

## Brustkrebs

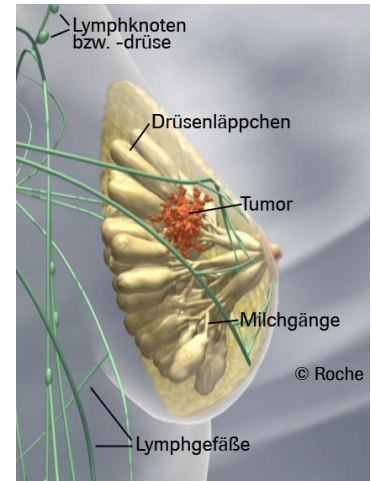
### Inhalte

1. Was ist Brustkrebs?
2. Inzidenzen, Sterblichkeit, Prognose – weltweit und in Österreich
3. Risikofaktoren
4. Vorsorge
5. Warnsignale und Symptome
6. Diagnose
7. Behandlung

### 1. Was ist Brustkrebs?

Bei Brustkrebs (Mammakarzinom) handelt es sich um eine bösartige Veränderung des Brustgewebes. Dabei sind zwei Formen zu unterscheiden:

- Das **nicht invasive Mammakarzinom („in situ“)** betrifft meist die Zellen der Milchgänge, manchmal die Drüsenläppchen. In diesem Stadium „ruht“ der Tumor, die Erkrankung ist vollständig heilbar. Es handelt sich um ein Vor- oder Frühstadium von Brustkrebs.
- Das **invasive Mammakarzinom** betrifft auch das umgebende Brustgewebe: Krebszellen durchbrechen das Drüsengewebe, können sich über die Lymph- und Blutbahnen ausbreiten und Metastasen (Tochtergeschwülste) bilden.<sup>1</sup>



### 2. Inzidenzen, Sterblichkeit, Prognose – weltweit und in Österreich

**Weltweit** erhalten rund 1,7 Millionen Menschen jährlich die Diagnose Brustkrebs, etwa 522.000 Menschen sterben jährlich an dieser Krankheit.<sup>2</sup> Es ist die häufigste Krebsform bei Frauen: Jede achte Frau erkrankt daran, 16 % der weiblichen Krebskranken leiden am Mammakarzinom.<sup>3</sup> Von 1980 bis 2010 ist die Zahl neuer Brustkrebsfälle um mehr als das Doppelte gestiegen: von 640.000 auf 1,6 Mio. Das ist ein jährlicher Anstieg von 3,1 %.<sup>4</sup>



**In Österreich** leiden 30 % der krebserkrankten Frauen an Brustkrebs. Über 5.000 Frauen erkranken jährlich daran. Männer sind mit etwa 50 Fällen pro Jahr deutlich seltener betroffen. Zum Tod führt Brustkrebs bei etwa 1.500 Menschen jährlich. Die Sterblichkeitsrate ist seit einigen Jahren rückläufig<sup>5</sup> – vermutlich durch Früherkennung (Screening), die die Heilungschancen erhöht, und Fortschritte in der Therapie ist.

Fünf Jahre nach der Diagnose leben noch 90 % der Frauen – im Schnitt: Bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 98 %, im metastasierten Stadium bei 24 %.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Österreichische Krebshilfe (2012): Brustkrebs, [www.krebshilfe.net/uploads/tx\\_brochure/brustkrebs0712.pdf](http://www.krebshilfe.net/uploads/tx_brochure/brustkrebs0712.pdf)

<sup>2</sup> IARC: GLOBOCAN 2012 Fact Sheets, [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (letzter Aufruf: 09.01.2014)

<sup>3</sup> WHO: Global Burden of Disease, [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html) (letzter Aufruf: 21.05.2012)

<sup>4</sup> Forouzanfar MH et al. (2011): Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. In: The Lancet, Early Online Publication, 15 September 2011, doi:10.1016/S0140-6736(11)61351-2

<sup>5</sup> Statistik Austria (2013), [www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html), Stand: 31.10.2013

