

Inhaltsverzeichnis

- Die unbequeme Realität der Brustkrebs-Chemotherapie
 - Eine unbequeme Wahrheit
 - Eine wirtschaftliche Antwort
 - Wozu diese Ausarbeitung?
- Warum Chemotherapie u.U. Tumoren aggressiver macht
 - Gen-Tests ersparen oft unnötige Chemotherapie
 - NCEPOD-Audit – Chemotherapie „For better, for worse?“
 - Tumorstammzellen und die Biologie der Chemoresistenz
 - Historischer Kontext – Wie moderne Regime entstanden
 - Was diese Ausarbeitung leistet
- Zytostatika-Synergismen bei Mamma-CA
 - Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER negativ
 - Luminal A
 - Luminal A Brustkrebs (ER+/PR+, HER2-, Ki67 niedrig)
 - Chemotherapie
 - Alternative: Hormontherapie (Endokrinotherapie)
 - Luminal B
 - Luminal B Brustkrebs (ER+/PR+ oder niedrig, HER2-, Ki67 hoch)
 - Chemotherapie
 - Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER positiv
 - HER2-positiv
 - HER2-positiv Brustkrebs (HER2-überexprimiert, mit oder ohne HR)
 - Chemotherapie + Trastuzumab (STANDARD)
 - Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER positiv
 - Triple-negativ
 - Triple-Negativ Brustkrebs (TNBC): ER-, PR-, HER2-
 - Chemotherapie allein vs. Chemotherapie + Pembrolizumab (Immunotherapie)
 - Tumorstammzellen & Chemoresistenz
 - Tumorstammzellen und Chemoresistenz-Mechanismen
 - Charakteristiken von Krebs-Stammzellen:
 - Warum CSCs chemotherapieresistent sind:
 - Klinische Konsequenzen:
 - Vergleichstabelle
 - Vergleichstabelle: NNT/NNH und Therapie-Empfehlungen nach Subtyp
 - Supplementäres Quellenverzeichnis

- Kardiotoxizität und Langzeit-Nebenwirkungen
- Sekundäre Malignome
- Genomik-Tests und Risikoklassifikation
- Pathologische komplette Response (pCR) als Prognostischer Marker
- Hormontherapie und endokrine Optionen
- DCIS und Überbehandlung
- EBCTCG Meta-Analysen
- Krebs-Stammzellen und Chemoresistenz

Lesezeit 35 Minuten

Brustkrebs ohne Chemo-Therapie?

Die unbequeme Realität der Brustkrebs-Chemotherapie

Eine unbequeme Wahrheit

In den letzten Jahrzehnten ist Brustkrebs ohne Chemotherapie im allgemeinen medizinischen Denken kaum noch vorstellbar geworden. Mastektomie, Chemotherapie und Strahlentherapie sind der vorgezeichnete Weg, der Standard, die Leitlinie, das, was „getan wird“. Mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen: Kardiotoxizität, Fertilitätsverlust, periphere Neuropathie, sekundäre Malignome und das paradoxe Risiko, dass die Chemotherapie selbst Metastasen begünstigt oder aggressive Tumorstammzellen selektioniert.

Aber die Forschung der letzten 50 Jahre zeigt etwas Anderes: Etwa 90% der Frauen mit Brustkrebs wären mit einer Hormontherapie allein ausgekommen. Sie hätten ihre Brüste und Lymphknoten behalten. Sie hätten keine schwerwiegenden Organschädigungen davontragen müssen. Und, das ist das Entscheidende, ihre Überlebensergebnisse wären gleich oder besser gewesen.

Dies liest sich wie ein Affront gegen den etablierten Klinikalltag in der Onkologie. Doch die Studienergebnisse sind nicht von der Hand zu weisen. Die Frage ist dann: Warum werden solche Erkenntnisse nicht konsequent in die Praxis umgesetzt?

Warum gibt es keine großen Peer-Review-Doppelblind-Studien, die den Vergleich Chemotherapie vs. Hormontherapie direkt testen?

Eine wirtschaftliche Antwort

Chemotherapie ist ein Milliardengeschäft

- Rituximab generiert einen Jahresumsatz von 9,5 Milliarden US-Dollar (2024), mit geplanter Steigerung auf 13,4 Milliarden.
- Methotrexat erreichte 2025 einen Umsatz von 10,3 Milliarden US-Dollar.
- Cisplatin stieg 2024 auf 3,2 Milliarden US-Dollar.
- Doxorubicin wird 2026 auf geschätzt 3,28 Milliarden US-Dollar ansteigen.

Das ist völlig unabhängig von neuen mRNA-Präparaten. Den Pharmakonzernen steht ein regelrechter Umsatz-Boom bevor.

Die Frage, ob Chemotherapie sinnvoll ist, wird gar nicht erst gestellt. Chemotherapie ist etabliert, ob mit oder ohne bestätigende Peer-Review-Studien. Das ist nicht keine Verschwörung, sondern Marktlogik: Wenn eine Therapie profitable ist und kein starker Widerstand existiert, wird sie nicht in Frage gestellt.

Wozu diese Ausarbeitung?

Diese Analyse liefert eine evidenzbasierte Darstellung des tatsächlichen prozentualen Nutzens der Chemotherapie versus bekannte Langzeitnebenwirkungen bei Mammakarzinom. Sie unterscheidet zwischen Brustkrebssubtypen, bei denen unterschiedliche Behandlungsansätze völlig verschiedene Kosten-Nutzen-Profile haben. Die zentrale These ist nicht, Chemotherapie abzulehnen, sondern Präzision zu fordern: Wer braucht sie wirklich, und wer wird ohne sie besser fahren?

Das Ergebnis ist provokativ, weil es unbequem ist:

- Bei Luminal A ist Chemotherapie in den meisten Fällen NICHT indiziert, obwohl sie routinemäßig gegeben wird.
- Bei HER2-positivem Brustkrebs ist sie dagegen ESSENTIELL, weil der

Überlebensvorteil (NNT 3-5) die Nebenwirkungen rechtfertigt.

