiligen Therapie – 50 % der Patientinnen verstorben) für Patientinnen, die in der metastasierten Therapie primär mit einer Chemotherapie behandelt wurden, 21 Monate und für Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhielten, 31 Monate.²⁴ Die regelmäßigen und vielen apparativen Untersuchungen verunsichern die Patientinnen nicht nur, sondern verringern auch die Lebensqualität. So stellt jede Untersuchung eine psychische (seelische) Belastung dar, da das Ergebnis für die Betroffene gravierend sein kann. Zudem werden die Betroffenen bei Nachweis von Metastasen in der Bildgebung bereits in einem asymptomatischen Zustand therapiert, was zu einer Verminderung der Lebensqualität führt, aber eben nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Unklare Befunde führen zu Verunsicherung, weiteren Untersuchungen und damit zur Beeinträchtigung der Lebensqualität.²⁵ Bei begrenzten Ressourcen im Gesundheitssystem müssen auch die Kosten für eine intensiviertere Nachsorge gegenüber einer leitlinienkonformen Nachsorge beachtet werden.

Zusammenfassend führt eine regelmäßige apparative Diagnostik zu einer frühzeitigen Entdeckung asymptomatischer Metastasen, damit zu einem früheren Beginn

einer nicht nebenwirkungsfreien Therapie, die jedoch nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beiträgt (Abb. 3).

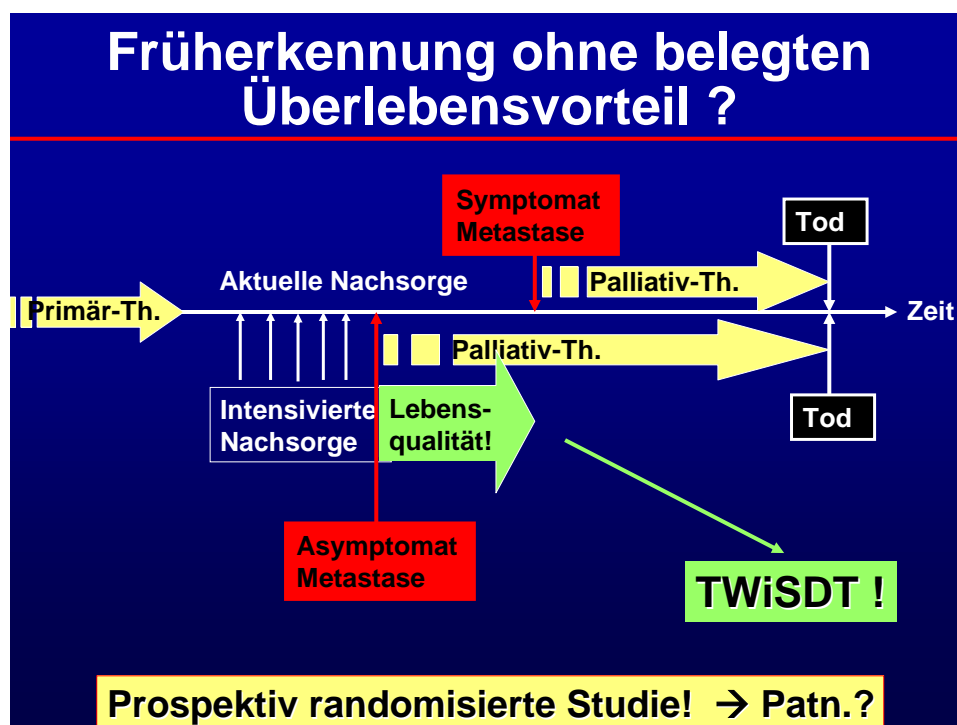


Abb. 3: Vergleich von leitliniengerechter und intensivierter Nachsorge. TWiSDT = Time without Symptoms of Disease or Treatment

Derzeit ist der Nutzen einer intensivierten Nachsorge nicht belegt, sondern fällt eher negativ aus. Eine Änderung zum derzeitigen Zeitpunkt kann nicht empfohlen werden (Tab. 2). Ein möglicher Nutzen einer intensivierten apparativen Nachsorge wird nur durch eine prospektive Studie, die Patientinnen mit asymptomatischen Metastasen zu einer sofort einsetzenden Therapie bzw. einem Therapiebeginn erst mit Auftreten klinischer Symptome randomisiert, belegt werden können. Aus ethischen Gründen wird eine derartige Studie aber von den Patientinnen abgelehnt. Andererseits muss eine solche Studie bei Fehlen von Therapien mit dem Anspruch auf Heilung in der metastasierten Situation auch aus ärztlicher Sicht kritisch hinterfragt werden.