<sup>6</sup> American Cancer Society (2013): Cancer Fact & Figures 2013, <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf> (letzter Aufruf: 28.11.2013)

### 3. Risikofaktoren<sup>7</sup>

- hohes Alter: Das höchste Risiko haben Frauen über 75 Jahren. Acht von 100 Frauen erkranken vor ihrem 75. Lebensjahr an Brustkrebs. Erhöht ist das Erkrankungs-Risiko ab einem Alter von 45 Jahren.
- familiär gehäufte Brustkrebsfälle, v.a. bei Verwandten ersten Grades (genetische Ursache)
- Fruchtbarkeitsfaktoren, die mit anhaltender endogener Östrogen-Exposition einhergehen: früher Beginn der Regelblutung (vor 11. Lj.), später Beginn des Wechsels, späte erste Schwangerschaft (nach dem 30. Lj.), fehlende Stilltätigkeit, Kinderlosigkeit
- ungesunder Lebensstil: Fettleibigkeit, erhöhter Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität
- langjährige Hormonersatztherapie (mehr als zehn Jahre)
- die Einnahme der „Anti-Baby-Pille“ (orale Kontrazeptiva)

### 4. Vorsorge

Ein gesunder Lebensstil und das Meiden von Risikofaktoren – wenn möglich – können das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, reduzieren.<sup>8</sup>

Da die möglichst frühe Erkennung des Tumors die Heilungschancen drastisch erhöht, ist die regelmäßige Untersuchung der Brust empfehlenswert. Dazu gehören monatliche Brustselbstuntersuchung und jährliches Abtasten durch den Arzt ab 30<sup>9</sup> sowie die regelmäßige Mammographie (Röntgenuntersuchung der Brust) ab 45.<sup>10</sup>

### 5. Warnsignale und Symptome<sup>1</sup>

- Knoten in Brust und Achselhöhlen (meist auf nur einer Seite)
- neu aufgetretene Einziehungen und Ekzeme der Brustwarze
- einseitige blutige oder wässrige Sekretion aus der Brustwarze
- Größen- oder Formveränderung einer Brust
- Rötung der Brust

### 6. Diagnose

Zwar lassen sich Tumoren durch Mammographie erkennen, zuverlässigere Befunde bringt aber die Histologie. Dafür wird im Rahmen einer Operation oder unter Röntgenansicht eine Gewebeprobe (Biopsie) entnommen. Die histologische Diagnose zeigt, ob die Geschwulst gut- oder bösartig ist.<sup>1</sup>

Immunhistochemische Untersuchung (IHC-Test) und in-situ-Hybridisierung (FISH-, CISH-Test)<sup>11,12</sup> geben zudem Aufschluss darüber, ob HER2-positiver Brustkrebs vorliegt. HER2-positiv bedeutet, dass der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) im Übermaß auf den Krebszellen sitzt und sie mit Wachstumssignalen überflutet. Der Tumor wächst dadurch rascher und aggressiver. Etwa 20 % der Mammakarzinome sind betroffen.<sup>13</sup>

<sup>7</sup> Österreichische Krebshilfe: Brustkrebs, <http://www.krebshilfe.net/information/krebsformen/brustkrebs> (letzter Aufruf: 28.11.2013); WHO: [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html) (letzter Aufruf: 28.11.2013); Statistik Austria (2004): Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich; Cancer Research UK (2013): Breast cancer risks and causes, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/breast-cancer/about/risks> (last update: 25 June 2013)

<sup>8</sup> WHO: [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index3.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index3.html) (letzter Aufruf: 21.05.2012)

<sup>9</sup> Weiss, C (2011): [www.netdokter.at/untersuchung/selbstuntersuchung-der-brust-8235](http://www.netdokter.at/untersuchung/selbstuntersuchung-der-brust-8235)

<sup>10</sup> Weiss, C (2013): [www.netdokter.at/untersuchung/mammographie-8317](http://www.netdokter.at/untersuchung/mammographie-8317)

