

# Backgrounder

## Das frühe Mammakarzinom

### Indikation auf einen Blick<sup>1-5</sup>

- Mit einem Anteil von **30 %** aller Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.<sup>1</sup> Das mittlere Erkrankungsalter betrug zuletzt 64 Jahre.<sup>1</sup>
- Auch mit Blick auf Sterbefälle nimmt Brustkrebs mit **17,7 %** hierzulande den ersten Platz der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen ein.<sup>1</sup>
- Das relative Risiko einer 35-Jährigen, jemals an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei **12,2 %**.<sup>1</sup> Dies entspricht etwa einer von acht Frauen.
- Bei vier von fünf Patientinnen wird die Brustkrebs-Erkrankung in den Frühstadien I oder II diagnostiziert.<sup>1</sup>
- Das frühe Mammakarzinom wird in der Regel chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt. Medikamentös stehen Chemotherapie-Regime, zielgerichtete Substanzen sowie die endokrine Therapie zur Verfügung.<sup>2-4</sup>
- Therapieziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung (kurativ).<sup>2-4</sup> Allerdings erlebt beispielsweise jede dritte Patientin mit einem HR+<sup>A</sup> Brustkrebs im Stadium II einen Rückfall (Rezidiv) innerhalb von 20 Jahren nach dem Beginn einer endokrinen adjuvanten Therapie. Im Stadium III ist sogar jede zweite Patientin innerhalb von 10 Jahren nach dem Beginn einer endokrinen adjuvanten Therapie von einem Rezidiv betroffen.<sup>5</sup>

### Diagnose<sup>1-9</sup>

Nach den jüngsten Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2019 hierzulande mehr als 71.300 Frauen neu an Brustkrebs.<sup>6</sup> Für das Jahr 2022 geht das RKI von geschätzt 66.800 Brustkrebs-Neuerkrankungen aus.<sup>1</sup> Die höchste Brustkrebs-Inzidenz wurde im Jahr 2009 mit über 76.400 Fällen erreicht.<sup>6</sup> Eine mögliche Ursache für den damaligen Anstieg der Neuerkrankungsrate war das Mitte der 2000er-Jahre eingeführte Mammografie-Screening.<sup>1</sup> Dagegen hat die Brustkrebsbedingte Sterblichkeit seit den späten 1990er-Jahren kontinuierlich abgenommen.<sup>1</sup> Möglicherweise könnte dabei die Früherkennung eine Rolle spielen, denn laut RKI wurden in den Altersgruppen mit Mammografie-Screening weniger Frauen im fortgeschrittenen Brustkrebs-Stadium diagnostiziert als vor der Einführung der Früherkennungsuntersuchung.<sup>1</sup>

### Diagnostische Verfahren<sup>2-4</sup>

Zu den empfohlenen Basisuntersuchungen für die Diagnose eines Mammakarzinoms gehören:<sup>2-4</sup>

- Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammografie
- Sonografie

Zeigen sich während der klinischen Brustuntersuchung Auffälligkeiten wie beispielsweise tastbare Knoten, folgt zunächst eine Abklärung mithilfe der Bildgebung (Sonografie, Mammografie).<sup>2-4</sup> Zur Diagnosesicherung wird im Verdachtsfall zusätzlich eine Biopsie des Brustgewebes und gegebenenfalls der Lymphknoten entnommen, um unter anderem den Hormonrezeptor- und HER2<sup>B</sup>-Status zu untersuchen.<sup>2-4</sup> Abhängig von den erhaltenen Befunden wird anschließend mithilfe weiterer bildgebender Verfahren wie CT<sup>C</sup> und MRT<sup>D</sup> sowie der Skelettszintigrafie abgeklärt, ob der Primärtumor bereits in andere Körperregionen metastasiert hat (Ausbreitungsdiagnostik).<sup>2-4</sup>

<sup>A</sup>HR+: Hormonrezeptor-positiv

<sup>B</sup>HER2: humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

<sup>C</sup>CT: Computertomografie

<sup>D</sup>MRT: Magnetresonanztomografie

## Tumorklassifikation und Stadien<sup>2-4,7,8</sup>

Brustkrebs wird anatomisch nach den TNM<sup>E</sup>-Kriterien klassifiziert und nach der Systematik der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien (mit Substadien) eingeteilt.<sup>2-4,7,8</sup> Dafür maßgeblich sind die Größe des Primärtumors, die Anzahl befallener Lymphknoten und der Nachweis von Metastasen.<sup>2-4,7,8</sup> In Deutschland werden über 80 % der Brustkrebs-Neuerkrankungen in den Frühstadien I und II diagnostiziert.<sup>1</sup>