Tab. 2: Pro und Kontra intensivierter apparativer Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom

Pro	Kontra
<ul style="list-style-type: none"> – Wenige alte Studien. – Neue Diagnostik- und Therapieoptionen verfügbar. 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, lediglich Früherkennung von Rezidiven.

<ul style="list-style-type: none"> – Frühzeitige Rezidiverkennung bedeutet weniger aggressive Therapie. – Früherkennung von Zweitkarzinomen. – Psyche. 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Therapie mit Anspruch auf Heilung verfügbar. – Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Diagnostik und Therapie im asymptomatischen Zustand. – Kostenfaktor.
---	---

3 Psychoonkologische Angebote

Die Diagnose Brustkrebs wird von jeder Betroffenen sehr unterschiedlich verarbeitet. Die psychoonkologische Betreuung sollte bereits in der Klinik angeboten werden. Dabei soll den Betroffenen die Angst vor der Therapie und dem Leben „nach der Diagnose“ genommen werden.^{3, 4} Die Benennung von Rezidiven und Metastasen steht nicht im Vordergrund. Unnötige und nicht indizierte apparative Untersuchungen verängstigen die Betroffenen eher, da mit jeder Untersuchung Ängste vor dem Ergebnis geweckt werden. Angeboten werden sollten Verbindungen zu Selbsthilfe- oder Sportgruppen. Für eine gute Nachsorge sollte zwischen Arzt und Betroffener ein vertrauensvolles Verhältnis bestehen.

4 Qualitätssicherung

Durch die klinischen Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge sollen auch die Qualität und die Effektivität der Primärtherapie überprüft und dokumentiert werden. Wünschenswert wäre die Meldung aller Daten an ein zentrales – einige Bundesländer haben ein regionales – Krebsregister. Nur so ist es möglich, langfristig Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf zu generieren.

5 Beratung zum Lifestyle

5.1 Übergewicht /Ernährung

Übergewicht (besser definiert als Body-Mass-Index, kg/m²) bei Feststellung der Erkrankung hat einen bedeutenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Abb. 4).

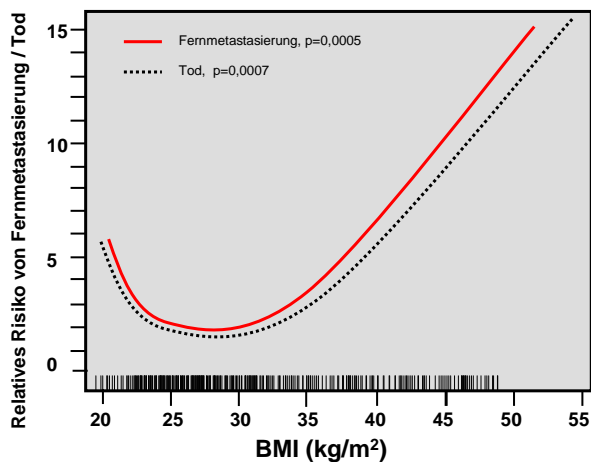


Abb. 4: Bedeutung des Körpergewichts für fernmetastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Mammakarzinom^I

Wesentliche Gründe hierfür sind:^{II, 26, 27}

- Das Krebsleiden wird erst in einem fortgeschritteneren Stadium erkannt.
- Chemotherapie wird bei hohem BMI unterdosiert.
- Im Fettgewebe werden weibliche Sexualhormone (Estrogene) gebildet, die Hormonrezeptor-positive Tumorzellen stimulieren.
- Aromatasehemmer (Medikamente zur Behandlung von Hormonrezeptor-positiven Tumoren) scheinen bei adipösen Frauen weniger effektiv zu sein.
- Zusätzliche Wachstumsstimulierung der Tumorzellen durch Insulin (Hormon, das bei Übergewichtigen häufig erhöht ist).
- Im Fettgewebe werden weitere Substanzen (IL-6, TNF- α) gebildet, die an Entstehung und Wachstum von Krebszellen beteiligt sind.