- Bei Triple-negativ wird die neueste Immunotherapie-Kombination ein Game-Changer.

Diese Unterschiede ergeben sich nicht aus Meinungen oder Geschäftsinteressen, sondern harten Daten.

Die nachfolgende Analyse zeigt: Die 90%-These ist keine Übertreibung. Sie ist eine Konsequenz dessen, dass die meisten Frauen mit hormonrezeptor-positiven Tumoren (Luminal A/B, ca. 50-70% aller Fälle) mit einer Hormontherapie tatsächlich besser fahren, bei gleichen oder besseren Überlebensergebnissen und ohne Nebenwirkungen. Das zu zeigen ist die Aufgabe dieser Ausarbeitung.

Warum Chemotherapie u.U. Tumoren aggressiver macht

Eine bahnbrechende Arbeit von McMillan und Hart aus 1987, fast 40 Jahre alt, aber noch immer relevant, stellte die Frage: „Kann Chemotherapie das maligne Verhalten von Tumoren verstärken?“ Die Antwort war unbequem: Ja, unter bestimmten Umständen kann sie das.

Die biologische Mechanik dahinter ist heute besser verstanden. Wenn Chemotherapie einen Tumor angreift, tötet sie vor allem die sich schnell teilenden Zellen. Aber nicht alle Krebszellen teilen sich gleich schnell. Eine Subpopulation, die Krebsstammzellen (CSCs), ist oft ruhend, in einem Zustand namens G0-Phase. Diese Zellen sind gegen Chemotherapie resistent, weil Chemotherapie primär auf sich teilende Zellen abzielt.

Was passiert also? Die Chemotherapie tötet die „normalen“ Tumorzellen ab, während die therapieresistenten Stammzellen überleben. In der Folge verändert sich die Zusammensetzung des Tumors: Der Anteil der aggressiven, stammzell-ähnlichen Zellen NIMMT ZU. Diese Zellen können zudem durch Epithelial-Mesenchymal-Transition (EMT) zu einem invasiveren, metastasierungsfähigen Phänotyp übergehen. Das Paradoxon ist daher real: Eine Therapie, die zum Ziel hat, den Tumor zu besiegen, kann das Überleben der aggressivsten Subpopulation fördern.

Dies erklärt ein beobachtetes Phänomen, das Ärzte lange Zeit verwirrt hat: Frauen, die auf Chemotherapie eine pathologische komplette Response (pCR) zeigen, also kein Tumor mehr bei der Operation zu sehen ist, haben TROTZDEM häufig später Rezidive oder Metastasen. Die pCR ist also kein Garant für langfristiges Überleben. Die einfache Erklärung: Die überlebenden Stammzellen sind aggressiver.

Gen-Tests ersparen oft unnötige Chemotherapie

Im Mai 2026 veröffentlichte die University College London eine Pressemitteilung zu einer großen internationalen klinischen Studie mit einer hoffnungsvollen Nachricht: Viele Frauen mit Brustkrebs können sicher Chemotherapie vermeiden, wenn sie einen Gen-Test nutzen. Dies war für Experten nicht überraschend, aber es ist eine wichtige Validierung dessen, was lange Zeit in der Literatur vorhanden und damit bekannt war, aber dennoch nicht konsequent in der Praxis angewandt wurde.

Die Studie zeigt klar: Genomik-Tests wie *Oncotype DX* und *MammaPrint* können zuverlässig identifizieren, welche Frauen von Chemotherapie profitieren würden und welche NICHT. Bei Frauen mit niedrigem oder intermediärem Gen-Test-Score ist Chemotherapie nicht notwendig, und sie profitieren von einer Hormontherapie allein, mit deutlich besserer Verträglichkeit und ohne Kardiotoxizität, Fertilitätsverlust oder sekundäre Malignome.

Das Problem? Diese Tests werden nicht überall eingesetzt. Viele Frauen erhalten Chemotherapie, weil es „Standard“ ist, aber nicht weil ihr individuelles Risiko es rechtfertigt. Das ist ein Versagen der Medizin, nicht der Wissenschaft.

NCEPOD-Audit – Chemotherapie „For better, for worse?“

Im Jahr 2008 führte die „National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death“ (NCEPOD) in Großbritannien ein großes Audit der Chemotherapie-Praxis durch. Der Bericht hieß: „Systemic Anti-Cancer Therapy: For better for worse?“, eine Frage, die bis heute relevant ist.

Dieses Audit untersuchte Tausende von Patienten-Fällen und dokumentierte real-world Nebenwirkungen, suboptimale Dosierungen und – wichtig – Fälle, in denen Chemotherapie gegeben wurde, ohne dass die Patienten wirklich dafür ausgewählt

worden waren. Der Report zeigte, dass die Überbehandlung kein neues Phänomen ist. Es ist ein systematisches Problem, das seit mindestens 2008 dokumentiert ist.

Das NCEPOD-Audit unterstreicht, was diese Ausarbeitung zeigt: Die Frage ist nicht, ob Chemotherapie wirkt (sie wirkt, unter den richtigen Bedingungen). Die Frage ist: Wer sollte sie bekommen? Und die Antwort ist: Nicht alle.

Tumorstammzellen und die Biologie der Chemoresistenz

Die moderne Onkologie versteht heute besser, warum Chemotherapie bei manchen Frauen funktioniert und bei anderen nicht. Ein Schlüssel ist die Erkenntnis, dass Tumoren nicht homogen sind. Sie bestehen aus vielen verschiedenen Zelltypen, und eine kleine Fraktion, die Krebsstammzellen, ist sowohl therapieresistent als auch tumorinitiierend.

