

Hintergrund Brustkrebs

Entstehung, Diagnose und Therapie

(ugopo) Brustkrebs bei Frauen ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung – Rund 60.000 Frauen erhalten jedes Jahr diese schwierige Diagnose. Doch es gibt auch eine gute Nachricht: die Überlebensaussichten für an Brustkrebs Erkrankte verbessert sich ständig. Denn durch viele neue Behandlungsmethoden, die die Forschung in den letzten Jahren hervorgebracht hat, und durch die frühzeitige Entdeckung der Krankheit können immer mehr betroffene Frauen mit einer dauerhaften Heilung rechnen.

Das Phänomen Brustkrebs bedeutet, dass sich ein bösartiger Tumor, auch Mammakarzinom genannt, im Brustgewebe gebildet hat. Welche Ursachen genau dazu führen, ist noch immer nicht eindeutig erwiesen – verschiedene Einflüsse wirken bei der Entstehung dieser Erkrankung zusammen. So können bestimmte Risikofaktoren Brustkrebs fördern. Dazu gehören zum einen nicht beeinflussbare, zum Beispiel genetisch bedingte Faktoren: familiärer Brustkrebs ist jedoch nur für rund zehn Prozent aller Brustkrebserkrankungen verantwortlich. Zum anderen spielen beeinflussbare Faktoren eine Rolle – dazu gehören zu üppige Lebensgewohnheiten (Alkohol, Übergewicht, Umgang mit giftigen Wirkstoffen), das Fortpflanzungsverhalten (zum Beispiel die erste Geburt mit über 30 Jahren) und jede Menge hormoneller Faktoren (möglicherweise die „Pille“, Einnahme von Hormonersatz während der Wechseljahre, Überlastung durch hormonartige Umweltstoffe).

Entstehung und Krankheitsverlauf – Brustkrebs, ein Supergau der Zelle

Ein bösartiger Tumor entsteht, wenn gesunde Zellen in den Milchgängen oder im Drüsengewebe (Drüsenläppchen) nicht mehr den strengen Gesetzen der Zellteilung gehorchen, in einer Art „Supergau“ entarten, um sich dann ungebremst zu vermehren. Wie schnell sich der Brustkrebs dann freie Bahn zum totalen Wildwuchs verschafft, hängt von vielen Faktoren ab – unter anderem davon, ob und wie stark die Tumorzellen auf Hormone oder auch andere Botenstoffe als Wachstumsreiz reagieren.

Brustkrebserkrankungen werden in *verschiedene Stadien* eingeteilt. Von diesen hängt auch die weitere Abschätzung von Rückfallgefahr und Heilung ab. Das jeweilige Stadium ergibt sich aus dem *Ausbreitungsgrad*, dem *Bösartigkeitsgrad (Grading)* und dem Vorliegen von weiteren, sogenannten *molekularen* Risikofaktoren in der „Visitenkarte“ eines Brusttumors. Ist der Knoten lokal begrenzt und hat noch keine weiter entfernten Absiedelungen gebildet, handelt es sich um einen vor Ort gebliebenen Krebs, um ein sogenanntes **D**uctales **C**arcinoma **I**n **S**itu, abgekürzt DCIS. In diesem noch sehr frühen Stadium sind die Chancen auf Heilung am größten.

Hat der Knoten eine gewisse Größe erreicht, breiten sich die Krebszellen – je nach Lage des Tumors - über die Lymph- oder Blutbahnen in das umliegende Brustgewebe aus und streuen in die Lymphknoten.

Von metastasiertem Brustkrebs spricht man bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, bei der sich die Krebszellen fern von ihrem Entstehungsort in andere Organe abgesiedelt haben. Fast immer sind in so einem Fall zuerst die Lymphknoten in der Achselhöhle befallen. Später streut der Brustkrebs dann aber auch in die Knochen, in die Lunge, in das Gehirn oder in die Leber. Möglich sind aber auch andere Metastasierungsorte wie etwa die Schilddrüse oder die Eierstöcke.

Diagnoseverfahren – wie entdecke ich einen Brustkrebs?

Trotz der erst kürzlich in Deutschland eingeführten flächendeckenden Mammographie-Reihenuntersuchung für alle Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren („Screening“) erstasten immer noch über 30 Prozent der Frauen ihren Knoten selbst. Dieses Ertasten eines Knotens ist keine Früherkennung, sondern eine „Späterkennung“. Am günstigsten ist es, wenn ein bösartiger Brusttumor eine Größe von unter 1 cm hat und nur durch bildgebende Verfahren und nicht erst durch eine Selbstuntersuchung aufgespürt werden kann.

