



# Update Brustkrebs – Tagung des DVfVW

12.06.2013

Dr. Andreas Armuss

**TABELLE 1**

**Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs, die ins Erwerbsleben zurückkehren, im internationalen Vergleich**

Land	Pat. (n)	RTW (%)	Lit.
Südkorea	1 594	58	(4)
USA	443	80	(5)
Kanada	646	79	(6)
Norwegen	Anzahl nicht angegeben	74	(7)
Niederlande	514	71	(8)
Deutschland	446	59	(9)
Frankreich	586	79	(10)
Großbritannien	267, davon 127 mit Mammakarzinom (40 %)	82	(11)

Pat., Patientinnen; n, Anzahl der Patientinnen;  
RTW, „return to work“, prozentualer Anteil der Patientinnen, die wieder eine  
Erwerbstätigkeit aufgenommen haben; Lit., Literatur

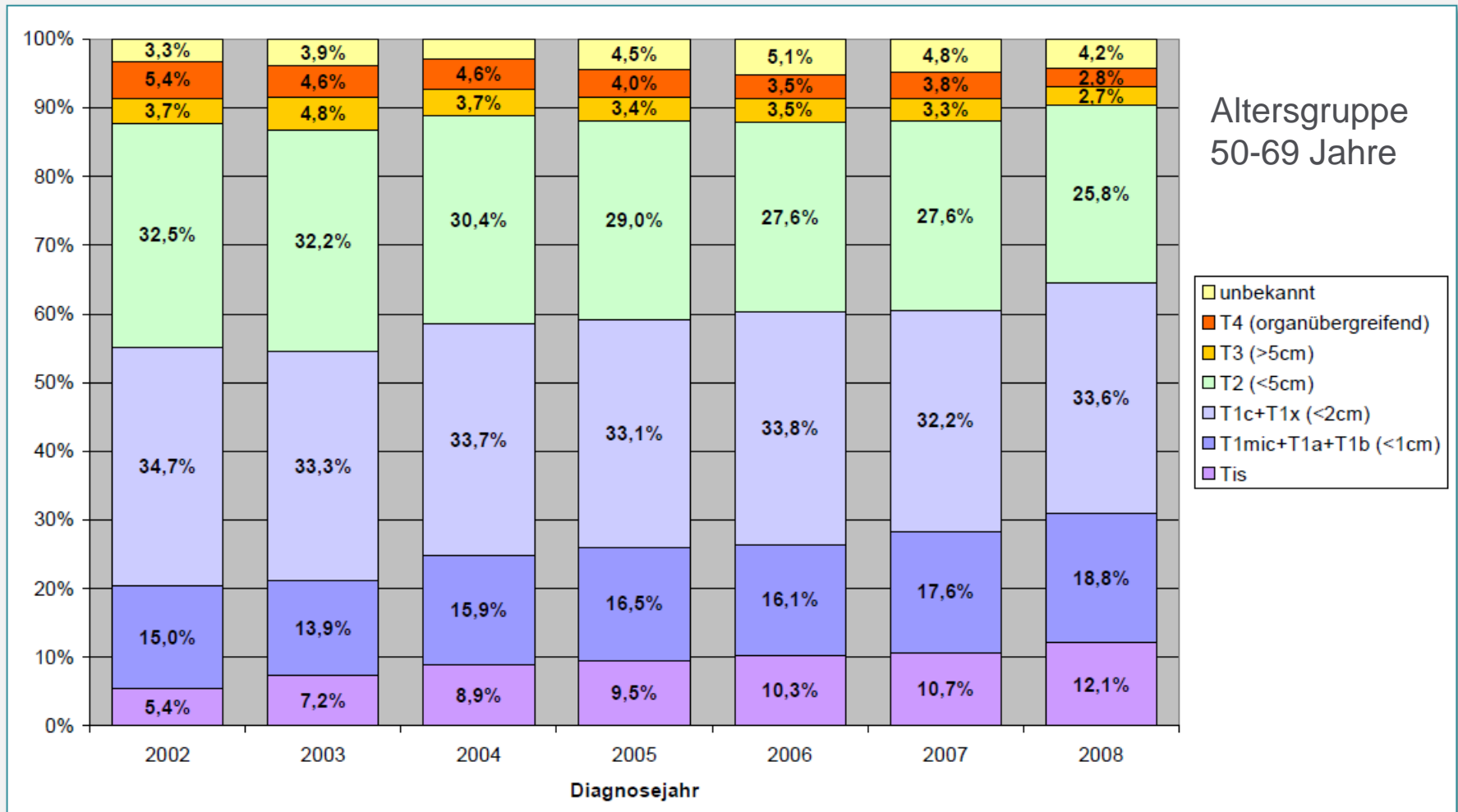
- Epidemiologie – Mammographiescreening
- Ursachen für Brustkrebs
- Fortschritte in der medikamentösen/chirurgischen Therapie
  - Target-Therapien
  - Sentinel-Lymphknotenbiopsie/ axilläre Lymphknotendisektion
- Veränderungen der Mortalität bei Brustkrebs (SEER-Daten) in den letzten 10 Jahren
- (Langzeit) Folgen nach Brustkrebs:
  - Kardiovaskuläres- und Zweitmalignomrisiko
  - Fatigue-Syndrom
- Diskussion