Übergewichtigen Betroffenen sollte zu einer gesunden und ausgewogenen Ernährung und Zunahme körperlicher Aktivität mit dem Ziel der Gewichtsnormalisierung geraten werden.²⁸ In einigen Studien führte die Gewichtsabnahme zu einer deutli-

^I Goodwin P. Obesity, Insulin Resistance and Insulin. Cancer Res 2009; 69 (Suppl): MS2-1, 485s.

^{II} Ewertz M. Effect of Obesity on Prognosis after Early Breast Cancer. Cancer Res 2009; 69 (Suppl): # 18.

chen Abnahme des Rezidivrisikos,²⁹ in anderen Untersuchungen zeigte sich wiederum kein Effekt²⁸. Für die Empfehlung zu einer speziellen Diät, einseitiger Ernährung, Einnahme von Vitaminen oder Nahrungsergänzungsmitteln gibt es absolut keine Daten.

5.2 Alkohol

Alkohol (Ethanol) ist ein gesicherter Risikofaktor in der Entstehung des Mammakarzinoms. Ethanol³⁰

- selbst ist nicht krebserregend, wird aber zu potentiell krebserregenden Substanzen, wie Acetaldehyd, metabolisiert.
- in der Leber abzubauen bedeutet zusätzlichen oxidativen Stress, bei dem andere Karzinogene entstehen können.
- erhöht die Durchlässigkeit der Zellmembran, so dass Karzinogene leichter in die Zellen gelangen können.
- steigert die Zellproliferation, so dass hier Noxen angreifen können.
- erhöht die Serum-Estrogene.
- bedeutet zusätzliche Kalorien mit Gewichtszunahme.

Bereits sechs Gramm reiner Alkohol pro Tag (~ 50 Milliliter Wein, ~ 120 Milliliter Bier) sollen bei Betroffenen gegenüber Verzicht auf oder nur gelegentlichem Konsum von Alkohol zu einem deutlichen Anstieg des Rezidiv- und Sterberisikos führen.³¹ Bemerkenswert ist allerdings die geringe Menge an Alkohol, bei der die negativen Wirkungen auftraten. Inwieweit die selbstgemachten Angaben zum Alkoholkonsum korrekt sind, wird schwerlich nachzuprüfen sein.

5.3 Sport und körperliche Aktivität

Derzeit gibt es keine ausreichenden Belege, dass körperliche Aktivität das Rezidivrisiko reduziert. Dennoch gibt es viele Gründe, zu körperlicher Aktivität mit langsamem Beginn und langsamer Steigerung zu raten, da diese³²

- zu einer Gewichtsreduktion beiträgt.
- das Wohlbefinden – insbesondere unter einer laufenden adjuvanten Therapie – steigert:
 - vor Depressionen schützt.
 - soziale Kontakte schafft (Sportgruppe).
 - den Lymphabfluss verbessert.

- die kardiale Funktion verbessert (besonders während oder nach kardiotoxischer Chemo-/Trastuzumab-Therapie).
- vor (therapiebedingtem) Knochenabbau schützt.

5.4 Weitere Lifestylefaktoren

Rauchen ist generell schädlich und jedem sollte per se davon abgeraten werden. Für andere beeinflussbare Lifestylefaktoren wie das Trinken von grünem Tee, Kaffee oder Milch, das Essen verschiedener Fleisch- und Gemüsesorten, Art und Herkunft der Fette, Nahrungszubereitung liegen keine eindeutigen Daten, die irgendeine Empfehlung rechtfertigen würden, vor. Im Rahmen einer gesunden Lebensweise mit ausgewogener Ernährung spielen einzelne Faktoren nur eine untergeordnete Rolle.

