

## Brustkrebsnachsorge

Gesprächsleitung: Ingo Diel, Mannheim

Teilnehmer: Joachim Bischoff, Magdeburg Kay Friedrichs, Hamburg  
Ursula Goldmann-Posch, Kulmain Else Heidemann, Stuttgart  
Dieter Hölzel, München Edgar Petru, Graz

### Frage 1: Ist das in den Leitlinien empfohlene Nachsorgekonzept bei Brustkrebs noch angemessen?

*Bischoff:* Ja und Nein. Sicherlich stellen die Leitlinien eine grundsätzliche Orientierungshilfe bei der Brustkrebsnachsorge dar. Andererseits werden sie den modernen Erkenntnissen der Heterogenität dieser Erkrankung nicht immer gerecht.

*Friedrichs:* Der von den Fachgesellschaften wie AGO und ASCO empfohlene Nachsorgekatalog hat für die Brustkrebsnachsorge nach wie vor eine aktuelle Bedeutung. Allerdings ist die Tatsache, dass moderne Therapiekonzepte unter Einbindung von Antikörpertherapien zur Überlebensverlängerung beim metastasierten Mammakarzinom führen, Anlass, die sehr zurückhaltende Organdiagnostik für Risikopatientinnen zu überdenken. Diese persönliche Meinung wird durch die Tatsache gestützt, dass der apparative Aufwand und die technischen Optionen (z. B. PET-CT) deutlich an Qualität zunehmen. Die Patientin mit einem mittleren oder geringen Risiko ist mit dem aktuellen Nachsorgekonzept sicherlich von wissenschaftlicher Seite her ausreichend gut versorgt. Gerade Hochrisiko-Patientinnen aus der jüngeren Altersgruppe sind jedoch Kandidatinnen für eine adaptierte, risikoorientierte Nachsorge.

*Goldmann-Posch:* Nein, denn die Erkenntnisse, auf denen die Nachsorgepraxis bei Brustkrebs beruht, basieren im Wesentlichen auf 15–20 Jahre alten Studiendaten [1, 2] und deren späteren Auswertungen. 13 Jahre sind seither vergangen, die einen stetigen diagnostischen und therapeutischen Fortschritt verzeichnen. Dies rechtfertigt es, die italienischen Studien in Frage zu stellen, deren negatives Ergebnis vorprogrammiert war, weil die damaligen Untersuchungsmethoden nicht sensitiv genug waren, weil Tumormarker in keiner der Studien mit untersucht wurden, weil nur palliative und keine kurativen

Behandlungsziele verfolgt wurden [3]. 13 Jahre mit neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren der Labormedizin, der Chirurgie, der interventionellen Radiologie, der Nuklearmedizin, mit neuen Strahlentherapien, Chemotherapien, Hormontherapien, Immuntherapien, die auch beim metastasierten Brustkrebs eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zulassen könnten [4, 5]. Bis heute gibt es keine wirklich große prospektive klinische Studie, die die alten Forschungsergebnisse zur Nachsorge von Frauen mit Brustkrebs im Lichte moderner lokaler und systemischer Verfahren und Therapien auf den Prüfstand gestellt hat. Vielleicht ist dies gesundheitspolitisch gewollt: In einer Gesundheitslandschaft, wo Patienten nach QUALY-Einheiten taxiert werden, sind langlebige Frauen mit einer aufwändigen Nachsorge und einem früh erkannten Brustkrebs-Rückfall ein erheblicher Kostenfaktor.

*Heidemann:* Das im Rahmen des Disease-Management-Programms empfohlene Nachsorgekonzept entspricht den Ergebnissen der Stuttgarter Studie, in der zwischen 1995 und 2000 eine symptomorientierte Nachsorge mit einer apparativ getriggerten Nachsorge verglichen wurde. Der einzige Unterschied ist die Nachsorgefrequenz: Das Bundesministerium für Gesundheit hat damals die vierteljährlichen Termine in den ersten drei Jahren nicht übernommen, da es keine Belege gab, dass der vierteljährliche Rhythmus besser ist als der halbjährliche. In der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft werden aber die vierteljährlichen Abstände beibehalten. In der Studie des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart, deren 5-Jahres-Überlebenszeit-Ergebnisse im Herbst 2007 veröffentlicht [6] wurden, war die Gruppe mit symptomorientierter Nachsorge der Gruppe mit konventioneller Nachsorge hinsichtlich Gesamtüberleben und rückfallfreier Zeit nicht unterlegen ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse haben bestätigt, dass auch unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitswesens re-

regelmäßig durchgeführte bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen (einschließlich Tumormarker) keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen nach kurativer primärer Therapie haben.