# Epidemiologie - Mammographiescreening



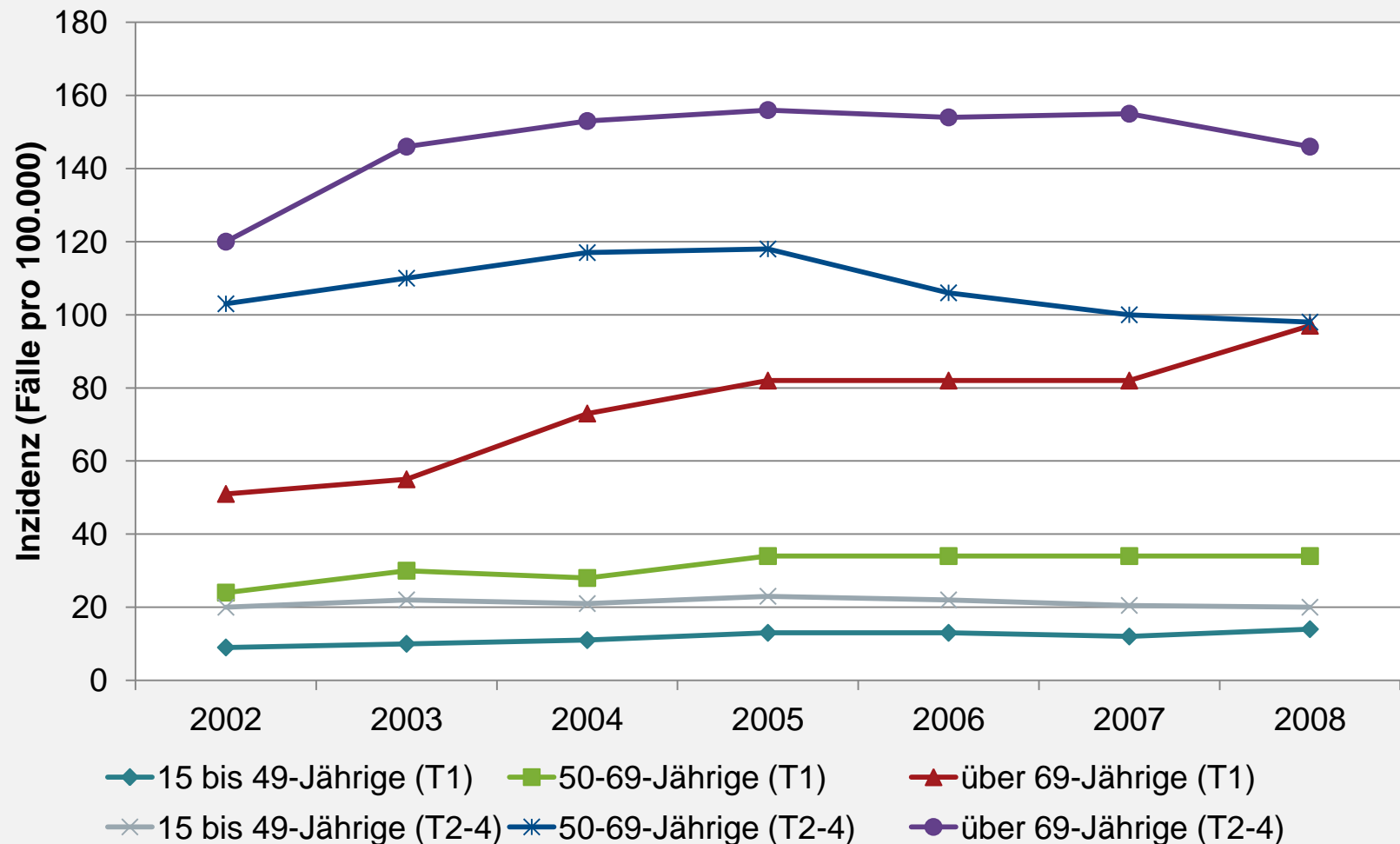
- Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen
- Jährliche Inzidenz ca. 58.000 Frauen, entspricht 28% der gesamten Krebsneuerkrankungen bei Frauen (Stand 2011)
- Im Alter 40-50 häufigste Krebsneuerkrankung
- Rehabilitationsbedarf ist hoch: 29% aller stationären onkologischen Rehabilitationen durch die DRV 2009
- Rentenzugänge wegen Erwerbsminderung infolge Brustkrebs: 2,1% der Rentenzugänge