Stadium <sup>2-4,7,8</sup>	Beschreibung <sup>2-4,7,8</sup>	Anteil der Neuerkrankungen in Deutschland <sup>1</sup>
I	Früher Brustkrebs (ohne Ausbreitung über die Axilla-Lymphknoten hinaus)	41 %
II (IIA und IIB)	Lokal fortgeschrittener Brustkrebs (Ausdehnung auf die Brustwand und/oder ausgedehnte Lymphknoten-Beteiligung)	12 %
III (IIIA, IIIB und IIIC)	Metastasierter/fortgeschrittener Brustkrebs (mit Metastasen)	7 %
IV		

Zum „frühen Brustkrebs“ zählen die Stadien I, IIA, IIB und IIIA.<sup>7</sup> Wenn Mammakarzinome der Stadien IIIA oder IIIB chirurgisch behandelbar sind, können sie auch als „früher Brustkrebs“ eingeordnet werden.<sup>8</sup>

## Molekulare Subtypen<sup>2-4,9</sup>

Eine entscheidende Rolle für die Behandlungsstrategie und die Prognose spielen zudem molekulare Subtypen.<sup>2-4</sup> Wichtig ist zum Beispiel, ob der Tumor Rezeptoren für die Hormone Östrogen oder Progesteron beziehungsweise den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) exprimiert.<sup>2-4</sup> Am häufigsten ist das HR+/HER2- Mammakarzinom, an dem rund 70 % der Patientinnen erkranken.<sup>9</sup>

## **Prognose**<sup>1-4</sup>

Die jeweilige Prognose der Patientinnen mit Mammakarzinom hängt vor allem vom Stadium und den biologischen Eigenschaften des Tumors ab.<sup>2-4</sup> Wichtige prognostische Einflussgrößen sind unter anderem:<sup>2-4</sup>

- Tumorgroße
- Anzahl befallener Lymphknoten
- Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading)
- HR-Status
- HER2-Status
- Ki67-Rate (Information zum Anteil der sich schnell teilenden Zellen)

Die Rezidivrate ist in den ersten drei Jahren nach der Erstdiagnose am höchsten.<sup>10</sup> Allerdings ereignen sich über 50 % der Rückfälle erst nach fünf Jahren oder noch später nach der Diagnosestellung (späte Rezidive).

Bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit einem frühen HR+ Mammakarzinom im Stadium II entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv – im Stadium III ist etwa jede zweite Patientin innerhalb von 10 Jahren betroffen.<sup>5</sup>

Im Zeitraum 2017 bis 2018 betragen in Deutschland die absoluten Überlebensraten bei Frauen mit Brustkrebs 79 % (bezogen auf fünf Jahre) beziehungsweise 67 % (bezogen auf zehn Jahre).<sup>1</sup> Das

<sup>E</sup>TNM: Tumor, Nodalstatus, Metastase

heißt, fünf Jahre nach der Erstdiagnose lebten noch circa 8 von 10 Patientinnen – beziehungsweise nach zehn Jahren waren es etwa 7 von 10 Patientinnen.<sup>1</sup>

## Therapie<sup>2-4,11,12</sup>

Das übergeordnete Behandlungsziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung.<sup>2</sup> Es gilt insbesondere, einen Rückfall der Erkrankung (Metastasierung) zu verhindern.<sup>10</sup> Die Leitlinien empfehlen dazu eine Behandlungsstrategie in drei Schritten:<sup>2-4</sup>