6 Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie (Operation ± Bestrahlung ± Chemo- ± Hormon- ± Antikörpertherapie)

Die Heilungschancen sind in den letzten Jahren verbessert worden, allerdings werden auch fast alle Patientinnen adjuvant systemisch therapiert (Chemo- ± Hormon- ± Antikörpertherapie). Auch werden die Patientinnen älter und weisen mehr Comorbiditäten auf. Letztlich haben sich die Dauer der Therapie und die Art der Nebenwirkungen geändert. Es ist zu unterscheiden zwischen Früh- und Spätfolgen sowie lokalen und systemischen Nebenwirkungen. Die Betroffene sollte vor Therapiebeginn über therapiespezifische Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Dies führt zu einer deutlich höheren Compliance (Therapietreue). Bei Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen sollten frühzeitig therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

6.1 Lymphödem

Mit der Einführung der Sentinel-Node-Biopsie sind Lymphödeme des Armes seltener geworden. Nach kompletter Axilladisektion – insbesondere wenn die Lymphabflusswege (nicht die operierte Axilla) zusätzlich bestrahlt worden sind – kann es zu Lymphödemem mit erheblicher Einschränkung der Armfunktion kommen. Im Vordergrund steht die belastungsabhängige und tageszeitliche Zunahme des Armes mit Spannungsgefühl bis hin zu stärksten Schmerzen. Die beste Prophylaxe ist die schonende Axilladisektion. Frühzeitig begonnene und regelmäßig angewandte manuelle Lymphdrainagen sowie die Verordnung eines individuell angefertigten Armstrumpfes können das Lymphödem nicht rückgängig machen, aber zumindest die

Beschwerden reduzieren. Elektrostimulation, Lasertherapie, Operationen etc. sind derzeit nicht in der Prävention bzw. Therapie von Lymphödemen etabliert.

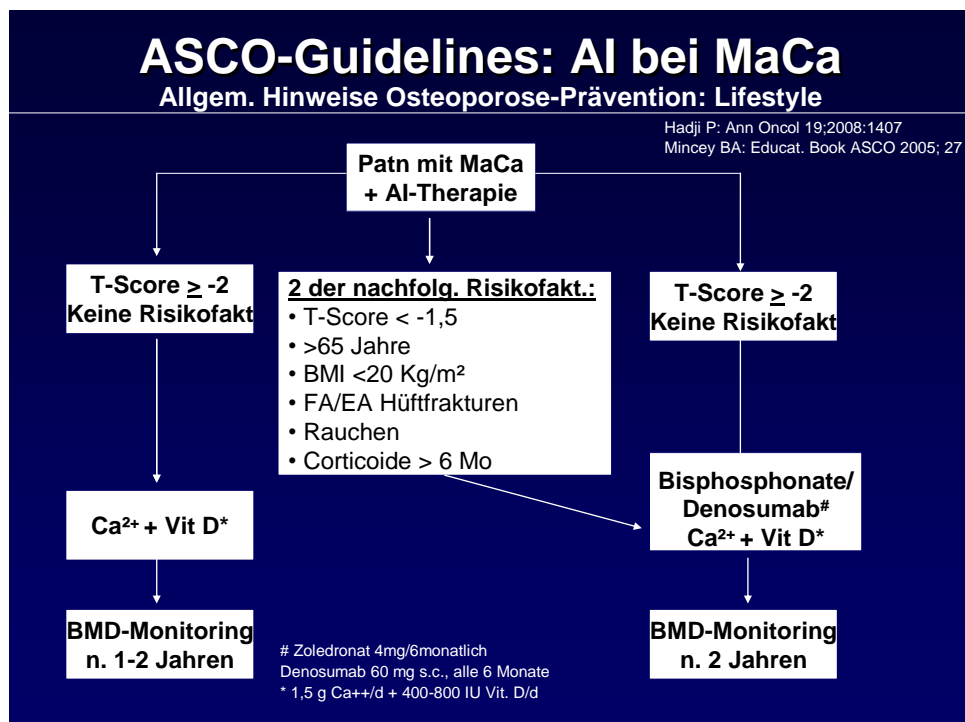
Eine weitere Prophylaxe vor einem Erysipel beinhaltet die Vermeidung von Verletzungen und Entzündungen im Bereich der Hände, so sollten zum Beispiel bei Gartenarbeit Handschuhe getragen werden. Kleinste Verletzungen im Bereich der Hände führen bei Lymphödemen häufig zu Entzündungen (Erysipel = Wundrose) und damit weiterer Obliteration (Verödung) von Lymphbahnen. Die Therapie des Erysipels besteht in der hochdosierten i. v. Gabe von Penizillin. Chronisch rezidivierende Erysipelle indizieren eine langfristige Antibiotikagabe. Bei spät auftretenden Armödemmen muss ein Lymphknotenrezidiv ausgeschlossen werden.