# Mammographiescreening – Tumorstadienverschiebung Relativ oder Absolut?

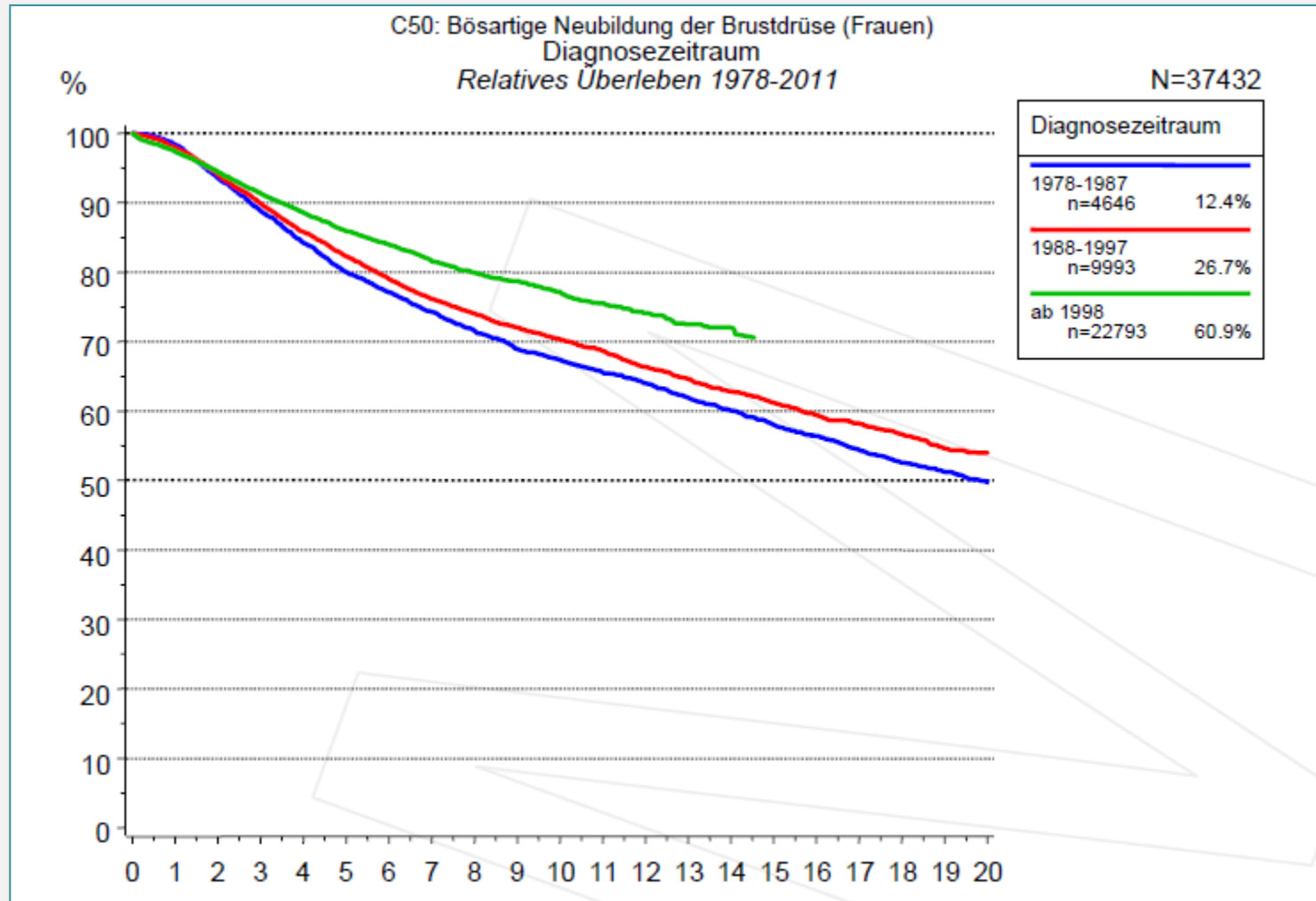


Aus: GEKID-Bevölkerungsbezogene Betrachtung der Tumorstadienverschiebungen durch Mammographie-Screening in verschiedenen histologischen Untergruppen