*Hölzel:* Bei asymptomatischen Patientinnen sind der regelmäßige Kontakt und evidenzbasiert die halbjährliche bzw. jährliche Mammographie nach wie vor ausreichend. Der Kontakt ermöglicht es, die Patientin körperlich zu untersuchen und sie zu informieren sowie bei Bedarf psychisch und physisch zu intervenieren. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate liegt für alle Patientinnen bereits über 80%, für Teilnehmerinnen am Mammographie-Screening bei 94% und damit vergleichbar zur Überlebenswahrscheinlichkeit in der Normalbevölkerung für eine 62-jährige Frau (62 Jahre ist das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung Brustkrebs).

*Petru:* Wenn eine Leitlinie gemeint ist, in der standardisiert eine Vielzahl apparativer Untersuchungen und die Bestimmung von Tumormarkern empfohlen wird, ist das wissenschaftlich unberechtigt. Mittlerweile existiert eine Vielzahl von klinischen Studien, die diese kritische Sicht unterstützt. Aufwändige teure Untersuchungen liegen auch nicht im Interesse unserer Patientinnen, die sich in erster Linie eine menschliche und individuelle Betreuung wünschen.

## **Frage 2: Warum sind so viele Patientinnen in Deutschland/Österreich mit den derzeitigen Nachsorgeempfehlungen unzufrieden?**

*Bischoff:* Dem deutlichen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie des Brustkrebses steht auf der anderen Seite ein relativer Stillstand im Bereich der Nachsorge gegenüber, der bereits seit einigen Jahrzehnten anhält. Gleichzeitig ist den immer besser aufgeklärten Patientinnen nur schwer zu vermitteln, dass die in der Öffentlichkeit viel gepriesenen Neuerungen wie etwa die Positronen-Emission-Tomografie bisher noch keinen Fortschritt in der Rezidiv-Diagnostik des Brustkrebses darstellen sollen. Die Skepsis vieler Patientinnen diesbezüglich wird außerdem genährt durch Statements von Selbsthilfeorganisationen, die ebenfalls eine enorme Bedeutung der Früherkennung einer Fernmetastasierung suggerieren.

*Friedrichs:* Die Tatsache, dass der Katalog an Nachsorgemöglichkeiten in Wesentlichen symptomorientiert ist, widerstrebt den meisten Patientinnen, die das Konzept einer differenzierten Betrachtung unterziehen. Es ist Aufgabe der Ärzte, die Wünsche der betroffenen Patientin ernst zu nehmen und in ihre Diskussionen aufzunehmen. Vielen Kollegen fällt es auch schwer, beim Übergang von der adjuvanten Therapiesituation hin zur palliativen Situation die Tragweite und den Ernst der Erkrankung mit den Patientin offen zu diskutieren, ohne den Patientinnen in dieser Situation schonungslos gegenüber zu

treten. Die Patienten lernen darüber hinaus, dass im Zuge der adjuvanten Therapie immer größere Anstrengungen unternommen werden, um die Ergebnisse auf hohem Niveau zu verbessern. Dem gegenüber ist die Nachsorge mit ihren zurückhaltenden Empfehlungen in den vergangenen Jahren im Wesentlichen statisch behandelt worden.

*Goldmann-Posch:* Weil Patientinnen Schmerzen verhindern und nicht lindern wollen. Weil Patientinnen nicht erst husten oder gelb werden wollen, ehe man ihre Metastasen entdeckt. Weil laut unserer Umfrage über 80% der organisierten und nicht-organisierten Frauen mit Brustkrebs durch eine intensivierte Nachbetreuung mehr Lebensqualität durch ein gesteigertes «Gefühl der Sicherheit und Beruhigung» haben und sich dadurch «aktiv mit ihrer Erkrankung auseinandersetzen» können [7]. Weil die symptomorientierte Nachsorge Zweitkrebs-Erkrankungen und die Langzeitfolgen von vorausgegangenen Therapien zu spät erkennt. Weil informierte Frauen wissen (oder fühlen), dass die symptomorientierte Nachsorge die Chance verspielt, eine Patientinnen-Gruppe mit einzelnen oder mehreren kleineren Lungen-, Leber-, Knochen- oder Hirnmetastasen zu erfassen, die vom Einsatz der Laser-Chirurgie, von neuen Behandlungsmethoden wie der Radiofrequenzablation (RFA), von der Laser-induzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT), von der Kyphoplastie und Vertebroplastie oder von einer gezielten Bestrahlung (Cyberknife) profitieren [8, 9].