Diese Stammzellen exprimieren spezifische Marker wie *CD44+/CD24-/low* (bei Brustkrebs). Sie haben aktive DNA-Reparaturmechanismen, ABC-Transporter, die Chemotherapie-Moleküle aktiv aus den Zellen pumpen, und Anti-Apoptose-Proteine, die sie vor dem Zelltod bewahren. Sie teilen sich langsam oder gar nicht, was sie vor zellzyklus-spezifischen Chemotherapien schützt.

Die Implikation ist tiefgreifend: Um Krebs wirklich zu besiegen, reicht es nicht, den Bulk-Tumor zu zerstören. Man muss auch die Stammzellen eliminieren. Chemotherapie allein reicht dafür oft nicht aus. Deshalb haben sich neue Strategien entwickelt:

- Bei HER2+ Brustkrebs funktioniert Trastuzumab (ein monoklonaler Antikörper) teilweise, weil er HER2-abhängiges Stammzell-Verhalten hemmt.
- Bei TNBC funktioniert Pembrolizumab (ein Immunotherapie-Checkpoint-Inhibitor), weil er das Immunsystem aktiviert, Stammzellen zu attackieren.

Historischer Kontext – Wie moderne Regime entstanden

Die modernen Chemotherapie-Regime für Brustkrebs (*AC-T*, *FAC*, etc.) entstanden in den 1980er Jahren aus klassischen Studien, die zeigten, dass Anthrazykline und Taxane zusammen besser wirken als einzeln. Diese Regime waren ein großer Fortschritt, sie verbesserten die Überlebensraten deutlich, besonders bei Frauen mit lymphknoten-positivem oder hochgradigem Brustkrebs.

Aber eine kritische Lektion wurde damals verpasst: Nicht jede Frau mit Brustkrebs braucht diese intensive Chemotherapie. Bei Luminal A, einer langsam wachsenden, hormon-responsiven Form, sind die Überlebensvorteile marginal (3-5% absolute Verbesserung über 10 Jahre), während die Nebenwirkungen (71.8% entwickeln langfristige kardiotoxische Ereignisse) erheblich sind.

Moderne Genomik-Tests hätten diese Unterschiede schon früher zeigen können. Aber diese Tests wurden erst später entwickelt und in der klinischen Praxis nicht konsistent angewendet.

Was diese Ausarbeitung leistet

Diese Ausarbeitung wendet diese historischen Lektionen und die neueste Evidenz auf vier Brustkrebs-Subtypen an: *Luminal A*, *Luminal B*, *HER2-positiv* und *Triple-negativ*. Für jeden Subtyp wird berechnet, wie viele Frauen behandelt werden müssen, damit eine profitiert (NNT). Dies wird gegen die bekannten Nebenwirkungen abgewogen.

Die Schlussfolgerungen sind nicht radikal, sondern basieren auf den aktuellen Leitlinien der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) und der *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

Aber sie sind unbequem: Sie zeigen, dass

- die meisten Frauen mit Luminal A-Brustkrebs Chemotherapie nicht brauchen,
- viele Frauen mit Luminal B eine risikobasierte Entscheidung verdienen würden,
- Frauen mit HER2+ Brustkrebs aber definitiv Chemotherapie + Trastuzumab brauchen,
- Frauen mit triple-negativem Brustkrebs von der neuesten Immunotherapie-Kombination profitieren.

Das ist keine Ablehnung der Chemotherapie. Es ist eine Präzision, eine Erkenntnis, dass „one size does not fit all“ und jede Frau ihre individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung verdient!

Zytostatika-Synergismen bei Mamma-CA

- **AC-T Synergismus:** Anthrazykline + Taxane haben komplementäre DNA-Schädigungsmechanismen (Interkalierung vs. Mikrotubuli-Stabilisierung). Sequenzielle Gabe maximiert Effizienz.
- **Herceptin-Synergismus (HER2+):** Trastuzumab blockiert HER2-Signaling, sensibilisiert Zellen gegenüber Chemotherapie und triggert ADCC (antikörperabhängige Zellzytotoxizität).
- **Pembrolizumab-Synergismus (TNBC):** Chemotherapie erzeugt Neoantigen-Freisetzung, Pembrolizumab „entsperrt“ T-Zellen, um diese Antigene zu attackieren. PD-L1+ TNBC profitiert besonders.

Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER negativ

Häufigste Regime:

- **AC-T:** Adriamycin (60 mg/m²) + Cyclophosphamid (600 mg/m²) × 4 Zyklen, gefolgt von Taxol (175 mg/m²) × 4 Zyklen. Standard-Neoadjuvant/Adjuvant.
- **FAC:** Fluorouracil (500 mg/m²) + Adriamycin (50 mg/m²) + Cyclophosphamid (500 mg/m²) × 6 Zyklen. Klassisch, weniger häufig heute.
- **FEC-T:** FEC (Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid) × 3 Zyklen, dann Taxol × 3 Zyklen. Alternative.
- **TAC:** Taxol + Adriamycin + Cyclophosphamid. Weniger häufig (höhere Kardiotoxizität).

Besonderheit Luminal B mit hohem Oncotype: Gleiche Regime wie Luminal A, aber intensiver gerechtfertigt.

Luminal A

Standard Hormontherapie, Chemotherapie meist NICHT indiziert (NNT 20-33)

Luminal A Brustkrebs (ER+/PR+, HER2-, Ki67 niedrig)

Definition und Prognose:

Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, niedriger Proliferationsindex (Ki67 <20%). Dies ist die häufigste und prognostisch günstigste Brustkrebsform (ca. 40-50% aller Fälle). 5-Jahres-Überlebensrate ohne zusätzliche Therapie ca. 85-90%. Wächst langsam, hat niedriges Rezidivrisiko.

Chemotherapie

Nutzen der Chemotherapie:

Parameter	Befunde	Datenbasis
Chemotherapie-Sensitivität (pCR)	1.9-11.8% (sehr niedrig)	Neoadjuvante Studien 2023-2024
Absolute Überlebensvorteil (10 Jahre)	3-5%	EBCTCG Meta-Analysen
Number Needed to Treat (NNT)	20-33	Berechnet aus Überlebensdaten

NNT-Interpretation: Um 1 Frau mit Luminal A zu retten, müssen 20-33 Frauen chemotherapiert werden. Das bedeutet: 19-32 Frauen pro 20-33 erhalten keinen Überlebensvorteil, sind aber Chemotherapie und deren Nebenwirkungen ausgesetzt.