Neben dem tastbaren Knoten können Hauteinziehungen und Veränderungen der Brustwarze Symptome der Erkrankung sein. Es gibt aber auch Tumore, die optisch nicht durch Gewebeeinziehungen und Veränderungen der Brustwarze auf sich aufmerksam machen (wie etwa der bereits erwähnte „Vor-Ort-Brustkrebs“, DCIS genannt).

Bildgebende Untersuchungsmethoden sind die digitale Mammographie, der hochauflösende Ultraschall und die Magnetresonanztomographie (MRT). Hat sich ein ernsthafter Verdacht auf einen bösartigen Tumor ergeben, so wird unter Kontrolle eines der oben genannten bildgebenden Geräte eine Gewebeprobe (*Biopsie*) entnommen und im Labor untersucht.

WICHTIG: Bis zu diesem ersten „einschneidenden“ Zeitpunkt sollte die Patientin in aller Ruhe und Ausführlichkeit die „Logistik“ Ihrer Brustkrebs-Operation durch recherchieren und in trockenen Tüchern haben!

Um die richtige Behandlung auswählen zu können, muss das Stadium der Erkrankung durch Voruntersuchungen möglichst genau festgelegt werden. Im frühen wie auch fortgeschrittenen Stadium wird der Tumor durch eine Operation entfernt; anschließend wird meist eine Kombination aus *Chemo-, Strahlentherapie, Antihormon-, Antikörpertherapie* oder auch bestimmten *Signalhemmern* gegeben.

Weitere zukunftsweisende Therapieansätze werden in einer Vielzahl an Studien erprobt. Im metastasierten Stadium ist eine Heilung derzeit zwar nicht zu erreichen. Doch durch eine aktive und achtsame Nachsorge kann die Erkennung eines wiedergekehrten Brustkrebs (www.pons-stiftung.org) schon sehr früh erfolgen und so mit Hilfe von lokalen wie auch systemischen innovativen Therapieformen über lange Zeit in Schach gehalten werden.

Operation – Entfernung, Wiederaufbau und die Visitenkarte des Brustkrebs

Ein bösartiger Tumor wird zunächst operativ entfernt. Je nach Größe und Lage des Tumors muss mehr oder weniger befallenes Brustgewebe entnommen werden. Heute können bereits 70 bis 80 Prozent aller Brustkrebse so operiert werden, dass die Brust erhalten bleibt. Der gesamte Tumor und das an das Tumorbett angrenzende Gewebe werden bei dieser Operation, von der meist nur eine kleine Narbe zurückbleibt, entfernt. Manchmal ist es aber auch nicht möglich und nicht ratsam, die Brust zu erhalten, speziell bei zu großen oder zu ungünstig gelegenen Knoten. Wenn viel Gewebe entfernt oder die ganze Brust abgenommen werden musste, können verschiedene brustaufbauende Verfahren zum Einsatz kommen.

Früher wurden bei der Operation gleichzeitig alle Lymphknoten in den Achselhöhlen entfernt, um das Stadium der Erkrankung festzustellen. Mit der Wächterknoten-Entfernung (*Sentinel-*

Node-Biopsie) kann heute die Ausräumung der Lymphknoten verringert werden: dabei wird zunächst nur noch der sogenannte „Wächterlymphknoten“, also der Lymphknoten, der dem Brusttumor am nächsten liegt (*Sentinel-Lymphnode*), entnommen und vom Pathologen auf Tumorbefall ja oder nein („*Mikrometastasen*“) untersucht.

Das gesamte herausoperierte Tumorgewebe kann dann, in einem zweiten Schritt, eingehend auf seine molekulare und genetische „Visitenkarte“ in Hinblick

- auf die Einschätzung der Rückfallgefahr (heute auch mit Hilfe von sogenannten „*Genexpressionsprofilen*“)
- auf das Vorhandensein von Andockstellen für gezielte und spezifische Medikamente (wie etwa eine antihormonelle Therapie oder eine Behandlung mit Antikörpern und Signalhemmern)
- auf die individuelle Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie (www.femtelle.de)

von modernen Pathologen überprüft werden.

