

Wichtige Erkenntnisse zu Brustkrebs im Frühstadium und metastasierendem Brustkrebs

Ein Überblick über frühe und fortgeschrittene Brustkrebserkrankungen mit besonderem Schwerpunkt auf Staging, molekularen Subtypen, Risikofaktoren und Risikostratifizierung, Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, und therapeutischen Optionen

Brustkrebs im Überblick^{1,2}



Brustkrebs ist eine Krankheit, bei der die Zellen des Brustgewebes unkontrolliert wachsen und Tumore bilden
Weltweit die häufigste krebserkrankung bedingte Todesursache bei Frauen



Brustkrebs im Frühstadium (EBC)²
Krebs, der im Brustgewebe enthalten ist oder sich auf die axillären Lymphknoten beschränkt



Metastasierender Brustkrebs (MBC)
Krebs, der sich auf entfernte Organe des Körpers ausgebreitet hat



30 % der Patienten mit EBC können Monate oder Jahre nach der Erstbehandlung Fernmetastasen entwickeln³

Epidemiologie ¹		
Tumorstadium	Fälle nach Stadium bei Diagnose (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Lokalisiert	63	99,6
Regional	28	86,7
Entfernt	6	31,9

Tumorgrad, Größe und Lymphknotenbeteiligung ⁴	
Tumorstadium	Tumorgrad
 Größe des Tumors und Ausbreitung	 Grad der Abnormalität in Zellen bei Betrachtung unter dem Mikroskop

Früherkennung verbessert die Überlebenschancen fünf Jahre nach der Diagnose.



Tumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M) Staging-System oder TNM-System:
Stadium 1: Tumor mit Durchmesser von ≤ 2 cm
Stadium 2: Tumor mit Durchmesser von ≤ 5 cm
Stadium 3: Tumor ist < 5 cm groß
Stadium 4: Tumor jeder Größe, der in die Brustwand oder Haut hineinwächst



N1: Krebs in 1–3 axillären Lymphknoten
N2: Krebs hat sich in > 4 aber < 10 axilläre Lymphknoten ausgebreitet
N3: Krebs hat sich auf > 10 axilläre Lymphknoten und Schlüsselbein-Lymphknoten ausgebreitet, mit mindestens einem Bereich der Krebsverbreitung von > 2 mm
M: Krebs hat auf entfernte Organe verbreitet

Stadium und Grad, neben anderen Faktoren, von Brustkrebs zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmen den geeigneten Behandlungsansatz und die Überlebenschance

Genauere Fall- und Stadiuminformationen, die von Krebsregistern erhoben und gepflegt werden, sind wichtig für die Bewertung von Überlebenskurven und anderen epidemiologischen Variablen.⁵

Brustkrebs ist eine heterogene, phänotypisch vielfältige Gruppe, die biologische Subtypen umfasst, die eine unterschiedliche Prognose, Progression und Reaktion auf die Therapie aufweisen.

Histologische Subtypen⁶

Invasives Mammakarzinom ohne besonderen Typ

- 70–75 %
- Besondere morphologische Merkmale und verschiedene histologische Muster

Invasives lobuläres Karzinom

- 5–15 %
- Tumorzellen ohne Zusammenhalt
- Östrogenrezeptor-positiv (ER⁺), humaner epidermaler Rezeptor 2-negativ (HER2⁻), aberrantes E-Cadherin

Invasives muzinöses Karzinom

- 2 %
- Niedrig-/mittelgradiger Tumor
- Extrazellulärer Mucin-Pool
- ER⁺, positiv für Progesteronrezeptor (PR⁺), HER2⁻
- Seltene Sonderformen: ≤ 1 %

Wesentliche oder molekulare Subtypen⁶

Immunhistochemie

Luminal A

- ~40 %
- Beste Prognose
- ER⁺ und/oder PR⁺, HER2⁻
- Niedriger Ki-67-Wert

Luminal B

- ~20 %
- ER⁺ bzw. PR⁺, HER2^{+/-}
- Ki-67 > 20 %

Molekulare Klassifikation

HER2-enriched

- ~10–15 %
- ER⁻, PR⁻, HER2⁺

Dreifach-negativ

- ~15–20 %
- Schlimmste Prognose
- ER⁻, PR⁻, HER2⁻

Risiko an Brustkrebs zu erkranken⁷

Gemäß den Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence



Allgemeines Bevölkerungsrisiko

- Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken: 11 %
- Brustkrebs entwickelt sich jenseits des 50. Lebensjahres



Moderates Risiko

- Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken: 17–30 %
- 3–8 % Risiko, zwischen 40 und 50 Jahren an Brustkrebs zu erkranken



Hohes Risiko

- Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken: > 30 %
- >8 % Risiko, zwischen 40 und 50 Jahren an Brustkrebs zu erkranken



Deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, in jüngerem Alter an Brustkrebs zu erkranken als Personen in der Allgemeinbevölkerung.