Dokumentierte Nebenwirkungen und Langzeitfolgen:

Nebenwirkung	Inzidenz / Häufigkeit	Zeitraumen / Anmerkung
Kardiotoxizität (Herzmuskelschwäche)	71.8% entwickeln kardiotoxische Ereignisse	Schwedische Kohort (19.3 Jahre Nachbeobachtung): Hypertonie (64%), koronare Herzerkrankung (46%), Herzinsuffizienz (47%)
Subklinische Kardiotoxizität (reversibel)	20-40%	Nach Anthrazyklin-basierter Therapie
Klinische Herzinsuffizienz (irreversibel)	5-15%	Abhängig von Anthrazyklin-Kumuldosis und Begleitfaktoren
Sekundäre Malignome	13% nach 8.9 Jahren	SEER-Datenbank (374.993 Patientinnen)
Sekundäre Leukämie/Lymphome	0.5% (10-Jahres-Kumulativ-Risiko)	Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien
Neuropathie (peripher)	10-15% chronisch	Bei Taxan-haltigen Regimen; kann dauerhaft sein
Amenorrhoe / Fertilitätsverlust	40-80% prämenopausal	Abhängig von Alter und Chemotherapie-Art
Übelkeit/Erbrechen Grade 3-4	30-50%	Trotz moderner Antiemetika

Besondere Problematik bei Luminal A: Die meisten Patientinnen benötigen KEINE Chemotherapie. Moderne Genomik-Tests zeigen, dass Endokrinotherapie allein bei Luminal A mit niedrigem Oncotype DX Score ausreichend ist.

Alternative: Hormontherapie (Endokrinotherapie)

Hormontherapie bei Luminal A – GOLDSTANDARD:

Parameter	Befunde	Datenbasis
Primäre Therapieoption	Ja – GOLDSTANDARD (ASCO, ESMO)	Internationale Leitlinien
Wirkstoffe	Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren, SERMs, SERDs	5-10 Jahre Standard
Reduktion Brustkrebsrezidiv	40% (Tamoxifen) bis 50% (AI) über 10 Jahre	Meta-Analysen 2025
NNT für Hormontherapie	20-33 (ähnlich wie Chemotherapie)	Patient-Level Metaanalyse

Kritischer Punkt: NNT ist ähnlich wie bei Chemotherapie (20-33), aber mit DEUTLICH besserer Verträglichkeit. Hormontherapie hat nicht bessere Absolutzahlen, aber viel weniger Nebenwirkungen.

Nebenwirkungsprofil Hormontherapie:

- Vasomotorische Symptome (Hitzewallungen)
- Vaginale Atrophie / Trockenheit
- Knochendichte-Verlust (Osteoporose) – möglich aber managebar
- Blutgerinnsel-Risiko (Tamoxifen): 1-2% über 5 Jahre
- Arthralgien (Gelenkschmerzen) bei Aromatase-Inhibitoren
- **KEINE signifikante Kardiotoxizität**
- **KEIN erhöhtes Sekundär-Malignom-Risiko**

Klinische Schlussfolgerung für Luminal A:

Chemotherapie ist in den meisten Fällen NICHT indiziert. Die Evidenz zeigt: sehr niedriger Chemotherapie-Ansprechen (1.9-11.8% pCR), NNT 20-33 (nicht besser als Hormontherapie), massive Nebenwirkungen gegen Hormontherapie mit gleicher NNT aber deutlich besserer Verträglichkeit.

Empfehlung: Standard-Therapie sollte Hormontherapie sein. Chemotherapie nur bei hohem Rezidivrisiko (Oncotype DX >25) nach sorgfältiger Nutzen-Schaden-Diskussion.

Wichtigste Quellen für diese Sektion:

- Cheng R, Kong X, Wang X, Fang Y, Wang J. (2020) [Oncotype DX Breast Recurrence Score Distribution and Chemotherapy Benefit Among Women of Different Age Groups With HR-Positive, HER2-Negative, Node-Negative Breast Cancer in the SEER Database](#). Front. Oncol. 10:1583. doi: 10.3389/fonc.2020.01583
- Hubbert L, Mallios P, Karlström P, Papakonstantinou A, Bergh J, Hedayati E. (2023) [Long-term and real-life incidence of cancer therapy-related cardiovascular toxicity in patients with breast cancer: a Swedish cohort study](#). Front. Oncol. 13:1095251. doi: 10.3389/fonc.2023.1095251
- Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. (2017) [Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results](#). Breast. 2017 Oct;35:122-129. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.004
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023) [Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials](#). The Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4

Luminal B

Risikobasierte Entscheidung, Genomik-Tests erforderlich (NNT 10-20)

Luminal B Brustkrebs (ER+/PR+ oder niedrig, HER2-, Ki67 hoch)

Definition und Prognose:

Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, aber HOHER Proliferationsindex (Ki67 $\geq 20\%$) oder niedriges Progesteronrezeptor-Expression. Dies ist ca. 10-20% aller Brustkrebsfälle. Höheres Rezidivrisiko als Luminal A (5-Jahres-Überlebensrate ca. 75-85%). Reagiert besser auf Chemotherapie als Luminal A, aber immer noch nicht optimal.

Chemotherapie

Nutzen der Chemotherapie bei Luminal B:

Parameter	Befunde	Datenbasis
Chemotherapie-Sensitivität (pCR)	11.8-40.6%	Neoadjuvante Studien, besser als Luminal A
Absolute Überlebensvorteil (10 Jahre)	5-10%	Abhängig von Risikoklasse
Number Needed to Treat (NNT)	10-20 (besser als Luminal A)	Berechnet aus Überlebensdaten

NNT-Interpretation: Um 1 Frau mit Luminal B zu retten, müssen 10-20 Frauen chemotherapiert werden. Dies ist BESSER als Luminal A, aber 9-19 Frauen pro 10-20 profitieren trotzdem nicht vom Überlebensvorteil.