*Heidemann:* Die Vorstellung, durch früheres Erkennen von Fernmetastasen und entsprechend frühere Einleitung einer gegen die Metastasen gerichteten Behandlung könne das Überleben verlängert werden, erscheint zunächst logisch. Bereits 1994 wurden jedoch zwei italienische randomisierte Studien veröffentlicht, die gezeigt haben, dass dies nicht der Fall ist, sondern dass die Patientinnen nur länger krank sind, wenn man die Fernmetastasen früher erkennt. Die Gesamtüberlebenszeit ist aber dadurch nicht beeinflusst. 1999 wurden die 10-Jahres-Überlebenszeiten dieser Patientinnen veröffentlicht. Auch hier ergab sich kein Überlebensvorteil durch frühere Diagnosestellung. Die Lebensdauer ist offensichtlich durch den Typ des Tumors und die Qualität der Primärtherapie vorgegeben. In dem Moment, wo es zu Metastasen gekommen ist, gibt es sehr gute Therapien, aber sie sind palliativ. Hier spielt die Resistenzentwicklung der Tumorzellen gegen Hormon- und Chemotherapien eine Rolle. Diese tritt auf jeden Fall ein, auch wenn man früher mit der Therapie beginnt. Das Argument, dass neue Therapien zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen, ist sicher richtig. Wir haben heute eine viel größere Palette an Medikamenten im Resistenzfalle zur Verfügung als früher. Das bedeutet aber nicht, dass die Nachsorgeempfehlungen geändert werden müssen.

*Hölzel:* Die große Erwartungshaltung gegenüber der Medizin, Berichterstattung über vermeintlich spektakuläre Erfolge, Re-

alitätsdistanz der «Profis» durch falsche Literaturexegese und fehlende Daten, überzogener Ankündigungsjournalismus, kurative Restchancen, Werbung der Pharmaindustrie, die Angst, etwas zu versäumen, gesundheitspolitischer Aktionismus wie DMP-Brustkrebs, Kostenkontrolle und unzureichende Information über die Prognose bilden für Patientinnen ein Gemenge, das Ärzte, die nach heutigem Nachsorgekonzept handeln, fast unvermeidbar in die Defensive bringt oder zur Abwanderung der Patientinnen führt.

*Petru:* Zumindest in Österreich wird die Nachsorge meist von verschiedenen onkologischen Institutionen parallel wahrgenommen. Der Hausarzt ist Koordinator der Untersuchungen, die meist zu verschiedenen Zeitpunkten an verschiedenen Abteilungen (Gynäkologie, Radiotherapie bzw. Chirurgie/Innere Medizin und Radiotherapie) erfolgen. Von verschiedenen Disziplinen werden unterschiedliche Empfehlungen zu bildgebenden Untersuchungen oder zur Tumormarkerbestimmungen gegeben, häufig unter dem Vorwand einer Qualitätssicherung. Dies führt zu erheblicher Verwirrung und Verunsicherung der Patientinnen. Patientinnen würden sich einheitliche Empfehlungen und vor allem mehr Zeit zur Besprechung individueller Probleme wie Lymphödem, Sexualität und ähnlichem wünschen.

### **Frage 3: Warum gehören apparative Maßnahmen und Tumormarkerbestimmungen nicht zu den Nachsorgeprinzipien?**

*Bischoff:* Die programmierte apparative und tumormarker-gestützte Nachsorge, die bis in die 1990 Jahre hinein im großen Stil praktiziert wurde, hat Folgendes ergeben: An einem unselektierten Kollektiv von Mammakarzinom-Patientinnen ist dieses Vorgehen weder aus gesundheitsökonomischer noch aus therapeutischer Sicht effektiv. Vielmehr resultieren daraus unzählige kontrollbedürftige Befunde die zu einer Verunsicherung der Patientinnen und weiteren Folgekosten führen.

*Friedrichs:* Die zu diesem Thema verfassten Studien sind eindeutig: Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keinen Hinweis dafür, dass das Gros der Patienten von einem ausgedehnten apparativen Aufwand und der Tumormarkerbestimmung profitiert.

*Goldmann-Posch:* Weil die gegenwärtigen Nachsorgeleitlinien sich immer noch hauptsächlich auf die 15–20 Jahre alten Forschungsergebnisse der beiden italienischen Studien berufen – und weil nur wenige Experten wirklich etwas von der Interpretation der sehr individuellen tumorassoziierten Antigene und deren Verlaufskontrolle verstehen. Dabei wäre eine prospektive Nachsorgestudie auf der Basis richtig interpretierter Tumormarker wie dem CEA, CA 15-3 und dem CA 125 sowie weiterer innovativer Biomarker als kostengünstiges Frühwarnsystem einer sich anbahnenden Metastasierung eine drin-

gende wissenschaftliche Aufgabe, die bisher am Mangel an finanziellen Ressourcen gescheitert ist. Die wichtigsten Vorarbeiten auf diesem Gebiet wurden bisher von der seit 1999 laufenden Münchner Nachsorgestudie geleistet [10, 11].