### Therapie des frühen Mammakarzinoms<sup>2-4</sup>

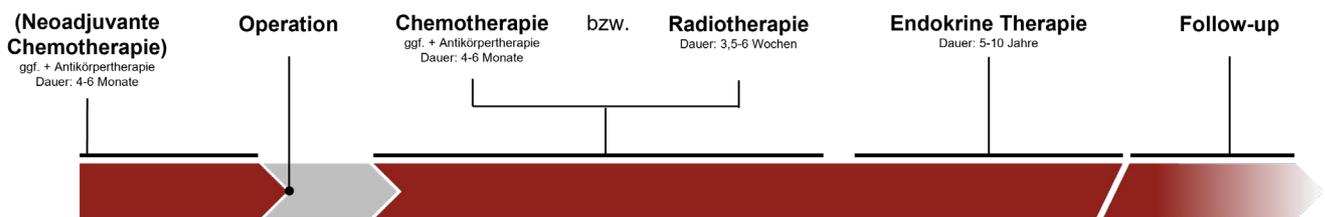


Abb. Versorgungsablauf: frühes HR+/HER2- Mammakarzinom

#### 1. Chirurgische Lokalthherapie<sup>2-4</sup>

Basistherapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die chirurgische Tumorentfernung „im Gesunden“ (R0-Status) – nach Möglichkeit mit brusterhaltenden Operationsmethoden statt einer vollständigen Entfernung (Mastektomie).<sup>2-4</sup> In vielen Fällen werden zudem Wächterlymphknoten beziehungsweise Axilla-Lymphknoten entfernt.<sup>2-4</sup> Bei Patientinnen mit einer Indikation zur Chemotherapie (siehe 3.) kann eine prä-operative (neoadjuvante) medikamentöse Behandlung sinnvoll sein.<sup>2</sup>

#### 2. Lokale Strahlentherapie<sup>2-4</sup>

Etwa vier bis sechs Wochen nach einer brusterhaltenden Operation – selten nach einer Mastektomie – folgt in der Regel eine Strahlentherapie.<sup>2-4</sup> Dabei werden das noch vorhandene Brustgewebe und die angrenzende Thoraxwand in mehreren Sitzungen einer ionisierenden Strahlung ausgesetzt.<sup>2-4</sup> Je nach Bestrahlungsmethode dauert dieser Therapieschritt drei bis sechs Wochen.<sup>2-4</sup>

#### 3. Adjuvante medikamentöse Therapie des frühen Mammakarzinoms<sup>2-4,11,12</sup>

Nach der lokalen Behandlung erhalten die Patientinnen meistens eine systemische medikamentöse Therapie.<sup>2-4</sup> Sie soll vor allem nicht nachweisbare Mikrometastasen inaktivieren oder zerstören.<sup>11</sup> Dafür stehen – abhängig von der Biologie des Tumors – verschiedene Optionen zur Verfügung.<sup>2-4</sup>

- Endokrine Therapie (beim HR+ Mammakarzinom)<sup>2-4</sup>

Bis zu 80 % der neu diagnostizierten Brusttumoren haben einen positiven Hormonrezeptor-Status und werden in der Regel mit einer endokrinen Therapie behandelt.<sup>2-4</sup> Die Wahl der endokrinen Substanzen hängt vom menopausalen Status der Patientin ab.<sup>2-4</sup> Prämenopausale Frauen erhalten in der Regel mindestens fünf Jahre lang den selektiven Estrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen.<sup>2-4</sup> Bei hohem Rückfallrisiko kann die Behandlung auf insgesamt zehn Jahre verlängert werden.<sup>2-4</sup> Abhängig vom Rezidivrisiko kann zudem die Ovarialfunktion medikamentös (GnRH<sup>F</sup>-Analoge) oder chirurgisch (Entfernung der Eierstöcke) ausgeschaltet werden.<sup>2-4</sup> Durch Hinzunahme von GnRH kann das Gesamtüberleben verbessert und die Rückfallrate reduziert werden.<sup>13</sup> Die Kombination GnRH+AI senkt dabei im Vergleich zu GnRH+Tamoxifen die Rückfallrate bei gleichbleibender Lebensqualität (quality of life, QoL).<sup>13</sup> Trotz vorliegender Evidenzen wird in Deutschland in den meisten Fällen Tamoxifen als Monotherapie verschrieben.<sup>13,14</sup>

<sup>F</sup>GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon

Patientinnen in der Postmenopause werden entweder sequenziell mit einem Aromatase-Inhibitor (AI) gefolgt von Tamoxifen (oder umgekehrt) – jeweils zwei bis fünf Jahre lang – oder upfront mit einem AI für fünf Jahre behandelt.<sup>2-4</sup> Bei erhöhtem Rückfallrisiko kann eine AI-Therapie ebenfalls auf eine Gesamttherapiedauer von 7-8 Jahren verlängert werden, um das Risiko weiter zu reduzieren<sup>3</sup> – in aktuellen Studien konnte bisher aber noch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Therapieverlängerung beobachtet werden.<sup>4</sup>