Eine genaue Risikostratifizierung bei Brustkrebs wird es ermöglichen, Screening-Programme anzupassen, um gefährdete Bevölkerungsgruppen zu identifizieren und anzusprechen, wodurch die Brustkrebsbedingte Sterblichkeit verringert wird.⁸

Genetische Risikofaktoren von Brustkrebs^{9,10,11}

15 % der Brustkrebserkrankungen sind mit einer genetischen Veranlagung verbunden und 50 % dieser Fälle stehen im Zusammenhang mit dem Brustkrebsgen 1/2 (*BRCA1/2*).



Hochpenetranzgene

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- Epitheliales Cadherin oder E-Cadherin-Gen (*CDH1*)
- Phosphatase- und Tensin-Homolog-Gen (*PTEN*)
- *STK11*
- *TP53*



Gene mit mäßiger Penetranz

- Checkpoint-Kinase 2 (*CHEK2*)
- Partner und Lokalisierer von *BRCA2* (*PALB2*)
- RADiation-sensitive Protein 51 Paralog C (*RAD51C*)
- *ATM*
- *BRIP1*



Niedrigpenetrierende Gene

- *MDM4*, 19p13.1 und *TERT-CLPTM1L* rs10069690 sind Loci, die ausschließlich bei dreifach negativem BC und *BRCA1*-assoziiertem BC vorkommen
- *FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGF-β1*, *TOX3*, *RECQL*, *MUTYH*, *MSH6*, *NF1* und *NBN*

Brustkrebsrisiko-Messinstrumente und Modelle^{12,13,14}



Gail/Brustkrebsrisiko-Messinstrument (BCRAT) Modell
Schätzt das Risiko, innerhalb von 5 Jahren und über die gesamte Lebenszeit an Brustkrebs zu erkranken, basierend auf nicht-genetischen Risikofaktoren



Claus-Modell
Berücksichtigt nur die Familiengeschichte von BC, um das Risiko abzuschätzen



BRCAPro-Modell

- BRCAPro, ein Bayes'sches Computerprogramm oder statistisches Modell, berechnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person Träger pathogener Keimbahnvarianten (PGVs) von *BRCA1/BRCA2* ist
- Berücksichtigt die persönliche und familiäre Vorgeschichte von Brust- und Eierstockkrebs, um das Vorhandensein von *BRCA1/BRCA2*-PGVs zu ermitteln



Modell des Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)
BCSC-Risikorechner zur Schätzung des 5- und 10-Jahres-Risikos einer Frau, an invasivem Brustkrebs zu erkranken, basierend auf:

- Alter, Ethnizität, Familiengeschichte von Brustkrebs, frühere Biopsie und Brustdichte



Tyrer-Cuzick/internationales Brustkrebs-Interventions-Studienmodell (IBIS)
Schätzt das individuelle Risiko von Brustkrebs über die Zeit und die Wahrscheinlichkeit von *BRCA1/BRCA2* PGVs ein



Modell zur Analyse der Inzidenz von Brust- und Eierstockkrebs und zur Schätzung der Trägerinnen (BOADICEA)/CanRisk-Modell
Schätzt die Wahrscheinlichkeit von *BRCA1/BRCA2*-PGVs und BC-Inzidenz basierend auf der Familienanamnese und den Genotypen für PGVs



PENN II-Modell, Myriad-Modell, Lambda-Modell und Couch-Modell sind einige der anderen BC-Risikobewertungsmodelle



Screening der Gesamtbevölkerung auf Brustkrebs¹⁵

Personalisierte risikobasierte Mammographie-Screening-Studie (PRISMA)



Teilnehmerinnen

Asymptomatische Frauen im Alter von 50 bis 75 Jahren



PRISMA erkannte die Notwendigkeit für:

Risikogerechte Kommunikation der Ergebnisse der Risikobewertung



Standardisierte Risikobewertungen im Rahmen nationaler Richtlinien

Studie des Karolinska Mammographie-Projekts zur Risikovorhersage von Brustkrebs (KARMA)



Teilnehmerinnen: 70.000 Frauen



CAD2Y ist ein neues Modell, entwickelt zur individualisierten kurzfristigen Risikovorhersage, das mammographische Merkmale mit klinischen Faktoren.