*Heidemann:* In der Versorgungsforschungs-Studie des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart wurden vier Jahre lang alle in den Kliniken des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart primär operierten Patientinnen erfasst. Nach einem strengen Studienprotokoll wurden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Voraussetzungen waren: Alter unter 70 Jahre, kein Zweitumor, keine schwere andere Erkrankung, schriftliche Einwilligung der Patientin und Bereitschaft des nachsorgenden Arztes, im Qualitätskonzept des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart mitzuwirken. Da zum damaligen Zeitpunkt noch die konventionelle (apparativ-getriggerte) Nachsorge in Deutschland dominierte, wurde eine Randomisation für unethisch gehalten. Daher konnten die Patientinnen nach Aufklärung wählen, ob sie die symptomorientierte oder die konventionelle Nachsorge einschließlich Bestimmung der Tumormarker wünschten. Ausgewertet wurden rezidivfreie Zeit, Überlebenszeit, Lebensqualität und Motivation für die Nachsorge. Alle Daten wurden in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell ausgewertet, das alle prognostischen Faktoren berücksichtigte, die bei unterschiedlichen Kollektiven eine Rolle spielen könnten. Die 5-Jahres-Überlebensrate war mit 88,4% (konventionell) und 92,4% (symptomorientiert) nicht signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ). 5 Jahre rezidivfrei waren 81,9% in der konventionell nachbetreuten und 81,6% in der symptomorientiert nachbetreuten Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Patientinnen, die die Studienkriterien erfüllt hätten, aber an der Studie nicht teilgenommen haben, weil sie nicht wollten, oder weil ihr nachbetreuender Arzt nicht eingewilligt hatte, wurden nicht vergessen. Sie wurden als «Real-World-Gruppe» ausgewertet und der Studiengruppe gegenüber gestellt. Auch hier ergab sich kein Unterschied: Für die Gesamtheit der Studienpatientinnen ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90,9%. Für die «Real-World-Gruppe», deren Überlebensdaten aus den Melderegistern erfragt wurden, ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensquote von 88,9%. Auch hier ergab sich unter Berücksichtigung der prognostischen Variablen im Cox-Proportional-Hazards-Modell kein Unterschied. Routinemäßige apparative Untersuchungen einschließlich Tumormarkerbestimmungen bei beschwerdefreien Frauen nach Mammakarzinom sind daher nicht sinnvoll. Viel wichtiger ist es, dass allen Beschwerden der Frauen nachgegangen wird, und dass da, wo Beschwerden existieren, gezielt alle verfügbaren Methoden eingesetzt werden, um die Ursache der Beschwerden zu finden. Nur so helfen wir den Patientinnen. Zur symptomorientierten Nachsorge gehört unbedingt eine sorgfältige klinische Untersuchung, nicht nur zur Erkennung von Ursachen für Beschwerden, sondern auch um ein lokoregionäres Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Ein solches kann und muss, wenn es isoliert vorkommt, operativ und in der Regel radiothera-

peutisch saniert werden. Aus diesem Grunde ist auch die zunächst halbjährliche, später jährliche Mammografie dringend indiziert.

*Hölzel:* Es gibt einfach keine Evidenz dafür, apparative Maßnahmen und Tumormarkerbestimmungen routinemäßig durchzuführen, nicht einmal ein plausibles biologisches Modell wird von den zahlreichen Interessensvertretern einer intensiven Nachsorge vorgelegt. Metastasen werden Jahre bis Tage vor der Diagnose des Primärtumors initiiert. Nicht die primären M1-Befunde und die nach kurzem metastasenfremem Intervall auftretenden Metastasen sondern die kurz vor Diagnose initiierten Metastasen sind der systemischen Therapie noch zugänglich. Wenn das nicht möglich ist, bleibt auch eine «spätere frühe» Erkennung nutzlos, weil es keine Therapie gibt. Anstatt auf Apparatemedizin zu setzen sind faire Informationen und die sprechende Medizin gefragt.

*Petru:* Es gibt für diese Maßnahmen keine wissenschaftliche Evidenz [1, 12]. Es existieren Daten aus mehreren randomisierten Studien, dass z.B. ein regelmäßiges Thoraxröntgen in der Nachsorge das Überleben nicht positiv beeinflussen kann [13]. Tumormarkerbestimmungen besitzen beim Mammakarzinom bei asymptomatischen Patientinnen keinen Stellenwert. Auch dies ist durch viele Studien belegt (unter anderem [14]). Als einzige apparative Maßnahme ist die regelmäßige jährliche Mammographie etabliert [15]. Mit ihrer Hilfe wird erreicht, dass Lokalrezidive oder kontralaterale Karzinome früher erkannt werden und kurativ behandelbar sind.