- Monoklonale Antikörper (beim HER2+ Mammakarzinom)<sup>2-4</sup>  
Fast alle Patientinnen mit einem positiven HER2-Status erhalten ein Jahr lang eine Antikörpertherapie in Kombination mit einer Chemotherapie.<sup>2-4</sup>
- Chemotherapie<sup>2-4</sup>  
Insbesondere bei Patientinnen mit einem HER2+ Mammakarzinom oder einem „triple-negativen“ Mammakarzinom (HR-/HER2-) kann die Indikation für eine neo-/adjuvante (Kombinations)-Chemotherapie bestehen.<sup>2-4</sup> Die Therapiedauer hängt vom jeweils angewendeten Regime ab und kann 18 bis 24 Wochen betragen.<sup>2-4</sup>
- Zielgerichtete Substanzen (bei hohem Rezidivrisiko)<sup>3,12,15,16</sup>  
Von den heute verfügbaren zielgerichteten Substanzen profitiert nur eine Minderheit der Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko.<sup>9,12,15,16</sup> Aktuell steht für zwei Patientinnengruppen mit einem frühen HR+/HER2- Mammakarzinom und einem hohen Rezidivrisiko jeweils eine zielgerichtete Substanz zur Verfügung, die in Kombination mit einer endokrinen Therapie verabreicht werden kann:<sup>3,12,15</sup>
  - Eine dieser Patientinnengruppen sind Frauen mit einer Keimbahnmutation des BRCA1-<sup>G</sup>-/BRCA2-Gens, die vorher eine Chemotherapie erhalten haben.<sup>3,12</sup> Für diese Patientinnen ist eine zielgerichtete Substanz zugelassen, die sowohl für die Behandlung eines HR+/HER2- Mammakarzinoms als auch für die eines HR-/HER2- („triple-negativen“) Mammakarzinoms eingesetzt werden kann.<sup>3,12</sup> Die Therapie wird maximal ein Jahr lang durchgeführt und erfolgt im Falle eines HR-/HER2- Mammakarzinoms nicht in Kombination mit einer endokrinen Therapie.<sup>3,12</sup>
  - Die zweite Gruppe, die von einer zielgerichteten Substanz profitieren kann, sind Patientinnen mit einem HR+/HER2- Mammakarzinom mit befallenen Lymphknoten (nodal-positiv) und hohem Rückfallrisiko.<sup>3,15</sup> In der Behandlung dieser Patientinnengruppe wird die Substanz zwei Jahre lang gegeben.<sup>3,15</sup>

## Referenzen

1. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2021.
2. Wörmann B et al. Onkopedia Leitlinien der DGHO, Leitlinie Mammakarzinom der Frau, Stand Januar 2018. Online unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html#ID0EG>. Letzter Zugriff: 11. Mai 2023.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2023. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, Stand: 15.04.2023. Online unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2023/AGO\\_2023D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf). Letzter Zugriff: 11. Mai 2023.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Juni 2021; AWMF-Registernummer: 032-045OL. Online unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf). Letzter Zugriff: 11. Mai 2023.
5. Pan H et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 9; 377(19): 1836–1846.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Online unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage). Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Letzter Zugriff: 11. Mai 2023.
7. National Cancer Institute. Early Stage Breast Cancer. Online unter: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Letzter Zugriff: 11. Mai 2023.
8. Hortobagyi GN et al. Breast. In Amin MB et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017: 587–636.

<sup>G</sup>BRCA: **B**reast **C**ancer (-Gen)

- 
9. Howlader N et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 28; 106(5): dju055.
  10. Bria E et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Aug; 10(8): 1239–53.
  11. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med.* 2001 Apr 1; 74(4): 284–7.
  12. Aktuelle Fachinformation Lynparza®.
  13. Müller V et al. Systemic Therapy of Premenopausal Patients with Early Stage Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer – Controversies and Standards in Healthcare. *Geburtsh Frauenheilk* 2023; 83(06): 673-68
  14. Nabieva N et al. The Endocrine Treatment Landscape for Patients with HR+ HER2– Early-stage Breast Cancer in Germany Before the Introduction of CDK4/6 Inhibitor Therapy – A Real-World Analysis. *Geburtsh Frauenheilk* 2023 Jul; DOI: 10.1055/a-2100-0643
  15. Aktuelle Fachinformation Verzenio®.
  16. American Cancer Society. Treatment of breast cancer stages I-III. Revised April 12, 2022. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-breast-cancer-stages-i-iii.html> [Letzter Zugriff: 05 Juli 2023]

(Stand 08/23)

MLR-ID 146168-2