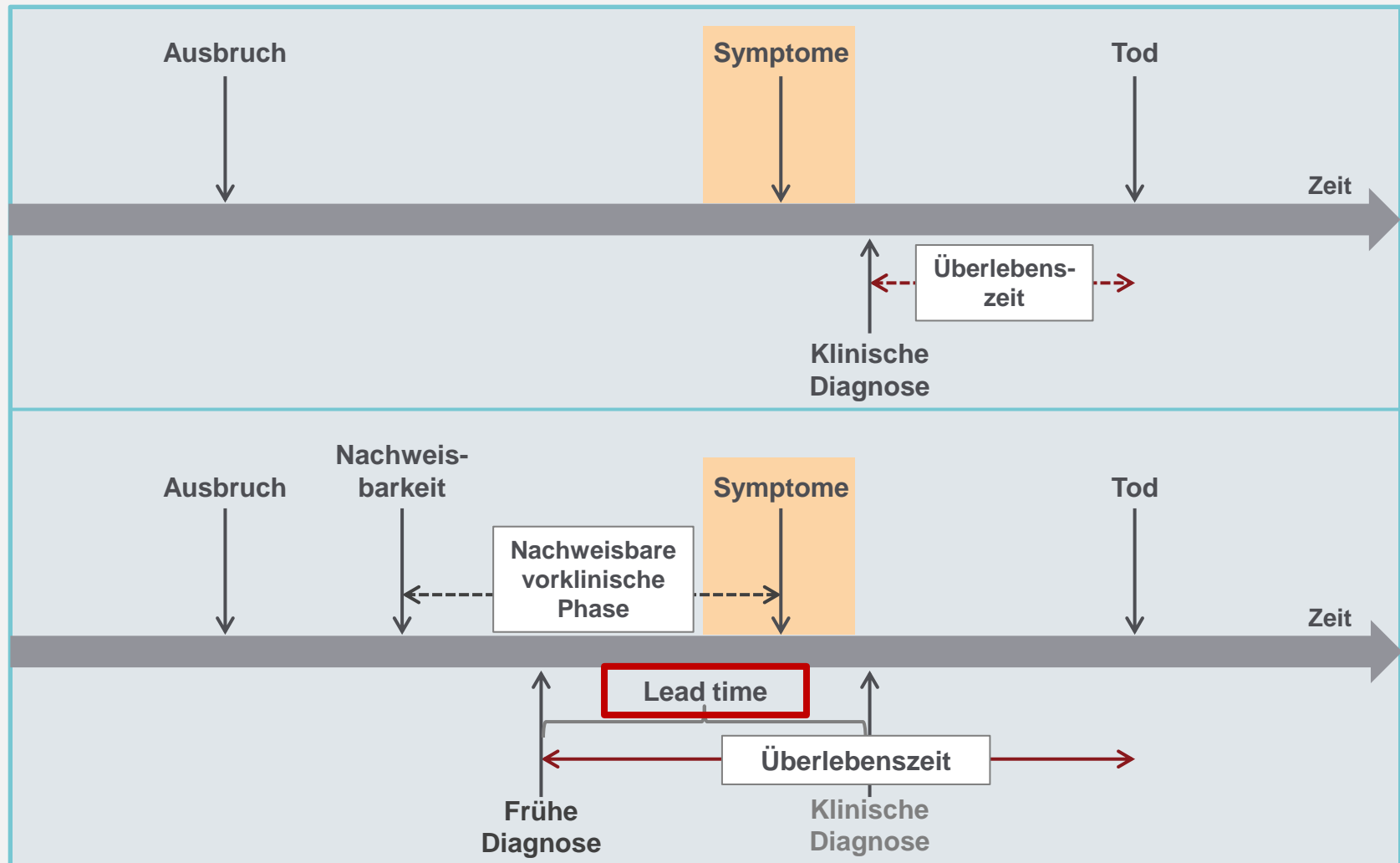
# Tumoren in verschiedenen Stadien (T1 und T2+T3+T4) in verschiedenen Altersgruppen