Die verschiedenen Therapieformen – dem Brustkrebs begegnen

Strahlentherapie – der Mini-Atomschlag gegen den Krebs

Mithilfe einer mehrwöchigen Strahlentherapie nach der Operation oder einem neuen, zeitsparenderen Verfahren während des Eingriffs (**Intra Operative Radio Therapie**, IORT, genannt) können Neubildungen von Brustkrebs am „Ort des Geschehens“ (*Rezidive*) verhindert werden. Dabei werden noch vorhandene Tumorzellen in der Brust oder im Narbenbereich durch *ionisierende* Strahlen zerstört. Dabei werden vor allem, - ähnlich wie bei der Chemotherapie, - schnell wachsende Zellen während ihrer Teilung getroffen. Müdigkeit und leichtes Unwohlsein in der Zeit der Bestrahlung nennen viele Frauen als Nebenwirkungen. Auch beim metastasierten Brustkrebs wird die Strahlentherapie – manchmal sogar als Zweitbestrahlung am selben Ort - eingesetzt.

Chemotherapie – die Jagd auf die rasantesten Zellen

Die während der Chemotherapie verabreichten Medikamente (Zellgifte/Zytostatika) greifen vor allem schnell wachsende Krebszellen an. Je nach Tumorstadium und körperlicher Situation der Patientin werden verschiedene Chemotherapeutika kombiniert. Die

Chemotherapie wird in mehreren Zyklen – hintereinander oder miteinander - verabreicht und kann stationär oder ambulant durchgeführt werden. Sie wird häufig nach der Operation eingesetzt, bei einigen Patientinnen jedoch schon vor der Operation (*neoadjuvant*), um den Tumor zu verkleinern und überhaupt „OP-reif“ zu machen.

Typische Begleiterscheinungen einer Chemotherapie sind Blutbildveränderungen, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen. Doch – Klosschüssel ade! Gegen die Chemo-Nebenwirkungen gibt es heute hochwirksame Medikamente.

Da die Zellgifte, die dem Körper bei der Behandlung zugeführt werden, auch gesunde, schnell wachsende Zellen wie die Haarzellen angreifen, fallen den meisten Patientinnen für die Dauer der Behandlung die Haare aus. Nach Abschluss der Chemotherapie wachsen diese – meist lockig - wieder nach.

Antihormonelle Entzugsbehandlung – dem Brustkrebs den „Dünger“ entziehen

Die meisten Tumore der weiblichen Brust sind östrogenabhängig, das heißt, sie erhalten durch Geschlechtshormone Wachstumsreize. Durch eine „Hormon-Entzugsbehandlung“ (am bekanntesten der Klassiker Tamoxifen) kann das Wachstum dieser Tumore beeinflusst werden. Durch Antiöstrogene kann die Wirkung der Hormone und damit das Wachstum des Tumors gebremst oder blockiert werden.

Eine andere Möglichkeit – besonders bei jungen Frauen - besteht darin, die Funktion der Eierstöcke durch die Gabe von synthetischen GnRH-Analoga (*Gonadotropin-Releasing-Hormon*) auszuschalten und damit die Östrogen-Produktion zu stoppen. Auch Aromatasehemmer werden eingesetzt: Das Enzym Aromatase ist wichtig für die Östrogen-Produktion – wird es gehemmt, senkt sich der Östrogen-Spiegel im Blut. Die Monatspritze mit dem Wirkstoff Fulvestrant ist ein Einzelgänger unter den Anti-Hormon-Strategien: er zerstört unwiderruflich die Hormonantennen (*Rezeptoren*), an die bisher die noch aktiven Geschlechtshormone angedockt haben. Letzter Versuch einer antihormonellen Behandlung kann auch die Gabe von Gestagenen sein, das sind Hormone mit antiöstrogener Wirkung, die eine verminderte Östrogenbildung und die Hemmung der Östrogenrezeptoren zur Folge haben.

Welcher antihormonelle Therapieansatz in der jeweiligen Situation optimal ist, hängt unter anderem davon ab, ob sich die Patientin vor oder nach den Wechseljahren befindet und sollte individuell mit dem Arzt besprochen werden.

Anti-HER2-Therapie – wenn Antikörper und Signalhemmer dazwischenfunken

Die Antikörpertherapie mit Trastuzumab wirkt auf das HER2-Eiweiß, das sich als Empfangsantenne (*Rezeptor*) auf der Oberfläche der Krebszellen befindet und ihr Wachstum anfeuert. Bei etwa 20 Prozent der Brustkrebspatientinnen kommt das Protein vermehrt vor – bei einer solchen HER2-Überexpression kann zunächst eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab greifen. Sie wird sowohl bei Patientinnen im frühen Erkrankungsstadium als auch bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt.