Lokale Krebsbehandlung



Operation

- Brusterhaltende OP (BCS) mit anschließender Strahlenbehandlung (RT)
- Für große Tumoren, neoadjuvante Chemotherapie (NAC) zur Tumorverkleinerung vor BCS
- Eine Beteiligung der axillären Lymphknoten (ALN) wird durch eine ALN-Dissektion behandelt



RT

- Bei Patienten mit niedrigem Risiko ist die partielle Brustbestrahlung wirksam und weist eine geringe Toxizität auf
- Für Hochrisikopatienten (jüngeres Alter, höhere Krankheitslast in der Brust und Achsel, sowie biologische Merkmale) wird eine postmastektomiale RT empfohlen

Systemische Krebstherapie

Chemotherapie

Reduziertes Risiko eines Rückfalls um 30 % bei EBC

- ✓ NAC für Hochrisikopatienten
 - Macht inoperable Tumore resektabel
 - Beseitigt mikrometastatische Läsionen
 - Verminderte Mastektomieraten

Ki-67 ist ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf NAC und NA endokrine Therapie

- ✓ Adjuvante Chemotherapie (AC)

Hormon- oder Endokrintherapie (ET)

- ✓ Adjuvante ET für ER⁺ bzw. PR⁺ (Tamoxifen) BC für 5–10 Jahre
 - Reduziert das Rezidivrisiko in den ersten 4 Jahren um 50 %

ER/PR-Positivität ist ein prädiktiver Biomarker für ET

Bei postmenopausalen Patientinnen wird eine Aromatasehemmer-Monotherapie oder Tamoxifen für 5–7 Jahre empfohlen

Gezielte Therapie

- ✓ Anti-HER2-zielgerichtete Therapie, Trastuzumab +/- Pertuzumab (1 Jahr) mit nicht-Anthracyklin-basierter AC oder NAC bei TDM1 HER2⁺ Patienten ohne vollständiges Ansprechen auf neoadjuvante Verschreibung.

HER2-Positivität ist ein prädiktiver Biomarker für die Anti-HER2-Therapie.

- ✓ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs)
- ✓ CDK4/6-Inhibitoren

ESMO Richtlinien zur Behandlung von MBC^{16,18}

Biomarker-Bewertung

- ✓ ER, PR und HER2
- ✓ Status der Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation (*gBRCAm*)
- ✓ Programmierter Todesligand 1 (PD-L1)-Status
- ✓ Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase katalytische Untereinheit alpha (PIK3CA)
- ✓ Estrogenrezeptor-Alpha-Gen (ESR1)

Luminal BC (ER⁺ PR⁺ HER2⁻ MBC)

Erstlinientherapie

- ✓ CDK4/6-Inhibitoren kombiniert mit ET
- ✓ Chemotherapie für Patienten mit viszeralen Krisen

Zweitlinientherapie

- ✓ Bisher nicht erprobte ET-Wirkstoffe in Kombination mit zielgerichteten Therapien, wie PI3K-, mTOR- oder Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren
- ✓ Chemotherapie

HER2-positiver Brustkrebs

Erstlinientherapie

- ✓ Für ER⁻ PR⁻ HER2⁺
 - Trastuzumab und Pertuzumab mit Chemotherapie (sofern nicht kontraindiziert)
- ✓ Für ER⁺ PR⁺ HER2⁺
 - Kombination von ET und Trastuzumab und Pertuzumab mit Chemotherapie (sofern nicht kontraindiziert)
 - ET zur Aufrechterhaltung

Zweitlinientherapie

- ✓ Patienten ohne Hirnmetastasen
 - Anti-HER2-Therapie und Chemotherapie

Drittlinientherapie

- ✓ Sacituzumab-Govitecan-Monotherapie
- ✓ Chemotherapie

Dreifach-negativer Brustkrebs (TNBC)¹⁸

Systemische Erstlinienbehandlung

- ✓ Für PD-L1-positive
 - Chemotherapie mit ICIs
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
- ✓ Für *gBRCAm* mTNBC
 - Carboplatin
- ✓ Für PD-L1-negative und *gBRCA*-Wildtyp mTNBC
 - Chemotherapie
 - Anthracycline oder Taxane als Monotherapie oder Kombination
 - Nab-Paclitaxel-Carboplatin
 - Sacituzumab-Govitecan-hzi

Gehirnmetastasen sind häufiger bei HER2⁺ Patienten, und TDXd und Tucatinib stehen für die Behandlung solcher Patienten zur Verfügung.