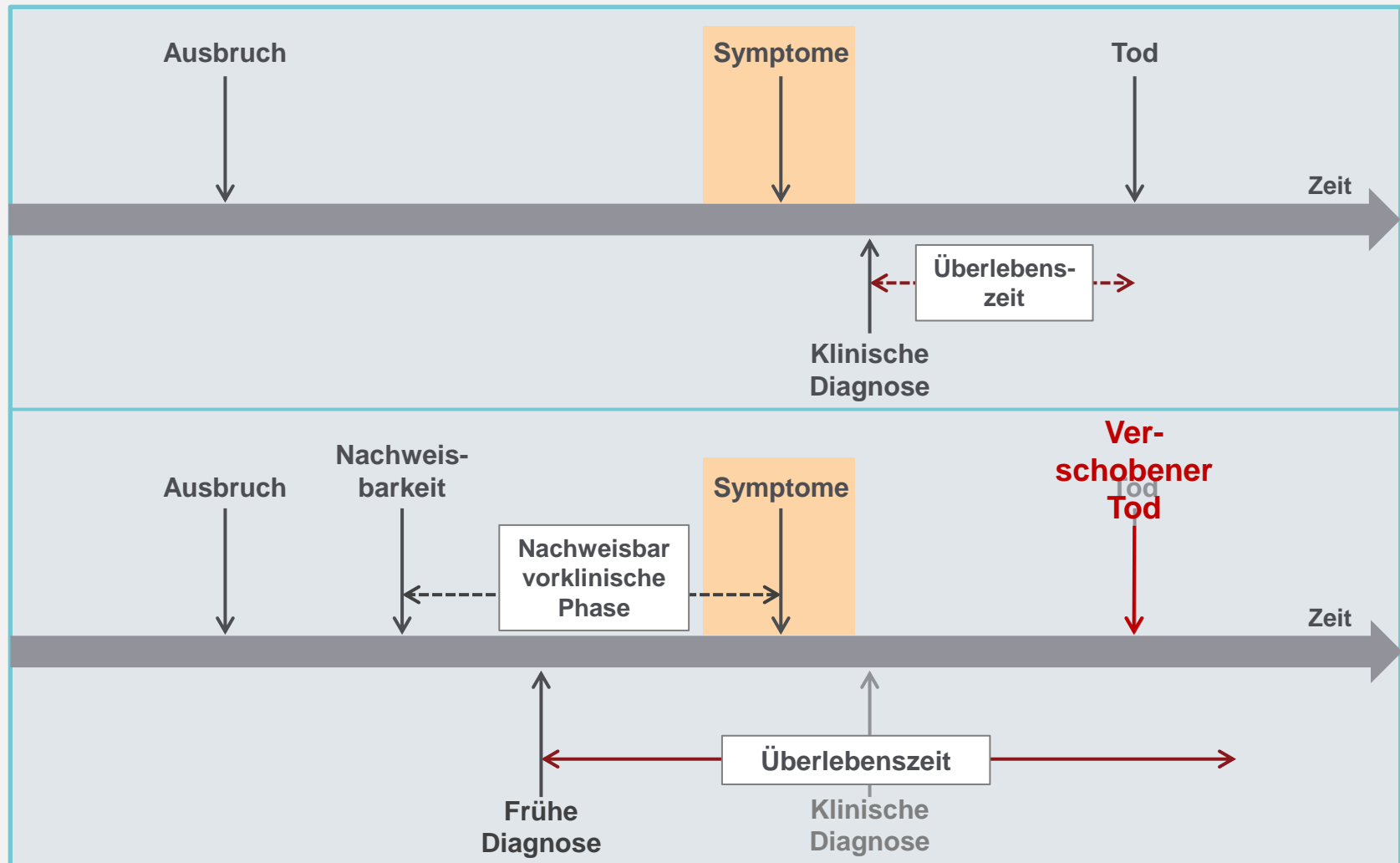


# Das Überleben hat sich offenbar über die Jahrzehnte verbessert – was sind die Gründe?

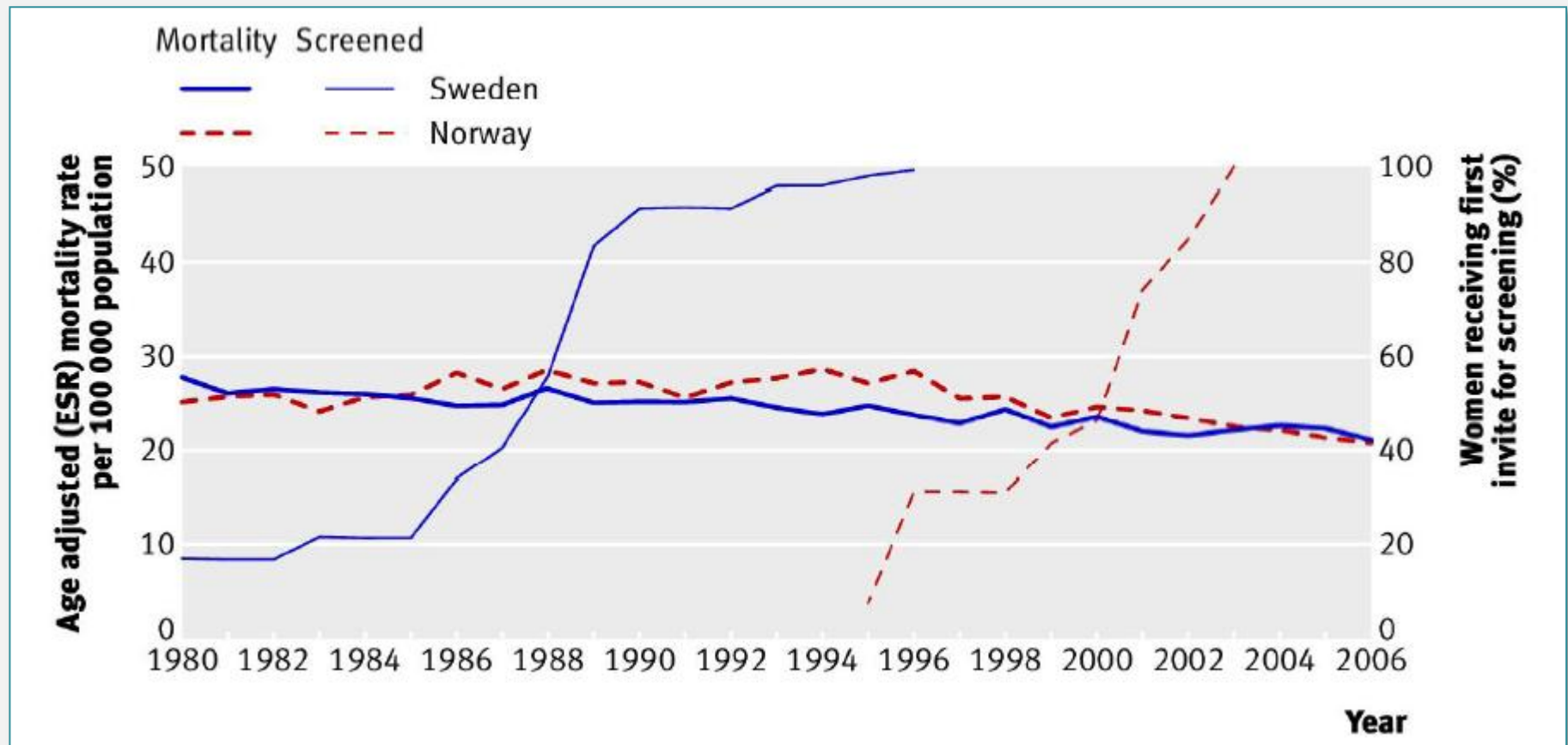








# Brustkrebs Screening: Ist die geringe Verbesserung der Sterblichkeit darauf zurückzuführen?



Aus: Autier P. et al: Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database, BMJ 2011;343:d4411