**Frage 4: Gibt es Hinweise darauf, dass Patientinnen mit sehr wenigen Metastasen geheilt werden können und wann könnte man von Heilung sprechen?**

*Bischoff:* Der Begriff Langzeitremission kommt wohl der Realität bei diesem Phänomen am nächsten. Es handelt sich vor allem um Krankheitsverläufe mit singulären viszeralen Metastasen, die einer kompletten Resektion zugänglich sind, oder mit isolierten Knochenmetastasen. Dies sind allerdings Einzelfälle, aus den sich bisher keine systematischen Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv ziehen lassen.

*Friedrichs:* Die oligo-metastatische Patientin ist nach wie vor als Palliativ-Patientin zu behandeln. Naturgemäß ist die Tumormasse ein Indikator für die akute Bedrohung durch die metastasierte Tumorerkrankung. Ein sicherer Beweis für eine Kuration bei metastasiertem Mammakarzinom ist in der Vergangenheit nicht gelungen. Der Begriff «Heilung» ist in diesem Zusammenhang daher nicht angemessen. Es gibt Langzeitremissionen, die mitunter Jahre andauern ohne dass belastende Therapien notwendig sind. Letztendlich sind diese Situationen jedoch in der Klinik selten und haben Einzelfallcharakter.

*Goldmann-Posch:* Es gibt inzwischen viele Einzelfälle von frühzeitig behandelten Frauen mit minimaler Metastasierung, die nach vielen Jahren noch leben [16]. Es sind viel zu viele Einzelfälle und viel zu viele Jahre Überleben, als dass das Argument weiterhin noch gelten könnte, es handle sich hierbei nur um eine vorgezogene Diagnose der Metastasierung. Diese Patientinnen erleben das, was ich «Heilung auf Zeit» nenne, weil es durch lokale und systemische Behandlungen gelungen ist, die begrenzte Metastasierung langfristig in eine Art Winterschlaf zu schicken.

*Heidemann:* Metastasen treten meistens gleichzeitig an mehreren Stellen des Körpers auf. In ganz vereinzelt Fällen kann eine einzige Metastase in der Leber oder eine einzige Metastase in der Lunge oder auch eine einzige Knochenmetastase festgestellt werden. In solchen Fällen wird immer wieder nach der Möglichkeit der operativen Entfernung dieser Metastasen gefragt. Ganz vereinzelt wurde auch von Fällen berichtet, wo nach Entfernung von einer oder zwei Metastasen (und eventuell einer adjuvanten Chemotherapie) nie, oder aber erst Jahre später ein Rückfall auftrat. Da Patientinnen auch mit Metastasen viele Jahre leben können, bedarf es einer randomisierten Studie, um zu zeigen, ob und wann Frauen durch eine operative Entfernung der Metastasen geheilt werden können. Eine solche Studie ist nie zustande gekommen. Eine Metastasektomie mit kurativer Zielsetzung kann allenfalls in Einzelfällen – in Analogie zum Kolonkarzinom – in Frage kommen, wenn es sich um ein langsam wachsendes Karzinom handelt und wenn nur eine oder zwei Metastasen vorhanden sind. Eine Tumorausräumung kann unter Umständen aus palliativen Gründen sinnvoll sein, zum Beispiel wenn damit gleichzeitig eine Histologiesicherung möglich ist (Rezeptoren?) oder wenn eine alloplastische oder stabilisierende Operation notwendig ist. Diese Angaben beziehen sich auf Fernmetastasen. Lokoregionäre Metastasen gelten zunächst immer als heilbar und sollten auf jeden Fall entfernt werden.

*Hölzel:* Heilungen werden erreicht, wenn das relative Überleben konstant bleibt, also keine brustkrebsbedingten Sterbefälle mehr auftreten. Beim metastasierten Hodentumor wird drei Jahre nach Beginn der Metastasierung eine stabil bleibende Heilungsrate von fast 80% erreicht. Beim Brustkrebs ist bis heute keine stabile Heilungsrate, auch nicht im einstelligen Prozentbereich, zu beobachten. Also gibt es auch keine kleine Untergruppe, die heute schon profitiert. Solche verfügbaren Daten werden von der «Nachsorgelobby» nicht zur Kenntnis genommen.