<sup>11</sup> Pauletti G, Godolphin W, Press MF, et al. (1996): Detection and quantification of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer and archival material using fluorescence in situ hybridisation. *Oncogene* 13: 63–72

<sup>12</sup> Genentech (2013), [www.herceptin.com](http://www.herceptin.com)

<sup>13</sup> Harries M, Smith I (2002): The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocr Relat Cancer* 9: 75–85

## 7. Behandlung<sup>14</sup>

- Operation: Der Tumor und umgebendes Gewebe werden entfernt. Ist der Tumor nicht zu groß, kann brusterhaltend operiert werden.
- Strahlentherapie: Nach der Operation ist eine Strahlentherapie erforderlich. Sie soll vereinzelt zurückgebliebene Tumorzellen abtöten.
- Chemotherapie: Unter größtmöglicher Schonung der gesunden Zellen soll sie die Krebszellen abtöten. Sogenannte Zytostatika hemmen Zellteilung und -wachstum und töten so den Tumor ab. Chemotherapie wird vor der Operation eingesetzt, um den Tumor zu verkleinern, nach der Operation, um das Risiko von Rückfall oder Metastasenbildung zu senken, und als Behandlung von metastasiertem oder rezidivem<sup>15</sup> Brustkrebs.
- Hormontherapie: Bei etwa 72 % der Patientinnen wächst der Tumor hormonabhängig.<sup>16</sup> Künstliche Anti-Östrogene blockieren Rezeptoren bei diesen Hormonrezeptor-positiven Patientinnen und hemmen die Wirkung der natürlichen Östrogene. Aromatasehemmer blockieren Enzyme, die die körpereigenen Hormone bilden. Der Tumor stellt sein östrogenabhängiges Wachstum ein.
- Zielgerichtete Therapie: Für die Therapie von Brustkrebs stehen verschiedene zielgerichtete Therapieformen zur Verfügung – Beispiele dafür sind Bevacizumab und Antikörper, die auf den HER2-Rezeptor abzielen: Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet den Wachstumsfaktor VEGF im Blut und hemmt die Angiogenese – die Bildung und Erhaltung von Blutgefäßen. Der Tumor kann dadurch keine Verbindungen zu umliegenden Blutgefäßen mehr bilden und „verhungert“. Bei etwa 20 % der Brustkrebserkrankungen sitzt der Rezeptor HER2 in übermäßiger Konzentration auf den Krebszellen. Er sendet Wachstumssignale ans Zellinnere und fördert das Tumorstadium. Die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab blockieren den Rezeptor auf unterschiedliche Weise und hemmen damit das Wachstum der Krebszellen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 verbindet Trastuzumab mit einer hochwirksamen Chemotherapie und ist damit vielfach effektiver als Trastuzumab allein.

---

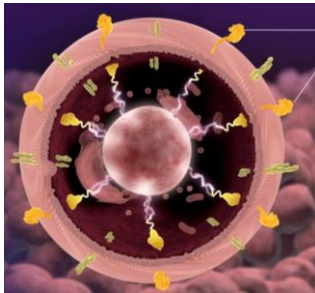
<sup>14</sup> Österreichische Krebshilfe (2012): Brustkrebs, [www.krebshilfe.net/uploads/tx\\_brochure/brustkrebs0712.pdf](http://www.krebshilfe.net/uploads/tx_brochure/brustkrebs0712.pdf); Cancer Research UK (2012): Types of treatment for breast cancer, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/breast-cancer/treatment/which-treatment-for-breast-cancer> (last update: 16 October 2012)

<sup>15</sup> wiederkehrend

<sup>16</sup> Brown SBF et al. (2009): Is the biology of breast cancer changing? A study of hormone receptor status 1984–1986 and 1996–1997. In: British Journal of Cancer 100, 807–810. doi:10.1038/sj.bjc.6604934