- Erhöhung der Inzidenzen an Brustkrebsfrühstadien, keine (wesentliche) Verringerung der Inzidenzen an fortgeschrittenen Stadien
- Die berichteten Verbesserungen des Überlebens sind (zumindest teilweise) durch den Screening bedingten „lead-time Bias“ zu erklären
- Ob die (geringfügige) Verbesserung der Sterblichkeit auf das Screening zurückzuführen ist, kann noch nicht abschließend beantwortet werden

## Brustkrebs - Ursachen



	<b>Percent of population</b>	<b>Percent of all breast cancer cases</b>	<b>Average risk of breast cancer to age 70</b>
Positive family history breast cancer*	~10	15 to 20	10 to 13 percent*
Positive BRCA1 or 2 mutation	~0.1	5 to 6	50 to 85 percent <sup>Δ</sup>
General population without positive family history or BRCA mutation	~90	80 to 85	7 <sup>◇</sup> percent

\* Breast cancer in a first-degree relative.

• Data from: Colditz G, et al. JAMA 1993; 270:338.

Δ This range represents the range of lifetime risk quoted by genetic specialists.

◇ Data from: the American Cancer Society, Cancer Statistics, 2010. (CA Cancer J Clin 2010; 60:277).

## Wahrscheinliche Ursachen

- Übergewicht
- Geringe körperliche Aktivität
- Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum
- Geringe Anzahl der Kinder
- Höheres Alter bei Erstgeburt
- Vermeidendes Stillverhalten
- Einnahme von Hormonpräparaten

## Sister-Study

# Therapiefortschritte





## Targettherapien

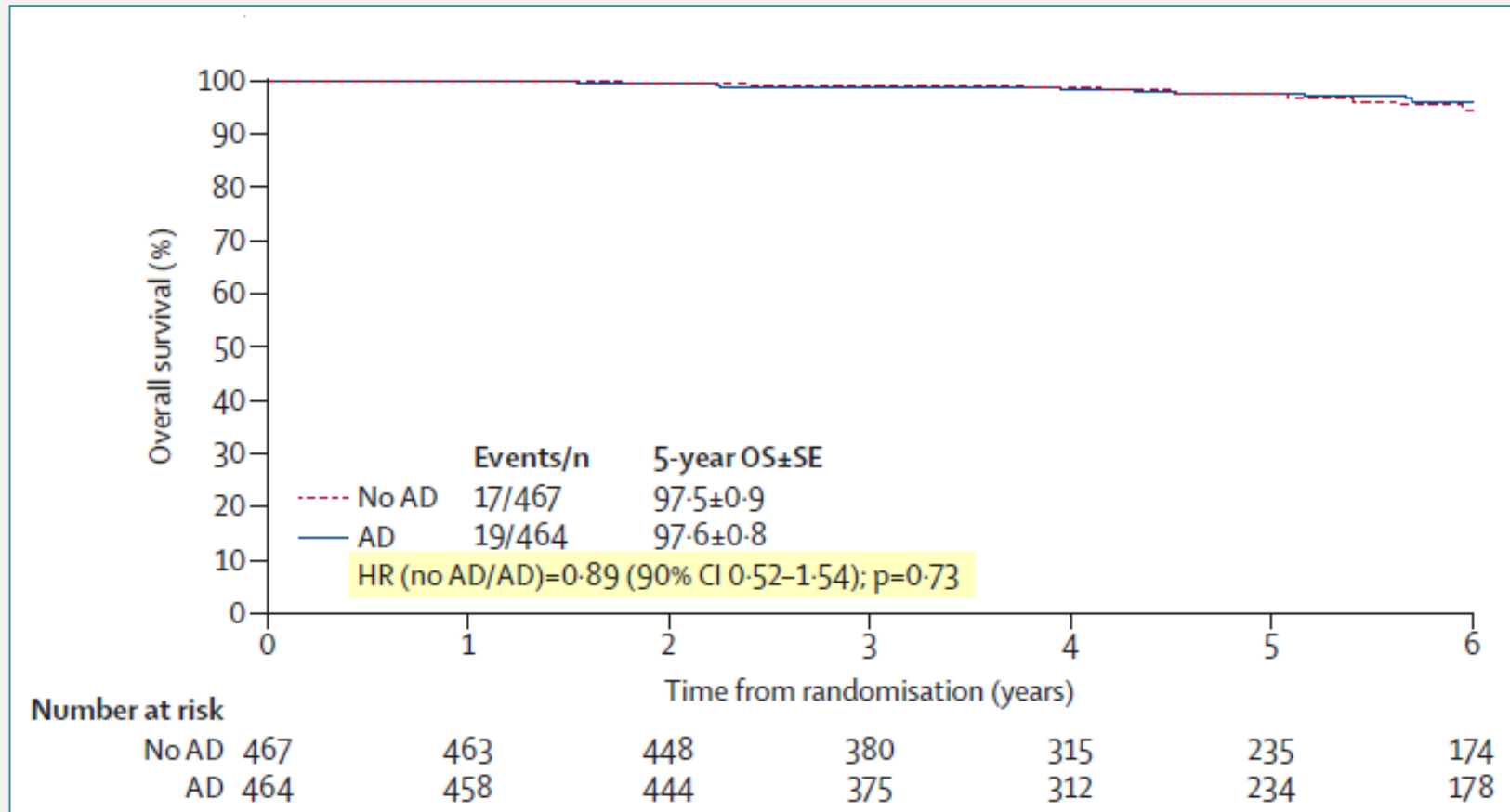
- Chemotherapie + HER 2-Antikörper
- Anti-Angiogenese