Bei Patienten mit MBC basiert die klinische Entscheidungsfindung für eine personalisierte Behandlung auf der Expression von Biomarkern.¹⁸

ESMO-MCBS v1.1 Wert: 3;
ESCAT Wert: I-C
• Larotrectinib

Inoperable oder metastasierende Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität/Mismatch-Reparatur-Defizienz
• Pembrolizumab

ESMO-MCBS v1.1 Wert: 3;
ESCAT Wert: I-C
• Entrectinib

Ein optimales Management von metastasierenden Erkrankungen erfordert einen interdisziplinären Ansatz.



Onkologische und/oder Brustkrebs-Krankenschwestern
Führen proaktiv ein Screening durch und behandeln behandlungsbedingte Toxizitäten



Multimodale Behandlungsspezialisten
Führen lokale bildgesteuerte ablativ Therapien, Strahlentherapie und systemische Therapien durch



Subspezialisten
Überwachen skelettbezogene Veränderungen bei Patienten mit Knochenmetastasen



Neurologen, Chirurgen, Onkologen RT, Krankenschwestern, Psychologen, Pathologen, Radiologen, Ernährung, Genetiker, Orthopäden und andere Subspezialisten
Verwalten das zentrale Nervensystem und andere Situationen.

Palliativpflege sollte frühzeitig eingeführt und sowohl stationär als auch ambulant angeboten werden¹⁸



Optimale Symptomkontrolle

Proaktives Symptommanagement und Patientenaufklärung helfen, Nebenwirkungen zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern



Psychologische, soziale und seelische Unterstützung



Patientenberichtete Ergebnisse zur Erfassung der Patientenerfahrung und des wahrgenommenen Einflusses von Behandlung und Toxizität auf den Gesundheitszustand

Behandlung bei: ● Schmerzen ● Atemnot ● Kachexie ● Müdigkeit ● Depressionen und Angstzustände



Eine gute Kommunikation und gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen dem Patienten und den Ärzten sind entscheidend, um ein gegenseitiges Verständnis der Behandlungserwartungen und -ziele sicherzustellen.¹⁸

Wichtige Botschaft

- ✓ Eine frühe und genaue Diagnose von Brustkrebs ist entscheidend für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse
- ✓ Risikostratifizierung oder die Identifizierung des individuellen Risikos für Brustkrebs ermöglicht die Annahme von Behandlungsprogrammen, um gefährdete Bevölkerungsgruppen gezielt anzusprechen
- ✓ Eine genaue klinische Stadieneinteilung, der Biomarker-Status und spezifische molekulare Veränderungen sind entscheidend für die Prognose, therapeutische Entscheidungsfindung und die Umsetzung personalisierter Behandlungsoptionen

References:

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 10 December 2024.
- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed 10 December 2024.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106.
- <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Accessed 10 December 2024.
- Soares, L. R., Curado, M. P., & Freitas-Junior, R. (2021). Breast cancer staging in population-based registries: an alert to the quality of information. *Mastology*, 31,1–5.
- Pankotai-Bodó, G., Oláh-Németh, O., Sükösd, F., & Pankotai, T. (2024). Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *Journal of Biotechnology*, 380, 20–28.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/how-breast-cancer-risk-is-described#general-population-risk>. Accessed 10 December 2024.
- Anderson, A., Visintin, C., Antoniou, A., Pashayan, N., Gilbert, F. J., Hackshaw, A., ... & Given-Wilson, R. (2024). Risk stratification in breast screening workshop. In *BMC Proceedings* (Vol. 18, No. Suppl 19, p. 22). London: BioMed Central.
- Walsh, M. F., Nathanson, K. L., Couch, F. J., & Offit, K. (2016). Genomic biomarkers for breast cancer risk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 882,1–32.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 14(3), 196–202.
- Pal, M., Das, D., & Pandey, M. (2024). Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 22(1), 271.
- Irelli, A., Patruno, L. V., Chiatamone Ranieri, S., Di Giacomo, D., Malatesta, S., Alesse, E., ... & Cannita, K. (2024). Role of breast cancer risk estimation models to identify women eligible for genetic testing and risk-reducing surgery. *Biomedicines*, 12(4), 714.
- Gail, M. H. (2020). Choosing breast cancer risk models: Importance of independent validation. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), 433–435.
- Lee, C. S., Sickles, E. A., & Moy, L. (2019). Risk stratification for screening mammography: Benefits and harms. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 250–258.
- Clift, A. K., Dodwell, D., Lord, S., Petrou, S., Brady, S. M., Collins, G. S., & Hippisley-Cox, J. (2022). The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer*, 126(4), 533–550.
- Wang, J., & Wu, S. (2023). Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenges, and perspectives. *Breast Cancer Targets and Therapy*, 15, 721–730.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220.
- Gennari, A., André, F., Barrios, C., Cortés, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.