*Petru:* Studien dazu fehlen. Wir alle kennen natürlich anekdotische Berichte, die lediglich Ausnahmen darstellen. Dies gilt z.B. für einen Fall, bei dem eine isolierte asymptomatische Lungenmetastase bei einer Patientin durch ein Thoraxröntgen festgestellt wurde und die dann auch noch erfolgreich operiert werden konnte. Aber ein solcher, durchaus beeindruckender

Fall sollte nicht dazu führen, davon generelle Empfehlungen zur Mammakarzinom-Nachsorge abzuleiten. Nach der Diagnose von Fernmetastasen können diese Patientinnen praktisch nicht geheilt werden. Extrem seltene Einzelfälle, die Metastasen aufweisen und die trotzdem die 5-Jahresgrenze überleben, wird es dennoch geben. Ich würde beim Mammakarzinom jedoch erst nach 30 Jahren von höchstwahrscheinlicher Heilung sprechen.

#### **Frage 5: Welche neuen Therapieprinzipien könnten zu einer Verbesserung der Überlebenszeiten führen?**

*Bischoff:* Erste Beispiele wie Trastuzumab zeigen, dass zielgerichtete Substanzen hierbei möglicherweise eine wichtige Rolle spielen werden. Die Zukunft scheint in der gleichzeitigen Blockade multipler Signalwege des Tumors, dem sogenannten Multitargeting, zu liegen. Erfahrungen bei anderen Entitäten wie etwa dem Nierenzellkarzinom deuten außerdem darauf hin, dass eine Prolongation des Behandlungserfolgs im Sinne einer Chronifizierung der Erkrankung durch den sequenziellen Einsatz verschiedener «Biologicals» zu erreichen ist.

*Friedrichs:* Die Integration des HER2-Antikörpers Trastuzumab hat sicherlich gezeigt, dass auch in der palliativen Situation Lebensverlängerungen möglich sind. Aus diesem Paradebeispiel lassen sich Argumente für die frühzeitige Erkennung von Metastasen ableiten, ohne dass diese zum jetzigen Zeitpunkt in großen randomisierten Studien überprüft und verifiziert wurden. Sollten sich jedoch weitere Antikörperkonzepte sowie Biologicals als Partner für die palliative Chemotherapie als Faktoren für einen Überlebenszeitgewinn zeigen, so ist der Zeitpunkt zum Überdenken der Nachsorgekonzepte erreicht.

*Goldmann-Posch:* Das Therapieprinzip der sogenannten Neuen Nachsorge, für die mamazone e.V. schon seit dem Jahr 2000 kämpft, muss so aussehen: ein interdisziplinäres Zusammenwirken aus frühzeitig eingesetzten, modernen systemischen Behandlungsmaßnahmen in Verbindung mit lokalen Therapieverfahren auf der Grundlage eines kenntnisreich eingesetzten Tumormarker-Screenings und moderner bildgebender Verfahren wie dem MRT und PET-CT.

*Heidemann:* Ob der frühe Einsatz neuer Substanzen, eventuell in Kombination mit «klassischer» Hormon- oder Chemotherapie, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt, muss geprüft werden. Empirisch gesichert ist die Lebensverlängerung durch den sequenziellen Einsatz von Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Tumormasse-reduzierende Operationen in Kombination mit Hormon-, Chemo- und/oder Strahlentherapie sind bisher nie geprüft worden. Sollten Ressourcen im Gesundheitswesen zur Verfügung stehen, wäre die Überprüfung einer derartigen kombinierten Modalität bei

langsam wachsenden Tumoren zu überlegen. In einer derartigen Studie müsste auf jeden Fall nach potenziell kurativ (R0-Resektion) und nicht kurativ (R1- und R2-Resektion) stratifiziert werden.

*Hölzel:* «Hier, wie überhaupt, kommt es anders, als man glaubt» (W. Busch). Bei der Vielzahl der verfügbaren und angekündigten Medikamente und ihrer Kombinationen sind neue Strategien zur effizienten Prüfung von Innovationen erforderlich.

*Petru:* Zweifellos stellen die neuen zielgerichteten Therapien mit Antikörpern (Trastuzumab, eventuell auch Bevacizumab) Maßnahmen dar, die ab Metastasierung das Überleben bei akzeptabler Lebensqualität verlängern können. Vielleicht könnte das in der Zukunft auch für verschiedene antihormonelle Therapiesequenzen oder Bisphosphonate gelten. Wir dürfen aber nicht die adjuvante Hochrisikosituation, z.B. bei Tumornachweis im Knochenmark, mit der von frühen Metastasen gleichsetzen.

#### **Frage 6: Welche Studien sollten nach Ihrer Ansicht zum Thema Nachsorge durchgeführt werden?**

*Bischoff:* Zu untersuchen wäre der Stellenwert einer individualisierten, risikoadaptierten Nachsorge. Hierbei gilt es vor allem zu überprüfen, ob Patientinnen mit einem hohen Risiko Kandidaten für ein Metastasen-Screening sind. Dies ist verknüpft mit der Frage, ob sie von einem frühen Metastasenachweis profitieren, wenn sodann eine optimierte gegebenenfalls multi-modale Therapie erfolgt.