6.2 Osteoporose/muskuloskeletale Beschwerden (Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße)

Weibliche Sexualhormone (Estrogene) sind maßgeblich an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt. Unter der adjuvanten Therapie kann es daher zu einer Minderung der Knochendichte kommen (therapieinduzierte Osteoporose). Dieser „Knochenschwund“ kann insbesondere bei Patientinnen mit einer bereits zuvor bestehenden Verminderung der Knochendichte und langfristiger Einnahme von Aromatasehemmern zu spontanen Knochenbrüchen führen. Deshalb ist die Bestimmung der Knochendichte mit dem DEXA-Scan (T-Score) vor und während der Therapie mit einem Aromatasehemmer obligat. Bei normaler Knochendichte und Aromatasehemmer-Therapie reicht eine Wiederholung nach zwei Jahren aus. Generell werden in Analogie zur Leitlinie Osteoporose des DVO^{III} eine gesunde und abwechslungsreiche Ernährung (Milchprodukte, Gemüse, Ballaststoffe), sportliche/körperliche Aktivität, die Einnahme von Kalzium und Vitamin D und die Vermeidung eines BMI < 20 kg/m² empfohlen. Je nach T-Score und weiteren Risikofaktoren sind dann Medikamente (Bisphosphonate, RANK-ligand-Antikörper) zum Erhalt der Knochendichte indiziert (Abb. 5).³³

Abb. 5: Empfehlungen zum Vorgehen bei therapieinduzierter Osteoporose

^{III} http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009.



Muskuloskeletale Beschwerden unter einer Aromatasehemmer-Therapie betreffen häufig die kleinen Gelenke der Gliedmaßen. Diese Beschwerden können durch Gabe von entzündungshemmenden Schmerzmitteln (Tab. 3) gebessert werden, so dass die Therapie mit dem Aromatasehemmer fortgeführt werden kann. Prinzipiell kann nach zwei Jahren Aromatasehemmer-Therapie auf Tamoxifen gewechselt werden, ohne dass daraus Nachteile hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und des Gesamtüberlebens resultieren.³⁴

Tab. 3: Medikamente zur Behandlung von muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromatasehemmer-Therapie

Präparat	Tagesgesamtdosis	Mögliche Nebenwirkungen
Paracetamol	4.000 mg	Leberfunktionsstörungen bis Leberkoma
Ibuprofen	2.000 mg	Gastrointestinale Ulzera, ZNS-Störungen, Hörstörungen, Ödeme, Hautreaktionen
Diclofenac	150 mg	
Naproxen	1.000 mg	
Celecoxib	400 mg	Gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen, Schwindel, Ödeme, Hautausschlag, Sinusitis, Myokarinfarkte, Transaminasenanstieg
Etorcoxib	60(-90) mg	

6.3 Kardiotoxizität (Schädigung des Herzmuskels)

Anthrazykline und Trastuzumab können zu einer Schädigung des Herzmuskels bis zum Herzversagen (Herzinsuffizienz) führen. Dabei wird zwischen der akuten Frühform, die unter laufender Therapie auftritt, und der Spätform unterschieden. Während die Herzmuskelschädigung nach Anthrazyklinen dauerhaft ist, sind die Schäden unter Trastuzumab nach Therapieabbruch meist reversibel. Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz sind „hohes“ Alter, Übergewicht, vorherige Herzerkrankung, Hypertonus (Bluthochdruck), Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) und Zustand nach linksseitiger Bestrahlung. Betroffene, die nach oder unter derartigen Therapien (Anthrazykline, Trastuzumab) über eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit klagen, sollten durch einen Kardiologen auf eine Einschränkung der Herzfunktion untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