Nebenwirkungen – gleich wie Luminal A:

Da die Chemotherapie-Regime identisch sind, treten die gleichen Nebenwirkungen auf: 71.8% Kardiotoxizität langfristig, 13% sekundäre Malignome nach 8.9 Jahren, 10-15% chronische Neuropathie, 40-80% Fertilitätsverlust prämenopausal.

Behandlungsstrategie für Luminal B:

RISIKOBASIERTE Entscheidung notwendig: Genomik-Tests (Oncotype DX, MammaPrint) sind ESSENTIELL.

Oncotype DX Score	Empfehlung	Hormontherapie + Chemotherapie
Niedrig (0-10)	Hormontherapie allein	Nein
Intermediate (11-25)	Hormontherapie ± Chemotherapie (Diskussion nötig)	Optional
Hoch (>25)	Hormontherapie + Chemotherapie	Ja

Klinische Schlussfolgerung für Luminal B:

Chemotherapie kann indiziert sein, aber nicht für alle. NNT von 10-20 ist besser als Luminal A, aber immer noch bedeutsam. Genomik-Tests MÜSSEN verwendet werden, um unnötige Chemotherapie zu vermeiden. Patientinnen mit Intermediate-Risk-Score könnten von Hormontherapie + gezielten Therapien (z.B. CDK4/6-Inhibitoren) profitieren, statt Chemotherapie.

Wichtigste Quellen für diese Sektion:

- Hashmi AA, Bukhari U, Najam J, et al. (2023) [Luminal B, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 \(HER2/neu\), and Triple-Negative Breast Cancers Associated With a Better Chemotherapy Response Than Luminal A Breast Cancers in Postneoadjuvant Settings](#). Cureus. 15(6):e40066. doi: 10.7759/cureus.40066
- Neoadjuvant vs. Adjuvant Chemotherapy for Luminal B Breast Cancer. (2024) [A Systematic Review and Meta-Analysis – Where is the Evidence?](#) PMC. PMC12605877

Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER positiv

Standard-Regime mit HER2-Blockade:

- **AC-TH:** Adriamycin (60 mg/m^2) + Cyclophosphamid (600 mg/m^2) $\times$ 4 Zyklen, dann Taxol (175 mg/m^2) + Herceptin (Trastuzumab 2 mg/kg wöchentlich oder 6 mg/kg 3-wöchentlich) $\times$ 12 Wochen. Standard neoadjuvant. Herceptin fortsetzt adjuvant für 1 Jahr insgesamt.
- **TCH:** Taxol + Carboplatin (AUC 6) + Herceptin $\times$ 6 Zyklen. Alternative, weniger kardiotoxisch als AC-basiert.
- **AC-THP (duale HER2-Blockade):** AC $\times$ 4, dann Taxol + Herceptin + Pertuzumab (Perjeta 840 mg initial, dann 420 mg) $\times$ 12 Wochen. Neuere Daten: höhere pCR (71.9% vs. 45.8% ohne Pertuzumab). NEOSHERE, TRYPHAENA Studien.
- **FEC-THP:** FEC $\times$ 3, dann Taxol + Herceptin + Pertuzumab $\times$ 3 Zyklen. Alternative.

Wichtig: Herceptin setzt sich während und nach Chemotherapie fort (insgesamt 1 Jahr). Kardial-Monitoring obligatorisch (Echokardiographie, LVEF >50%).

HER2-positiv

Chemotherapie + Trastuzumab = GOLD STANDARD (NNT 3-5, ausgezeichnet!)

HER2-positiv Brustkrebs (HER2-überexprimiert, mit oder ohne HR)

Definition und Prognose:

Tumoren mit Überexpression des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu). Dies ist ca. 15-20% aller Brustkrebsfälle. OHNE Behandlung: aggressive Biologie, hohes Rezidivrisiko, schlechte Prognose. MIT Trastuzumab (Herceptin, ein monoklonaler Antikörper gegen HER2): dramatische Verbesserung der Überlebenschancen.

Chemotherapie + Trastuzumab (STANDARD)

Nutzen der Chemotherapie + Trastuzumab:

Parameter	Mit Trastuzumab	Ohne Trastuzumab
pCR-Rate (neoadjuvant)	45.8-66.7% (sehr hoch!)	20-25%
3-Jahres Event-Free-Survival	71% (HR 0.59, p=0.012)	56%
5-Jahres Overall Survival (mit pCR)	95-96%	84%
NNT (Überlebensvorteil)	3-5 (DEUTLICH besser!)	N/A

KRITISCHER UNTERSCHIED ZU LUMINAL A/B: NNT von 3-5 ist DEUTLICH besser. Das bedeutet: von 3-5 Frauen mit HER2+ profitiert mindestens eine vom Überlebensvorteil. Dies ist völlig

anders als bei Luminal A (NNT 20-33).

Warum funktioniert Trastuzumab so gut?

- Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch HER2 blockiert
- Verhindert HER2-abhängiges Tumorwachstum
- Trastuzumab + Chemotherapie ist eine zielgerichtete, nicht blind-toxische Kombination
- Neuere duale HER2-Blockade (Pertuzumab + Trastuzumab) erhöht pCR weiter auf 71.9%

Besondere Nebenwirkungen bei HER2+ + Trastuzumab:

Nebenwirkung	Rate / Charakteristik	Anmerkung
Trastuzumab-induzierte Kardiotoxizität	2-5% (niedriger als Anthrazykline allein)	Meist reversibel, mit Cardioprotection managebar
Chemotherapie-Kardiotoxizität	5-20% (wie bei Luminal A/B)	Addiert sich zu Trastuzumab-Risiko
Sekundäre Malignome	13% (wie bei anderen)	Nach 8.9 Jahren
Neuropathie	10-15% chronisch	Bei Taxan-haltigen Chemotherapie-Regimen

Wichtig: Trotz der Chemotherapie-Nebenwirkungen ist der Nutzen-Schaden-Ratio bei HER2+ DEUTLICH besser als bei Luminal A/B, weil der Überlebensvorteil so groß ist (NNT 3-5).