## Bisphosphonate

- Bekannte Substanzen aus der Therapie der Osteoporose
- Bisher untersucht: Zoledronat und Pamidronat
- Für Zoledronat wurde in einigen Studien eine verbesserte Wirkung der zusätzlichen Chemotherapie auf die Tumorprogression beim metastasierten Mammakarzinom nachgewiesen

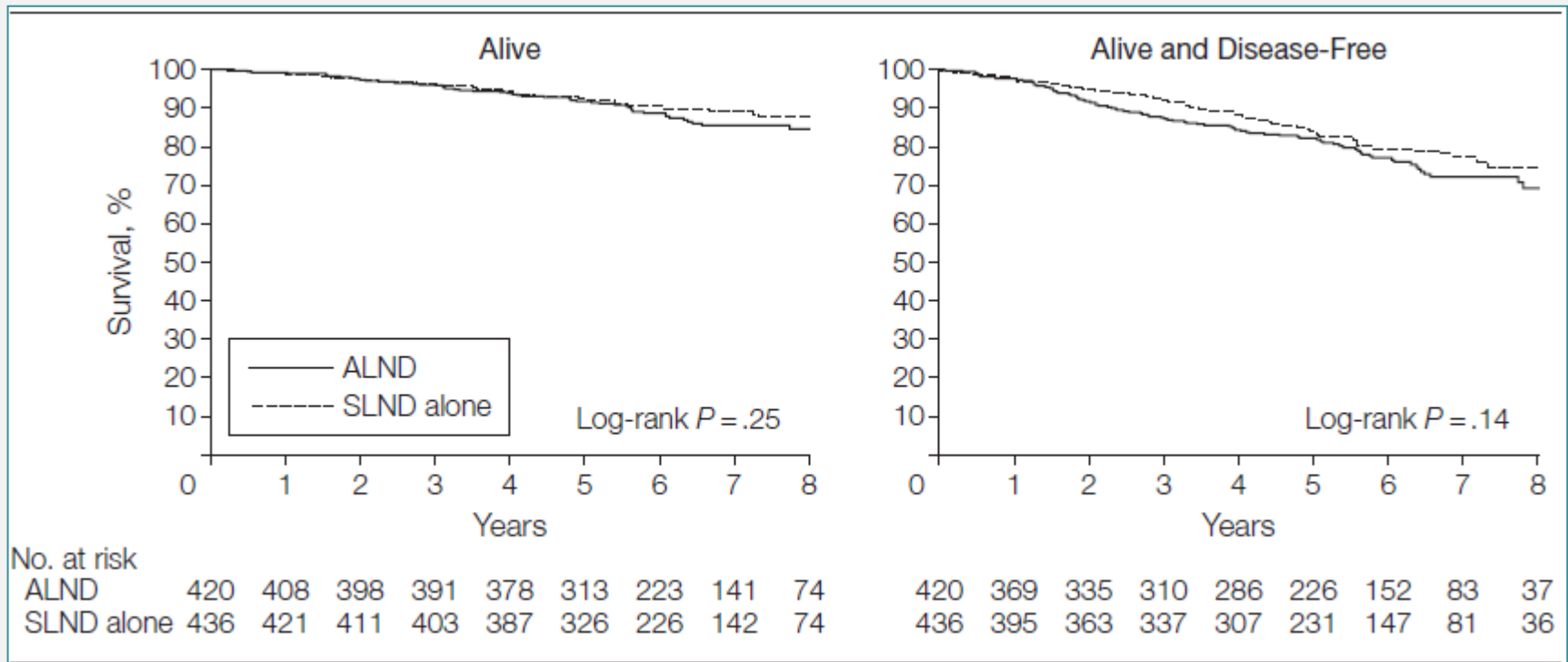
Stadium	Pathologie	Symptome	Beispiel
<b>I</b> Reversibel	Eiweißreiches Ödem; fokal fibrosklerotische Gewebsveränderungen	Weiche, Dellen hinterlassende Schwellung; Hochlagerung reduziert die Schwellung	
<b>II</b> Spontan irreversibel	Ödem mit sekundären Gewebsveränderungen	Gliedmaßen dekonturiert, Gewebe verhärtet, Hochlagern ohne Wirkung	
<b>III</b> Elephantiasis	Ausgedehnte Fibrosklerose, Fettgewebsproliferation	Säulenförmige Entstellung der Gliedmaßen, häufige Komplikationen (Infektionen, Mykosen, etc.)	