6.4 Klimakterisches Syndrom (Hormonmangelsyndrom)

In Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie und dem Alter der Patientin kann es zu einem vorzeitigen Ausfall der ovariellen Hormonproduktion (chemotherapieinduzierte Amenorrhö) kommen. Diese verfrühte Ovarialinsuffizienz führt zu subjektiven (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen etc.) und objektiven Folgeerscheinungen (Knochenschwund, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Genitalatrophie, mentale Leistungsminderung), wie sie normalerweise erst nach den Wechseljahren auftreten können.³⁵ Bereits ein Jahr nach chemotherapieinduzierter Amenorrhö beträgt der Knochendichteverlust 5–8 %. Durch die antihormonelle Therapie können diese Auswirkungen noch verstärkt werden. Eine Hormonersatztherapie bei Frauen mit Hormonmangelsymptomen nach Behandlung eines Mammakarzinoms kann derzeit nicht empfohlen werden.²

Die Behandlung des Hormonmangelsyndroms kann mit Silberkerzenextrakten (Remifemin[®]) und Johanniskrautprodukten in Kombinationstherapie (Remifemin[®]-plus) oder Leinsamen erfolgen. Bei anderen pflanzlichen Therapien zur Behandlung des Hormonmangelsyndroms (Cava-Cava, Rotkleeblätter, Dong-Quai-Wurzel, Ginseng-Wurzel, Sojaprodukte) sind eher negative Effekte zu erwarten, als dass sie nutzen.

Verschiedene Medikamente wie selektive Serotonin-Re-Uptake-Inhibitoren (Venlafaxin, Paroxetin), Gabapentin oder Clonidin sind zur Reduktion von Hitzewallungen geeignet. Zur Behandlung postmenopausaler Symptome gehören auch eine

gesunde Lebensweise, körperliches Training und ganzheitliches Vorgehen (Schulung, Beratung, Yoga, Hypnose etc.).

6.5 Kontrazeption

Zur Kontrazeption sind Barrieremethoden, Sterilisation (Tubenligatur, Vasektomie beim Mann) oder nichthormonelle IUP zu empfehlen. Derzeit gibt es keine Daten, die die Entfernung einer liegenden Mirena-Spirale bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom rechtfertigen. Lediglich von einer Neueinlage muss abgeraten werden. Die Sicherheit der topisch vaginalen Applikation von Estriol oder estriolhaltigen Medikamenten ist nicht sicher belegt, so dass eher vaginale Gleitmittel oder Feuchtigkeitscreme ohne Hormonzusatz empfohlen werden.

6.6 Therapieinduzierte Zweitmalignome

Karzinome und Schleimhautpolypen der Gebärmutter treten unter einer Tamoxifen-Gabe signifikant häufiger auf als unter Aromatasehemmer. Erstes Hinweiszeichen ist die vaginale Blutung. Therapieinduzierte Leukämien treten besonders häufig nach Anthrazyklinen und innerhalb der ersten zehn Jahre auf. Die häufigste Art der Leukämie ist die akute myeloische Leukämie, die sich durch allgemeine Schwäche, Krankheitsgefühl, Blässe, Nachtschweiß, Zeichen der Blutgerinnungsstörung oder rezidivierende Infektionen manifestiert.

6.7 Thromboembolische Ereignisse

Das Thromboserisiko ist bei onkologischen Patientinnen per se erhöht. Thromboembolische Ereignisse können als paraneoplastisches Syndrom, durch Metastasen selbst, Infektionen am liegenden Port oder eine laufende Antihormontherapie (Tamoxifen) ausgelöst werden. Anzeichen für eine Thrombose/Thromboembolie sollten umgehend abgeklärt werden.