*Friedrichs:* Die wichtigste Studie zu diesem Thema ist die von der Patienteninitiative durchgeführte PONS-Studie. Hier wird der maximale apparative Aufwand unter Einbeziehung neuester Technologien verglichen mit einer konventionellen Nachsorgestrategie.

*Goldmann-Posch:* Als Mitglied des Vorstands der neu gegründeten PONS-Stiftung (Patienten-orientierte Nachsorge-Stiftung, [www.pons-stiftung.org](http://www.pons-stiftung.org)) werde ich mich für die Finanzierung der prospektiven, multizentrischen einarmigen PONS-Studie engagieren, die in einem ersten Schritt die Wertigkeit des unter Frage 5 genannten «Nachsorge-Paketes» unter Teilnahme von 2500 Frauen überprüfen will. Einarmig ist die Studie deshalb, weil nur 25% der von uns befragten Patientinnen bereit sind, an einer vergleichenden Studie teilzunehmen. Denn damit würde ein Studienarm die Nachsorge bekommen, die die meisten Frauen in Deutschland nicht mehr wollen: nämlich das «Nachsorge-Paket light».

*Heidemann:* Da heutzutage fast alle Frauen im Rahmen der Primärbehandlung eine adjuvante Chemo- oder Hormonthe-

rapie erhalten, stehen vor allem diese im Fokus, da ihre Intensität viel eher die Überlebenszeit beeinflusst als irgendein Nachsorgekonzept. Auch die Lebensqualität der Patientinnen wird durch die adjuvante Therapie viel mehr beeinflusst als durch Nachsorgemaßnahmen. Sehr wichtig ist es daher, dass Studien durchgeführt werden, die die unerwünschten Kurz- und Langzeitwirkungen dokumentieren, auswerten und zum oft marginalen Zeitgewinn in Beziehung setzen.

*Hölzel:* Keine Nachsorgestudien sind bis heute sinnvoll. Die molekularbiologische Klassifikation jeder Krebserkrankung hat höchste Priorität, die bereits heute die wahrscheinlich Geheilten von pN0 und auch pN+ identifizieren kann. Damit sind unter anderem die ausufernde Übertherapie und Überdiagnostik mit belastenden falsch positiven Befunden für viele Patienten zu minimieren und die Lebensqualität wird für die meisten Patientinnen (>75%) maximiert. Das ist die verpflichtende Nachsorgestrategie. Für die verbleibende Hochrisikogruppe ist die Evidenz für intelligente Erfolg versprechende Therapiekonzepte zu erarbeiten.

*Petru:* Ein einfacher Studienansatz wäre, wenn wirklich die Größe der Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Relation zum Überleben gesetzt werden würde.

#### **Frage 7: Eine letzte persönliche Frage: Wie verfahren Sie selbst mit Ihren Patientinnen bei der Nachsorge?**

*Bischoff:* Dies ist eine sehr allgemein gehaltene Frage, die sich in der gebotenen Kürze nicht pauschal beantworten lässt. Auf jeden Fall ist durch die längere Dauer von adjuvanten Therapien wie Trastuzumab oder die erweiterte endokrine Therapie vermehrt auf Spättoxizitäten zu achten. Sicherlich gibt es inzwischen zahlreiche individuelle Situationen, die sich nicht gänzlich innerhalb der vorgegebenen Nachsorge-Empfehlungen regeln lassen.

*Friedrichs:* Für Hochrisiko-Patientinnen (jünger 60 Jahre, nodal positiv, HER2-positiv) halten wir die jährliche Oberbauchsonographie und gegebenenfalls CT-Thorax-Aufnahme für einen vertretbaren Zusatz. Insbesondere dann, wenn die Patientinnen nicht endokrin behandelt werden. Eine generelle Ausweitung der Tumormarkeruntersuchungen über den Tumormarker CA15-3 ist in diesem Kollektiv meines Erachtens nicht sinnvoll.

*Heidemann:* Wir haben das Stuttgarter Konzept der symptomorientierten Nachsorge mit dem Disease-Management-Programm Brustkrebs der gesetzlichen Krankenversicherungen gekoppelt. Das heißt: Strukturierte Anamnese und strukturierte klinische Untersuchung (nach Checkliste) die ersten drei Jahre vierteljährlich, dann zwei Jahre lang halbjährlich, danach jährlich, Dokumentation der Lebensqualität bei jeder

Nachsorge, Mammografie der betroffenen Seite halbjährlich, ab dem 4. Jahr jährlich, die kontralaterale Seite von Anfang an jährlich. Die Nachsorge wird durch die niedergelassenen Ärzte (Gynäkologen, internistische Onkologen, Hausärzte) durchgeführt. Die Nachsorgeleitstelle erhält eine Kopie der Checkliste mit dem Ergebnis und kann dadurch die primär behandelnden Ärzte über ihre Langzeitergebnisse informieren – auch im Sinne eines Benchmarkings.