## HER2-positiver Brustkrebs

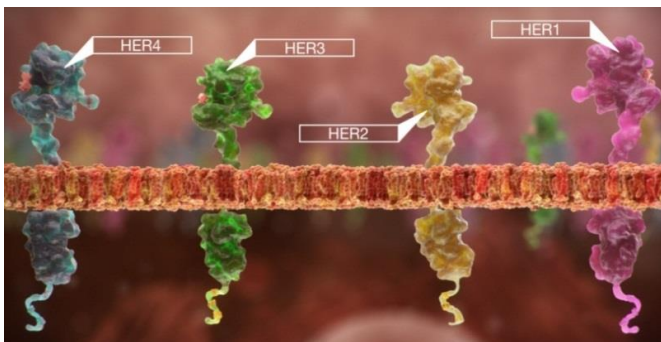
Brustkrebs ist die häufigste Krebsform bei Frauen. Weltweit erhalten rund 1,6 Millionen Menschen jährlich die Diagnose Brustkrebs, etwa 500.000 Menschen sterben jährlich an dieser Krankheit.<sup>1</sup> In anderen Worten: Alle 22 Sekunden erhält ein Mensch die Diagnose Brustkrebs, alle fünf Minuten sterben mehr als drei Menschen daran.<sup>2</sup>



### Was bedeutet HER2-positiv?

Etwa eine von fünf Frauen leidet an HER2-positivem Brustkrebs, einer besonders aggressiven Form der Erkrankung.<sup>3</sup> Dabei befinden sich übermäßig viele HER2-Rezeptoren an der Oberfläche der Krebszellen: Auf einer HER2-positiven Krebszelle „sitzen“ etwa zwei Millionen HER2-Rezeptoren, das sind 100x mehr als auf einer normalen Zelle.<sup>4</sup> Diese HER2-Überexpression kann dazu führen, dass die Krebszelle schneller wächst und sich rascher teilt.

Grafik: HER2-positive Krebszelle



### HER2 fördert das Tumorwachstum

Die HER-Familie besteht aus vier verschiedenen Proteinen (siehe Grafik). Man hat festgestellt, dass sich HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Familie verbindet. Wenn sich zwei HER-Rezeptoren miteinander verbinden (dimerisieren), werden Wachstumssignale ins Zellinnere geleitet, sodass die Zelle wächst und sich teilt.<sup>4</sup>

Grafik: Die vier Proteine der HER-Familie

## Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs

In der Vergangenheit hatten Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs eine schlechtere Prognose als jene mit einer HER2-negativen Erkrankung. In den letzten 15 Jahren wurden allerdings enorme Fortschritte in der Therapie von HER2-positivem Brustkrebs gemacht. Heute haben HER2-positive Patientinnen sogar eine bessere Prognose als HER2-negative.<sup>5</sup>

- Im Frühstadium können Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit der aktuellen Standardtherapie sogar geheilt werden.<sup>6</sup>
- Für fortgeschrittenen HER2-positiven Brustkrebs besteht aktuell keine Chance auf Heilung. Es wurden zwar große Fortschritte in der Behandlung erzielt, trotzdem schreitet die Erkrankung bei 50 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten unter aktueller Standardtherapie fort.<sup>7</sup> Der Zugang zu zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten ist für diese Patientinnen deshalb dringend erforderlich.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> GLOBOCAN 2014, [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

<sup>2</sup> Ferlay J, et al. *International Journal of Cancer*, 2010; 127:2893-2917

<sup>3</sup> Wolff AC, et al. *Arch Pathol Lab Med*, 2007; 131:18-43

<sup>4</sup> Lewis Phillips G, et al. *Cancer Res*, 2008; 68:22

<sup>5</sup> Dawood S, et al. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 92-98

<sup>6</sup> Hortobagyi GN. *N Engl J Med*, 2005; 353:1734-6; Piccart-Gebhart MJ, et al. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1659-72

<sup>7</sup> Baselga, J et al. *New Eng J Med* 2012; 366:109-19.

<sup>8</sup> Nahta R, et al. *Nat Clin Pract*, 2006; 269-80