6.8. Fatigue

Fatigue bezeichnet einen chronischen Erschöpfungs- und Müdigkeitszustand, der häufig nach Krebstherapie auftritt. Die Ursachen können sehr vielfältig sein und reichen von Anämie, Elektrolytstörungen, Nebenwirkungen der Therapie bis hin zur Tumorkachexie. Neben psychologischer Betreuung sollte zu ausreichendem und regelmäßigem Schlaf, abwechslungsreicher, gesunder Ernährung, körperlicher Aktivität im

Freien und dem Aufbau sozialer Kontakte geraten werden. Nicht zugelassen, aber in Einzelfällen dennoch effektiv ist Modafinil (Vigil®).³⁶

Literaturverzeichnis

1. DGS – Deutsche Gesellschaft für Senologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <http://www.senologie.org/>, 2008.
2. AGO: Diagnostic and treatment of early and metastatic breast cancer. <http://www.ago-online.org> 2011.
3. Sheppard C, Higgins B, Wise M et al. Breast cancer follow up: A randomised controlled trial comparing point of need access versus routine 6-monthly clinical review. *Eur J Oncol Nurs* 2008.
4. Sheppard C. Breast cancer follow-up: literature review and discussion. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 340–347.
5. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG: Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007; 97: 1632–1641.
6. Khatcheressian JL, Smith TJ: Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006; 24: 835–837.
7. Li CI, Daling JR, Tang MT et al. Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010.
8. Kurian AW, McClure LA, John EM et al. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1058–1065.
9. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F et al. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2009; 20: 1505–1510.
10. Kirova YM, De Rycke Y, Gambotti L et al. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Br J Cancer* 2008; 98: 870–874.
11. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: 439–451.
12. AGO: Diagnostic and treatment of early and metastatic breast cancer. <http://www.ago-online.org> 2010.
13. GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271: 1587–1592.
14. Rosselli DT, Palli D, Cariddi A et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271: 1593–1597.
15. Gerber, Wilken H: Nachsorge beim Mammakarzinom. Eine kritische Wertung der derzeitigen Nachsorge. *Ärztebl Meckl Vorpomm* 1992; 12: 1250–1258.
16. Goldmann-Posch U. Wann kommt die Leitlinie für Langzeitüberlebende mit Brustkrebs: Die Zeit der Nachsorge – eine Grauzone. *Forum DKG* 2010; 23: 31–33.
17. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3366–3379.

18. EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
19. EBCTCG: Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
20. EBCTCG: Overview of the randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. *Educator Book ASCO* 3–6, 2007.
21. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 85–91.
22. Gadducci A, Fuso L, Cosio S et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer? A retrospective Italian multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 367–374.
23. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528–535.
24. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1958–1962.
25. Gerber B, Seitz E, Muller H et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 29–37.
26. Goodwin PJ, Stambolic V. Obesity and insulin resistance in breast cancer – Chemoprevention strategies with a focus on metformin. *Breast* 2011; 20 Suppl 3: 31–35.
27. Wolters R, Schwentner L, Regierer A et al. Endocrine therapy in obese patients with primary breast cancer: another piece of evidence in an unfinished puzzle. *Breast Cancer Res Treat* 2011.
28. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4074–4080.
29. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1767–1776.
30. Gerber B, Muller H, Reimer T et al. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 265–276.
31. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E et al. Alcohol Consumption and Breast Cancer Recurrence and Survival Among Women With Early-Stage Breast Cancer: The Life After Cancer Epidemiology Study. *J Clin Oncol* 2010.
32. Haines TP, Sinnamon P, Wetzig NG et al. Multimodal exercise improves quality of life of women being treated for breast cancer, but at what cost? Randomized trial with economic evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2010.
33. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 2546–2555.
34. Mouridsen HT, G-HAMLPRCMTBFJGRWASIPKCAGABICatIBCSCG. A randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98. *N Engl J Med* 2009; 361: 766–776.
35. Gerber B, Dieterich M, Muller H et al. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 1–7.

36. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev CD006788, 2010.