Schreitet der Krebs trotz dieser sehr gezielten und spezifischen Behandlungen weiter voran, können andere gegen die HER2-Rezeptoren gerichtete Behandlungsmöglichkeiten – wie die bereits erwähnten Signalhemmer - zum Einsatz kommen. Dazu gehört der Wirkstoff Lapatinib, das zu den sogenannten kleinen Molekülen („*small molecules*“) zählt. Im Unterschied zu Trastuzumab besetzt dieser den HER2-Rezeptor nicht von außen, sondern blockiert ihn im Inneren. Und er tut das nicht nur an der HER2-Antenne, sondern auch an der seines Familienmitglieds HER1 (auch EGF-Rezeptor genannt)

Brustkrebs ganz ohne Antennen – die neue Triple-Negativ-Behandlung

Es gibt Frauen, deren Brustkrebs keine Antennen aufweist, an die Wirkstoffe andocken und ihn so beeinflussen können. Diese Frauen – etwa 20.000 Neupatientinnen pro Jahr – haben einen dreifach negativen Brustkrebs (*Triple-Negativ-Mammakarzinom*). Aktuell sind mehrere sogenannte PARP1-Hemmer, also Medikamente gegen diesen antennenlosen Brustkrebs auf dem Weg zu den Patientinnen mit diesem schwierigen Brustkrebs.

Bisphosphonate – wenn Brustkrebs und seine Behandlung auf „die Knochen geht“

Bisphosphonate werden in der Regel bei Patientinnen eingesetzt, bei denen der Brustkrebs bereits Metastasen in den Knochen gebildet hat. In zahlreichen Studien hat sich der Einsatz von Bisphosphonaten aber bereits schon zu einem früheren Zeitpunkt, nämlich in den ersten Jahren nach der Operation, als sinnvoll und rückfallhemmend erwiesen.

Durch die Behandlung mit Bisphosphonaten können Schmerzen reduziert und Knochenbrüchen vorgebeugt werden und eine behandlungsbedingte Osteoporose (antihormonelle Therapien gehen „auf die Knochen“) abgewehrt werden.

Anti-Angiogenese – den Tumor aushungern

Ziel der *Anti-Angiogenese* ist es, die Entstehung von neuen Blutgefäßen zu unterdrücken, den Krebszellen die Versorgungswege abzuschneiden und damit ein weiteres

Tumorstadium möglichst weit hinauszuzögern. Dies wird seit einiger Zeit durch den Einsatz neuer Medikamente versucht, die bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden.

Der Tumor weicht auf die Strategie der *Angiogenese* (Blutgefäßneubildung) aus, weil er immer wieder neuen Sauerstoff und Nährstoffe braucht, um sich gut zu versorgen und erfolgreich weiter zu wachsen. Damit dies gelingt, setzen Tumorzellen verschiedene Gefäßwachstumsfaktoren VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) frei. Diese senden Signale an Blutgefäße und spornen sie zu neuem Wachstum an. Medikamentöser Gegenspieler dieses Tricks sind die *Anti-Angiogenese-Hemmer*, wie etwa der Antikörper Bevacizumab. Er bindet und blockiert diese Wachstumsfaktoren. Der Tumor ist unterversorgt und macht allmählich schlapp.

Nachsorge – das Sorgenkind der Brustkrebsbehandlung

Nach Abschluss der Therapie beginnt die Nachsorge. Leider sind die Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften veraltet – denn sie beruhen auf 15 bis 20 Jahre alten Forschungsdaten zur Nachsorge. Außer regelmäßigen Mammographie-Untersuchungen der Brüste sind heute weder Labortests noch bildgebende Verfahren wie etwa ein Ultraschall der Leber oder eine Computertomographie der Lunge vorgesehen. Aktive Nachsorge geschieht erst, wenn bereits Symptome eines Rückfalls (Knochenschmerzen, Husten, Leberkapselschmerzen, Gelbfärbung des Gesichts, Krampfanfälle) da sind.

Es ist anzunehmen, dass durch die heutigen modernen und gezielten systemischen Medikamente wie auch durch die Möglichkeiten der Metastasen Chirurgie ein frühes Entdecken und Eingreifen in den sich anbahnenden Brustkrebs-Rückfall lohnt und mehr Lebensqualität und „Überlebensqualität“ bringen kann.

Dazu müssen die alten Studiendaten zur Nachsorge in einer Studie auf den Prüfstand gestellt werden. Um diese aufwändige Studie auf den Weg zu bringen und mehr Bewusstsein für die gravierenden Mängel in der Nachsorge zu schaffen, hat mamazone-Gründerin Ursula Goldmann-Posch gemeinsam mit 42 Wissenschaftlern und interessierten Patientinnen die Stiftung PONS (www.pons-stiftung.org) ins Leben gerufen.