

Nachsorge bei jungen Brustkrebspatientinnen

Ärztliche Aufgaben zur Erhaltung bestmöglicher Lebensqualität

Die Diagnose Brustkrebs und die folgenden Primärtherapien und deren Nebenwirkungen haben für jede betroffene Frau einschneidende physische, psychische und soziale Konsequenzen. Die Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen stellt den betreuenden Arzt vor einen komplexen Aufgabenbereich, welcher die psychosoziale Rehabilitation, das Erkennen und Behandeln unerwünschter Folgen der Primärtherapie und die Diagnose von Rezidiven, Metastasen und Zweitkarzinomen (kontralaterales Mammakarzinom, Endometriumkarzinom) beinhaltet.

NATALIE GABRIEL, DANIEL FINK

Die psychosoziale Rehabilitation

Die psychosoziale Rehabilitation ist insbesondere bei jungen Frauen von grosser Bedeutung und steht vor allem in der ersten Zeit nach der Primärtherapie im Vordergrund. Die Re-Integration in den beruflichen Alltag hat dabei einen wichtigen Stellenwert. Die psychische und physische Belastbarkeit einerseits, aber auch der psychologische Benefit einer Rückkehr zur «Normalität» andererseits, müssen individuell mit jeder Frau besprochen und allenfalls den Umständen angepasst werden.

Durch die Grundkrankheit und die vorangegangenen Therapien haben sich häufig das Körperbild und die Körperwahrnehmung stark verändert. Bei Status nach Mastektomie oder schlechtem kosmetischem Resultat nach brusterhaltender Therapie sollte die Möglichkeit der Rekonstruktion angesprochen werden und bei Bedarf eine Beratung über die verschiedenen Methoden erfolgen. Körperliche Aktivität hat einen positiven Einfluss auf die Rehabilitation und die Verbesserung der Körperwahrnehmung, sodass die Patientin dazu ermuntert werden sollte. Probleme in der Sexualität können einerseits durch den Hormonentzug bei chemotherapieinduzierter Amenorrhö und/oder bei adjuvanter Hormontherapie, aber andererseits auch durch das veränderte Körperbild sowie den psychischen Stress durch die Grundkrankheit bedingt sein. Häufig braucht es einen relativ engen Patientin-Arzt-(Ärztin-)Kontakt, um die Notwendigkeit einer psychologischen Kurz- oder Langzeitunterstützung, beispielsweise durch eine(n) Psychoonkologin/-onkologin, zu erkennen und über weitere Hilfsangebote zu beraten respektive zur Nutzung anderer Ressourcen zu ermuntern. Auch wenn ein Grossteil der Mammakarzinompatientinnen zwei Jahre nach Primärtherapie sich psychisch relativ gut

mit der Krankheit arrangiert hat, ist die Rate der Persistenz von Angststörungen, Depressionen und sexuellen Problemen noch relativ hoch und bleibt häufig über Jahre unerkannt (1).

Erkennen und Behandlung unerwünschter Therapiefolgen

Zu den häufigsten Langzeitfolgen der Primärbehandlung gehört neben dem *Lymphödem des Armes*, vor allem bei jüngeren Frauen, die *hormonelle Entzugssymptomatik*. Diese kann durch die Primärtherapie selbst oder die adjuvante Hormontherapie bedingt sein. Zudem durchleben viele Patientinnen aufgrund ihres biologischen Alters das Klimakterium. Dabei besteht wegen der Grundkrankheit eine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution.

Bei *genitaler Atrophiesymptomatik* wie Dyspareunie und vaginaler Trockenheit kann Gleitgel verwendet werden. Bei persistierender Symptomatik darf eine lokale Östrogenisierung mit Promestrien (Colpotrophine[®]) ein- bis zweimal pro Woche erfolgen.

Bei Hitzewallungen und Schlafstörungen können Phytotherapeutika wie Cimicifuga-Präparate (Cimifemin[®], Climavita[®]) versucht werden; bei sonstigen alternativmedizinischen Präparaten muss darauf geachtet werden, dass sie kein Soja enthalten. Andere nicht hormonelle medikamentöse Möglichkeiten sind Vitamin E, Clonidin oder Methyl dopa, wobei deren Wirksamkeit beschränkt beziehungsweise die Nebenwirkungen zum Teil relativ ausgeprägt sind. Gute Erfahrungen wurden mit niedrig dosierten Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Reuptake-Hemmer gemacht. So wurde gezeigt, dass mit Venlafaxine (Efexor[®]), 75 bis 150 mg morgens (Startdosierung 37,5 mg, dann steigern auf maximal 75 bis 150 mg) die Wallungen bis zu 61% (vs. 27% in der