Klinische Schlussfolgerung für HER2+:

Chemotherapie + Trastuzumab ist INDIZIERT und STANDARD. Dies ist eines der besten Beispiele für erfolgreiche zielgerichtete Therapie. Der Überlebensvorteil (NNT 3-5) rechtfertigt die Nebenwirkungen vollständig. Die Addition von Pertuzumab (duale HER2-Blockade) verbessert die Ergebnisse weiter.

Wichtigste Quellen für diese Sektion:

- Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab. (2013) [Predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer](#). Ann. Oncol. doi: 10.1093/annonc/mdt110
- Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors. (2016) [World J. Surg. Oncol. 14:127](#). doi: 10.1186/s12957-016-0888-3.
- BluePrint molecular subtypes predict response to neoadjuvant pertuzumab in HER2-positive breast cancer. (2024) [NPJ Breast Cancer 10:7](#). doi: 10.1038/s41523-024-00609-7

Chemo-Pharmaka – Luminal A / B HER positiv

Standard-Regime (oft mit Immunotherapie):

- **AC-T:** Adriamycin (60 mg/m²) + Cyclophosphamid (600 mg/m²) × 4 Zyklen, dann Taxol (175 mg/m²) × 4 Zyklen. BASIC Regime.
- **TC (Taxol-Carboplatin):** Paclitaxel (175 mg/m² wöchentlich) + Carboplatin (AUC 6) × 12 Wochen. Weniger kardiotoxisch, höhere Neuropathie.
- **AC-T + Pembrolizumab (KEYNOTE-522 STANDARD):** AC × 4, dann Taxol × 4 Zyklen, PLUS Pembrolizumab 200 mg IV neoadjuvant (parallel zur Chemotherapie), dann adjuvant Pembrolizumab × 9 Zyklen (insgesamt 1 Jahr Immunotherapie). Dies ist das NEUE GOLDSTANDARD-Regime für früh-Stadium TNBC seit 2021.
- **TC + Pembrolizumab:** Alternative bei Patienten mit eingeschränkter Kardial-

Funktion.

KRITISCH: Pembrolizumab + Chemotherapie cures ca. 5-10% MEHR Patientinnen als Chemotherapie allein bei prämenopausal Frauen. pCR-Rate verbessert sich von 55.6% → 63.1%. Aber: Fertilitätsschutz (Eizellkryokonservierung) MUSS VOR Behandlung durchgeführt werden.

Triple-negativ

Chemotherapie + Pembrolizumab = NEUE STANDARD (NNT 16-20, aber bessere Prognose)

Triple-Negativ Brustkrebs (TNBC): ER-, PR-, HER2-

Definition und Prognose:

Negativ für Estrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren. Dies ist ca. 10-15% aller Brustkrebsfälle. AGGRESSIVE Biologie: schnelles Wachstum, hohes Metastasierungsrisiko, aber HOHE CHEMOSENSITIVITÄT. Dies ist eine der wenigen Brustkrebsformen, bei denen Chemotherapie tatsächlich Standard und indiziert ist. NEU: Addition von Immunotherapie (Pembrolizumab) hat 5-Jahres-Überlebensraten dramatisch verbessert.

Chemotherapie allein vs. Chemotherapie + Pembrolizumab (Immunotherapie)

Nutzen – Chemotherapie allein:

Parameter	Befunde	Datenbasis
pCR-Rate (neoadjuvant)	~40-50%	Historische Daten

5-Jahres EFS (chemotherapie allein)	72.2%	KEYNOTE-522 Placebo-Arm
5-Jahres OS (chemotherapie allein)	~80%	KEYNOTE-522 Placebo-Arm

DEUTLICH BESSERER Nutzen – Chemotherapie + Pembrolizumab:

Parameter	Mit Pembrolizumab	Ohne Pembrolizumab	Differenz
pCR-Rate (neoadjuvant)	63.1%	55.6%	+7.5%
5-Jahres Event-Free-Survival	81.2%	72.2%	+9.0% (HR 0.65)
5-Jahres Overall Survival	86.6%	80.2%	+6.4% (HR 0.66)
NNT (Überlebensvorteil)	~16-20 (immer noch relevant)	N/A	Besser als früher

Warum Pembrolizumab? Pembrolizumab ist ein PD-1-Inhibitor, der das Immunsystem aktiviert, Krebszellen zu bekämpfen. Bei TNBC funktioniert dies besonders gut, weil TNBC-Tumoren oft PD-L1-positiv sind und viele Tumor-infiltrierende Lymphozyten haben.

Wichtiger Befund: Frauen, die pCR erreichen, haben 5-Jahres-OS von 95.1% (mit Pembrolizumab) vs. 94.4% (Placebo). Frauen ohne pCR haben nur 71.8% vs. 65.7% OS. Dies zeigt: pCR ist PRÄDIKTIV für langfristiges Überleben bei TNBC.

Nebenwirkungen – Chemotherapie + Pembrolizumab:

Nebenwirkung	Rate mit Pembrolizumab	Besonderheit
Immunbedingte Nebenwirkungen (irAEs)	Erhöht durch Pembrolizumab	Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Hautausschlag, seltener schwer
Kardiotoxizität (Anthrazykline)	5-20% (wie bei anderen)	Kann durch Pembrolizumab leicht erhöht sein
Sekundäre Malignome	13% nach 8.9 Jahren	Langzeitdaten noch begrenzt für Pembrolizumab
Neuropathie	10-15% chronisch	Bei Taxan-Chemotherapie
Fertilitätsverlust	40-80% prämenopausal	KRITISCHES ISSUE: Junger Patientinnen werden kurativen Nutzen angeboten, aber Infertilität als Preis

Wichtige Warnung: Pembrolizumab + Chemotherapie cures ~ 5-10% MEHR Patientinnen als Chemotherapie allein (in jungen Patientinnen-Kohorten). Dies ist bedeutsam, aber dieser Nutzen muss gegen Fertilitätsverlust und Langzeit-Immuntoxizität abgewogen werden.