*Hölzel:* Für einen Statistiker ist diese Frage nicht zu beantworten. Er versucht Ärzten, Patientinnen und deren Angehörigen das Krankheitsbild fair zu erklären: Bei einem Tumor von 1–2 cm Durchmesser sind nach 15 Jahren noch 90% der Patientinnen am Leben. Die Medizin hat heute noch keine Möglichkeiten, den ungünstigen Verlauf für die a posteriori 10% vorherzusagen. Bei schicksalhafter Verlauf kann die Medizin vielseitig zu einer hohen Lebensqualität für viele Jahre beitragen. Zwischen der Diagnose und dem Verlust der Selbständigkeit, der in der Regel erst in den letzten 2–3 Wochen eintritt, können dies wertvolle Lebensjahre sein.

*Petru:* Empfohlen wird von mir die jährliche Mammographie und klinische Kontrollen, bei denen neben der Brustuntersuchung gezielt nach möglichen Tumorsymptomen gefragt wird. Außerdem wird den Fragen der Spättoxizität medikamentöser Therapien, eines Lymphödems, Fertilität, Sexualität und der Gewichtskontrolle Beachtung geschenkt. Die Nachsorge sollte vor allem als eine menschliche und fachlich-medizinische, ganzheitliche Betreuung einschließlich psychischer Führung und Rehabilitation verstanden und gelebt werden.

#### **Teilnehmer**

Dr. med. Joachim Bischoff  
Universitätsfrauenklinik der  
Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität  
Gerhardt-Hauptmann-Str. 35,  
39108 Magdeburg, Germany  
Tel. +49 391 6713012  
joachim.bischoff@med.ovgu.de

Prof. Dr. med. Else Heidemann  
Onkologischer Schwerpunkt  
Stuttgart  
Rosenbergstr. 38,  
70176 Stuttgart, Germany  
Tel. +49 711 9913501  
heidemann@diak-stuttgart.de

PD Dr. med. Kay Friedrichs  
Mammazentrum Hamburg  
Moorkamp 2–6,  
20357 Hamburg, Germany  
Tel. +49 40 41172929  
friedrichs@mammazentrum.eu

Prof. Dr. rer. hum. biol. Dieter Hölzel  
Inst. f. med. Informations-  
verarbeitung, Biometrie und  
Epidemiologie (IBE), LMU  
Marchioninstr. 15, 81377 München  
Tel. +49 89 70954486  
hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

Ursula Goldmann-Posch  
Vorstandsmitglied mamazone e.V.  
und PONS-Stiftung  
Immenreuther Str. 7,  
95508 Kulmain, Germany  
Tel. 09642-915272  
Ursula.Goldmann@pons-stiftung.org

Univ. Prof. Dr. Edgar Petru  
Univ. Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 14,  
8036 Graz, Österreich  
Tel. +43 361 3852201  
edgar.petru@klinikum-graz.at

## Literatur

- 1 GIVIO investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-92.
- 2 Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti V: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-7.
- 3 Cocconi G: Follow-up of patients with breast cancer. *JAMA* 1994;272:1657; author reply 1658-9.
- 4 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, et al.: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
- 5 Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, et al.: Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004;22:3302-8.
- 6 Bornhak S, Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W, Merkle E, et al.: Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicenter study. *Onkologie* 2007;30:443-9.
- 7 Stemmler HJ, Lässig D, Stieber P, Bauerfeind I, Kahlert S, et al.: The reality in the surveillance of breast cancer survivors - results of a patient survey. *Breast Cancer Basic Clin Res* 2008;1:17-23.
- 8 Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, Mirza NQ, Tuttle TM, et al.: Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004;11:869-74.
- 9 Rolfe A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B: Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1236-42.
- 10 Stieber P, Nagel D, Heinemann V: Tumor markers in metastatic breast cancer: high tumor specificity within the reference range. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl):10554.
- 11 Stieber P, Bauerfeind I, Lässig D, Nagel D, Heinemann V: Oncological biomarkers in the early detection of metastatic breast cancer. *Tumour Biol* 2007;28:11.
- 12 Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, et al.: Randomized trial of long-term follow-up for early stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006;24:848.
- 13 Kokko R, Hakama M, Holli K.: Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: A randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81:33-9.
- 14 Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, et al.: CA 15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: A combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. *Ann Oncol* 2007;18:701-8.
- 15 De Bock G, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ: Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:4010-8.
- 16 Hortobagyi GN: Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20:707-18.