Tabelle 1: Nachsorgeschema Mammakarzinompatientinnen

Jahre nach Primärtherapie	Anamnese, klinische Mammauntersuchung	Mammografie/ Mamma-sonografie	Labor (Tumormarker)	Weitere Bildgebung (Röntgen Thorax, US Leber, Skelettszintigrafie, CT)
Jahr 1–3	alle 3–4 Mte	jährlich, frühestens 6 Monate nach Abschluss Radiotherapie	nur bei klinischem Verdacht	nur bei klinischem Verdacht
Jahr 4–5	alle 6 Mte	jährlich	nur bei klinischem Verdacht	nur bei klinischem Verdacht
> Jahr 5	jährlich	jährlich	nur bei klinischem Verdacht	nur bei klinischem Verdacht

Plazebogruppe) reduziert werden können (2). Mit Paroxetin (Deroxat[®]) 10 bis 20 mg/d konnten die Wallungen um 40 bis 56% (vs. 13 bis 28% in der Plazebogruppe) reduziert werden. Zudem zeigte die Paroxetin-Dosis von 10 mg eine deutliche Verbesserung von Schlafstörungen (3). Fluoxetin (Fluoxetine[®]) 20 mg/d reduzierte die Wallungen um 50% (vs. 36% im Plazeboarm) (4). Es gilt allerdings zu bedenken, dass Serotonin-Reuptake-Hemmer Zytochrom-P-450-2D6-Isoenzym-Inhibitoren sind und dadurch eine minimal geringere Wirksamkeit des Tamoxifens bedingen können. Zudem haben Serotonin-Reuptake-Hemmer vor allem in der Anfangsphase ein relativ breites Spektrum an Nebenwirkungen (u.a. Nausea, Mundtrockenheit, Gewichtsschwankungen und Libidoverlust), welche in Abwägung zum Nutzen gestellt werden müssen.

Bei der postmenopausalen Patientin kann von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer gewechselt werden; diese zeigen in den bisher vorliegenden Studienresultaten bei mindestens gleich guter Wirksamkeit ein anderes Nebenwirkungsprofil als Tamoxifen (5).

Neben den medikamentösen Behandlungen haben auch begleitende Lifestyle-Änderungen, wie vermehrte Bewegung, Meiden von Alkohol, Koffein, scharfen und heissen Speisen und Nikotin sowie Gewichtsreduktion, einen positiven Einfluss auf die Ausfallerscheinungen.

Die Inzidenz des Lymphödems des Armes ist nach Einführung der Sentinellymphonodektomie und Beschränkung der axillären Lymphonodektomie auf Level 1 und 2 deutlich gesunken, jedoch eine immer noch häufig gesehene Lang-

zeitfolge der axillären Lymphonodektomie. Die Therapie besteht aus Lymphdrainage und der Anpassung eines Kompressionsstrumpfes. Beim Vorliegen eines Lymphödems besteht die Gefahr, dass kleinste Verletzungen aufgrund des eingeschränkten Lymphabflusses zu einer ausgedehnten Weichteilinfektion im Sinne eines Erysipels führen können. Diese bedarf einer antibiotischen Therapie, in erster Linie mit Penicillin. Bei rezidivierenden Erysipelen kann eine monatliche Penicillin-Prophylaxe notwendig sein.

Erkennen von Metastasierung, Rezidiv und Zweitmalignom

Eine Früherkennung von Fernmetastasen führt zu keiner Verbesserung der Prognose. Zwei grosse, randomisierte Studien konnten keinen Effekt von routinemässiger Bildgebung wie Thoraxröntgen, Leberultraschall und Skelettszintigrafie oder routinemässiger Labor Diagnostik (z.B. Tumormarker) auf das Gesamtüberleben feststellen (6, 7). Der Nachteil einer routinemässig angewandten bildgebenden und laborchemischen Diagnostik besteht in einer hohen Rate an falschpositiven Befunden, welche ihrerseits weitere Abklärungen erfordern, die Patientin unnötig beunruhigen und hohe Kosten verursachen. Eine «aggressive» Metastasensuche bei einer asymptomatischen Patientin führt dazu, dass die Patientin sehr frühzeitig über die Krankheitsprogression erfährt, welche therapeutisch wenig beeinflusst werden kann. Damit wird die Zeitspanne des subjektiven Wohlbefindens verkürzt (und die palliative Phase verlängert). Daraus folgt, dass bei Symptombfreiheit die

bildgebende und laborchemische Diagnostik zur Fernmetastasensuche äusserst zurückhaltend eingesetzt werden soll. Durch engmaschige klinische Kontrollen mit einer sorgfältigen Anamnese können über 90% aller neuen Tumormanifestationen erfasst werden. Zusätzliche Diagnostik sollte nur bei Symptomen eingesetzt werden, wobei gezielte Untersuchungen bei unspezifischen Symptomen, insbesondere auch zur Beruhigung der Patientin, grosszügig indiziert werden können.