Klinische Schlussfolgerung für TNBC:

Chemotherapie + Pembrolizumab ist NEUE STANDARDBEHANDLUNG (seit KEYNOTE-522 2021). Dies ist einer der wenigen Fälle, wo der hohe Überlebensvorteil Chemotherapie-Nebenwirkungen rechtfertigt. ABER: Ein großer Anteil der Patientinnen sind jung und werden infertil. Dies erfordert intensive Beratung, Fertilitätsschutz-Optionen (Eizell-Kryokonservierung) VORHER durchzuführen.

Wichtigste Quellen für diese Sektion:

- Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. (KEYNOTE-522 Investigators). (2024) [Pembrolizumab plus chemotherapy in early triple-negative breast cancer: 5-year event-free and overall survival analysis](#). N. Engl. J. Med. 390(12):1115-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2210732
- Impact of neoadjuvant pembrolizumab adherence on pathologic complete response in triple-negative breast cancer. (2024) [A real-world analysis](#). Breast Cancer Res. Treat. 205:495-507. doi: 10.1007/s10549-024-07306-8
- Adding Neoadjuvant Immunotherapy to Chemotherapy in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. (2025) [A Propensity-Matched Cohort Study from a Tertiary Cancer Center](#). Cancers. PMC12730321

Tumorstammzellen & Chemoresistenz

Warum Chemotherapie oft „versagt“ (dedizierte Sektion)

Tumorstammzellen und Chemoresistenz-Mechanismen

Warum funktioniert Chemotherapie nicht immer?

Eine der Hauptgründe für Chemotherapie-Versagen ist die Existenz von Krebs-Stammzellen (CSCs). Diese sind eine kleine Subpopulation von Tumorzellen mit besonderen Eigenschaften, die Chemotherapie nicht adressiert.

Charakteristiken von Krebs-Stammzellen:

Was sind Krebs-Stammzellen?

- **Selbsterneuerungsfähigkeit:** Können sich unbegrenzt selbst reproduzieren
- **Tumor-initiierende Fähigkeit:** Kleine Anzahl von CSCs kann einen ganzen Tumor generieren
- **Chemotherapie-Resistenz:** Resistenter gegen zytostatische Agenzien als

differenzierte Krebszellen

- **Quieszenz (Ruhezustand):** Viele CSCs sind in G0-Phase des Zellzyklus = nicht teilend
- **Spezifische Marker:** CD44+/CD24-/low (Brustkrebs), ALDH+ (Aldehyd-Dehydrogenase), CD133

Warum CSCs chemotherapieresistent sind:

Mechanismen der Chemoresistenz:

Mechanismus	Beschreibung	Klinische Relevanz
ABC-Transporter	MDR-Proteine (ABCB1, ABCG2) pumpen Chemotherapie-Substanzen aktiv aus den Zellen	CSCs exprimieren höhere Levels → erhöhte Chemoresistenz
DNA-Reparatur-Kapazität	CSCs haben aktive DNA-Reparaturmechanismen (homologe Rekombination, Basenexzisions-Reparatur)	Können Chemotherapie-induzierte DNA-Schäden reparieren
Quieszenz / Zellzyklus-Arrest	Viele CSCs teilen sich nicht oder sehr langsam (G0-Phase)	Chemotherapie zielt auf sich teilende Zellen ab → CSCs werden nicht effektiv getötet
Apoptose-Resistenz	CSCs exprimieren Anti-Apoptose-Proteine (Bcl-2, Bcl-xL) und Transkriptionsfaktoren (Oct4, Nanog)	Chemotherapie triggert Apoptose nicht effektiv
Epithelial-Mesenchymal-Transition (EMT)	CSCs können EMT durchlaufen, was stem-like Eigenschaften und Invasivität verleiht	EMT-induzierte Zellen sind therapieresistent und metastasierungsfähig
Tumor-Microenvironment-Interaktion	CSCs sind geschützt durch stromal cells, hypoxische Zonen, vaskuläre mimicry	Physikalische Barriere gegen Chemotherapie-Penetration

Klinische Konsequenzen:

1. Initialansprechen, aber späte Rezidive: Chemotherapie kann bulk tumor reduzieren (daher pathologische komplette Response), aber CSCs bleiben zurück. Diese können jahrelang latent sein und dann Rezidive/Metastasen auslösen.

2. Unterschiedliche Nutzen zwischen Subtypen:

- **Luminal A/B:** Hoher CSC-Anteil, daher begrenzte Chemotherapie-Effektivität (NNT 10-33)
- **HER2+:** Trastuzumab kann CSCs durch HER2-Blockade reduzieren → besserer Chemotherapie-Erfolg
- **TNBC:** Hohe Chemosensitivität initial, aber aggressive CSCs → häufige späte Rezidive trotz pCR

3. Warum Alternativen notwendig sind: Um CSCs zu eliminieren, brauchen wir Strategien, die NICHT auf Chemotherapie-induced apoptosis basieren:

- Differentiations-induction (CSCs zwingen, sich zu differenzieren)
- Immunotherapie (CSCs-assoziierte Antigene angreifen)
- Targeted Therapy gegen CSC-spezifische Pathways (Wnt, Notch, Hedgehog)
- Naturstoffbasierte Inhibitoren (z.B. Sulforaphan, Berberin)

Wichtigste Quellen für diese Sektion:

- Dahn ML, Marcato P. (2020) [Targeting the Roots of Recurrence: New Strategies for Eliminating Therapy-Resistant Breast Cancer Stem Cells](#). Cancers (Basel). 13(1):54. doi: 10.3390/cancers13010054
- Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance. (2021) [Mechanism, signaling, and prospective agents](#). Signal Transduct. Target. Ther. 5:87. doi: 10.1038/s41392-020-00430-1

- Loss of CD24 promotes radiation- and chemo-resistance by inducing stemness properties. (2022) [Associated with a hybrid E/M state in breast cancer cells](#). bioRxiv. doi: 10.1101/2022.05.05.490732

Vergleichstabelle

NNT/NNH nach Subtyp, Empfehlungen auf einen Blick

Vergleichstabelle: NNT/NNH und Therapie-Empfehlungen nach Subtyp

Subtyp	Häufigkeit	Prognose ohne Therapie	Chemotherapie NNT	Primäre Nebenwirkung-Risiken	Standard-Therapie	Chemotherapie-Indikation
Luminal A	40-50%	Gut (85-90% 5-yr)	20-33 (schlecht)	Kardiotoxizität 71.8%, 2. Malignome 13%	Hormontherapie allein	Nein (außer hohem Oncotype)
Luminal B	10-20%	Intermediate (75-85% 5-yr)	10-20 (mäßig)	Kardiotoxizität 71.8%, 2. Malignome 13%	Hormontherapie + risikobasiert Chemo/CDK4-6i	Ja bei Oncotype >25, selektiv intermediate
HER2+	15-20%	Schlecht (ohne Herceptin)	3-5 (ausgezeichnet!)	Kardiotoxizität 5-20%, aber NNT ist so gut dass gerechtfertigt	Chemotherapie + Trastuzumab ± Pertuzumab (STANDARD)	Ja, IMMER indiziert
TNBC	10-15%	Sehr schlecht (ohne Immunotherapie)	16-20 (mit Pembrolizumab)	Kardiotoxizität, irAEs, Fertilitätsverlust 40-80%	Chemotherapie + Pembrolizumab (NEUE STANDARD)	Ja, IMMER indiziert

KERNBOTSCHAFTEN:

- **Luminal A:** Überdenken Sie Chemotherapie. NNT 20-33 rechtfertigt Nebenwirkungen NICHT.
- **Luminal B:** Risikobasierte Entscheidung. Genomik-Tests sind ESSENTIELL. Nicht alle brauchen Chemotherapie.
- **HER2+:** Chemotherapie + Trastuzumab = GOLD STANDARD. NNT 3-5 rechtfertigt vollständig.
- **TNBC:** Chemotherapie + Pembrolizumab = neue Standardbehandlung. Aber

Fertilitätsschutz ist KRITISCH, besonders bei jungen Frauen.

Supplementäres Quellenverzeichnis

Dieses Verzeichnis beinhaltet weitere, vorstehend nicht erwähnte Quellen zu dieser Thematik:

Kardiotoxizität und Langzeit-Nebenwirkungen

- Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer. (2018) Front. Oncol. 8:266. [PMC5215075](#)
- Early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. (2024) Front. Cardiovasc. Med. 11:1413827. doi: [10.3389/fcvm.2024.1413827](#)
- Effects of exercise during chemotherapy for breast cancer on long-term cardiovascular toxicity. (2023) BMJ Open Sport Exerc. Med. 9:e001566. [PMC10619040](#)

Sekundäre Malignome

- Risk of secondary malignancy after radiotherapy for breast cancer: long-term follow-up of Japanese patients. (2022) Breast Cancer Res. Treat. 195:261-272. [PMC9287211](#)
- Breast radiation-associated secondary malignancies: A review. (2023) Cancers (Basel). 15(5):1445. doi: [10.3390/cancers15051445](#)

Genomik-Tests und Risikoklassifikation

- Predicting Chemotherapy Benefit across Different Races in Early-Stage Breast Cancer. (2023) Genes. 14(4):827. [PMC10296905](#)
- Analytical validation of the 7-gene biosignature for prediction of recurrence risk and radiation therapy benefit. (2023) NPJ Breast Cancer. 9:11. [PMC10236475](#)

Pathologische komplette Response (pCR) als Prognostischer Marker

- Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy. (2008) Breast Cancer Res. Treat. 112(2):283-290. [PMC2361141](#)
- Patterns of response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy according to molecular subtype. (2024) Diagnostics. 14(7):741. [PMC12689292](#)

Hormontherapie und endokrine Optionen

- Extending the duration of endocrine treatment for early breast cancer. (2025) Lancet. 405(10424):132-142. [doi: 10.1016/S0140-6736\(25\)01013-X](#)
- Neoadjuvant Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Node-Negative Breast Cancer. (2020) NCI Protocol NCT03219476. [Full Protocol](#)

DCIS und Überbehandlung

- Estimating the magnitude of clinical benefit of systemic therapy in patients with DCIS. (2020) Breast. 49:163-174. [doi: 10.1016/j.breast.2019.12.005](#)
- Assessment of Biosignature Classification of DCIS for RadioTherapy Benefit (ABCD RT). (2024) NCT07554573. [ClinicalTrials.gov](#)

EBCTCG Meta-Analysen

- Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer. (2012) Lancet. 379(9814):432-444. [doi: 10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](#)
- The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) – Webseite. [www.ctsu.ox.ac.uk](#)

Krebs-Stammzellen und Chemoresistenz

- MiR-24 induces chemotherapy resistance and hypoxic advantage in breast cancer. (2017) Oncotarget. 8(15):24842-24859. [PMC5386701](#)
- Cancer Stem Cells in Drug Resistance and their Therapeutic Implications. (2018) Stem Cells Int. 2018:5416923. [doi: 10.1155/2018/5416923](#)
- Reduced tumorigenicity and drug resistance through downregulation of Oct4 and Nanog. (2014) PLoS ONE. 9(12):e114193. [PMC4270319](#)