Im Gegensatz zur Situation bei Fernmetastasen besteht beim Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen eine potenziell kurative Situation. Vor allem das intramammäre Lokalrezidiv hat eine gute Prognose. Insbesondere bei Status nach Sentinellymphonodektomie gilt es, auch das axilläre Rezidiv zu suchen. Die kumulative Rezidivrate in zehn Jahren beträgt zirka 8%, wobei die meisten Rezidive in den ersten fünf Jahren auftreten. Nach den ersten fünf Jahren nach Primäroperation nimmt das Rezidivrisiko langsam ab. Allerdings können Lokalrezidive auch noch nach mehr als zehn Jahren nach Primärtherapie auftreten (8, 9, 10). Neben

merksätze

- Die Aufgaben in der Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen umfassen psychosoziale Rehabilitation, Erkennen und Behandlung unerwünschter Therapiefolgen sowie Erkennen von Rezidiv, Metastasierung und Zweitkarzinom.
- Bei der Hormonentzugssymptomatik zeigen niedrig dosierte Serotonin-Reuptake-Hemmer eine gute Wirksamkeit, jedoch bei einem relativ breiten Spektrum an möglichen Nebenwirkungen.
- Bei vaginaler Atrophie kann Gleitgel und eine lokale Östrogenisierung mit Colpotrophine[®] eingesetzt werden.
- Eine Früherkennung von Fernmetastasen bei asymptomatischer Patientin führt zu keinem Überlebensvorteil.
- Es soll keine routinemässige bildgebende und laborchemische Diagnostik zur Metastasensuche durchgeführt werden.
- Die jährliche Mammografie und Mamma-sonografie zur Erkennung eines Lokalrezidivs oder Zweitkarzinoms ist indiziert.
- Bei postmenopausalen Blutungen unter Tamoxifen ist auf jeden Fall eine histologische Abklärung notwendig.

der engmaschigen klinischen Untersuchung ist die jährliche Mammografie und Mammasonografie ein unverzichtbarer Bestandteil der Nachsorge. Neben der Erfassung des intramammären Rezidivs nach brusterhaltender Therapie ist auch ein Zweitkarzinom in der kontralateralen Brust auszuschliessen. Mammakarzinompatientinnen haben ein relatives Risiko von 2,5 bis 4,2 für ein kontralaterales Mammakarzinom. Es wird empfohlen, bei brusterhaltender Therapie eine jährliche bilaterale Mammografie mit Mammasonografie durchzuführen; mit Beginn zwölf Monate nach abgeschlossener Primärtherapie. Bei Status nach Mastektomie sollen jährliche Mammografien der kontralateralen Brust erfolgen. Bei Status nach Brustaufbau mit Fremd- oder Eigengewebe kann ein MRI notwendig sein.

Tamoxifen hat zwar eine antiöstrogene Wirkung auf das Brustdrüsengewebe, aber einen proliferativen Effekt auf das Endometrium. Dadurch ist die Inzidenz für Endometriumkarzinome bei Frauen unter Tamoxifen-Therapie erhöht. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom ist unter Tamoxifen-Therapie zwei- bis dreimal so hoch wie ohne Tamoxifen. Leider ist die vaginale Sonografie des Endometriums unter Tamoxifen-Therapie erschwert. Das Endometrium ist häufig mehr als 5 mm dick und zeigt eine Hyperechogenität mit Zystenbildung. Dementsprechend sind die Empfehlungen bezüglich Screening kontrovers. Eine kanadische Studie zeigte, dass bei zwei Dritteln von 304 Frauen unter Tamoxifen-Therapie ein pathologischer Sonografiebefund vorlag, welcher nach gängigen Kriterien weiterer histologischer Abklärungen bedurfte. Dabei wurde «nur» bei sechs Frauen ein Endometriumkarzinom gefunden, wobei bei allen eine Blutungsstörung vorlag (11). In derselben Studie wurde eine Endometriumdicke von > 9 mm als erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Endometriumpathologie berechnet. Bei Symptombefreiheit und fehlenden zusätzlichen Risikofaktoren sollte daher ein routinemässiges Screening zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Blutungsstörungen, unabhängig von der gemessenen Endometriumdicke, ist auf jeden Fall eine histologische Abklärung indiziert. ■



Dr. med. Natalie Gabriel
Oberärztin
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: natalie.gabriel@usz.ch

und



Prof. Dr. med. Daniel Fink
Direktor
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Quellen:

1. Kornblith A.B., Ligibel J.: Psychosocial and Sexual Functioning of Survivors of Breast Cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 799–813.
2. Loprinzi C.L. et al.: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–2063.
3. Stearns V. et al.: Paroxetine Is an Effective Treatment for Hot Flashes: Results From a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6919–6930.
4. Loprinzi C.L. et al.: Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578–1583.
5. The ATAC Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal

women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.

6. Del Turco M.R. 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.

7. 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: 1587–1592.

8. Wapnir I.L. et al.: Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant Breast Cancer Trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2028–2037.

9. Komoike Y. et al.: Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR) after Breast-Conserving Treatment for Early Breast Cancer. Risk Factors and Impact on Distant Metastases. *Cancer* 2006; 106: 35–41.

10. Saphner Th. et al.: Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer After Primary Therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738–2746.

11. Fung M.F.K. et al.: Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 154–159.