# Prognose der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Mikrometastasen



Aus: Galimberti et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial, Lancet Oncol 2013; 14: 297-305

# Ist die axilläre Lymphknotendisektion bei positivem Sentinel - Lymphknoten die bessere Therapie?



ALND= axilläre Lymphknotendisektion SLND= Sentinel-Lymphknotendisektion

Aus: Giuliano E.G. et al: Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis, JAMA. 2011;305(6):569-575

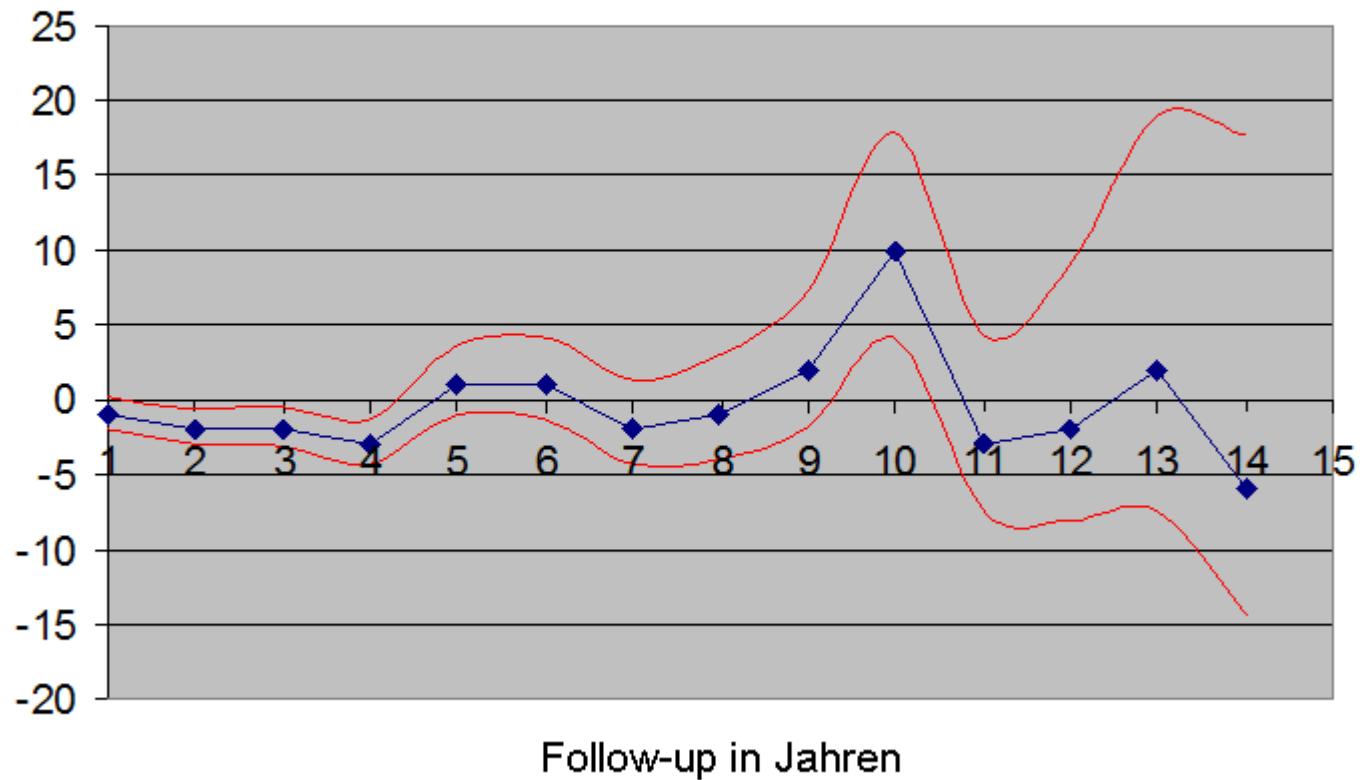
- Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist heute beim klinisch axillär unauffälligen Brustkrebs der Standard in der Evaluation
- Beim Nachweis isolierter Tumorzellen oder Mikrometastasen  $< 2\text{mm}$  in einem einzigen Lymphknoten haben keine prognostische Relevanz (lokal begrenzter Brustkrebs)
- Bei begrenztem Befall der Sentinel Lymphknoten ( $\leq 2$ ) ist die prognostische Überlegenheit der axillären Lymphknotendisektion zumindest fraglich
- Aufgrund der häufigeren Anwendung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist eine Abnahme der Häufigkeit von Lymphödem, Nervenschädigung und Schulterproblemen zu erwarten

# Veränderungen der Mortalität

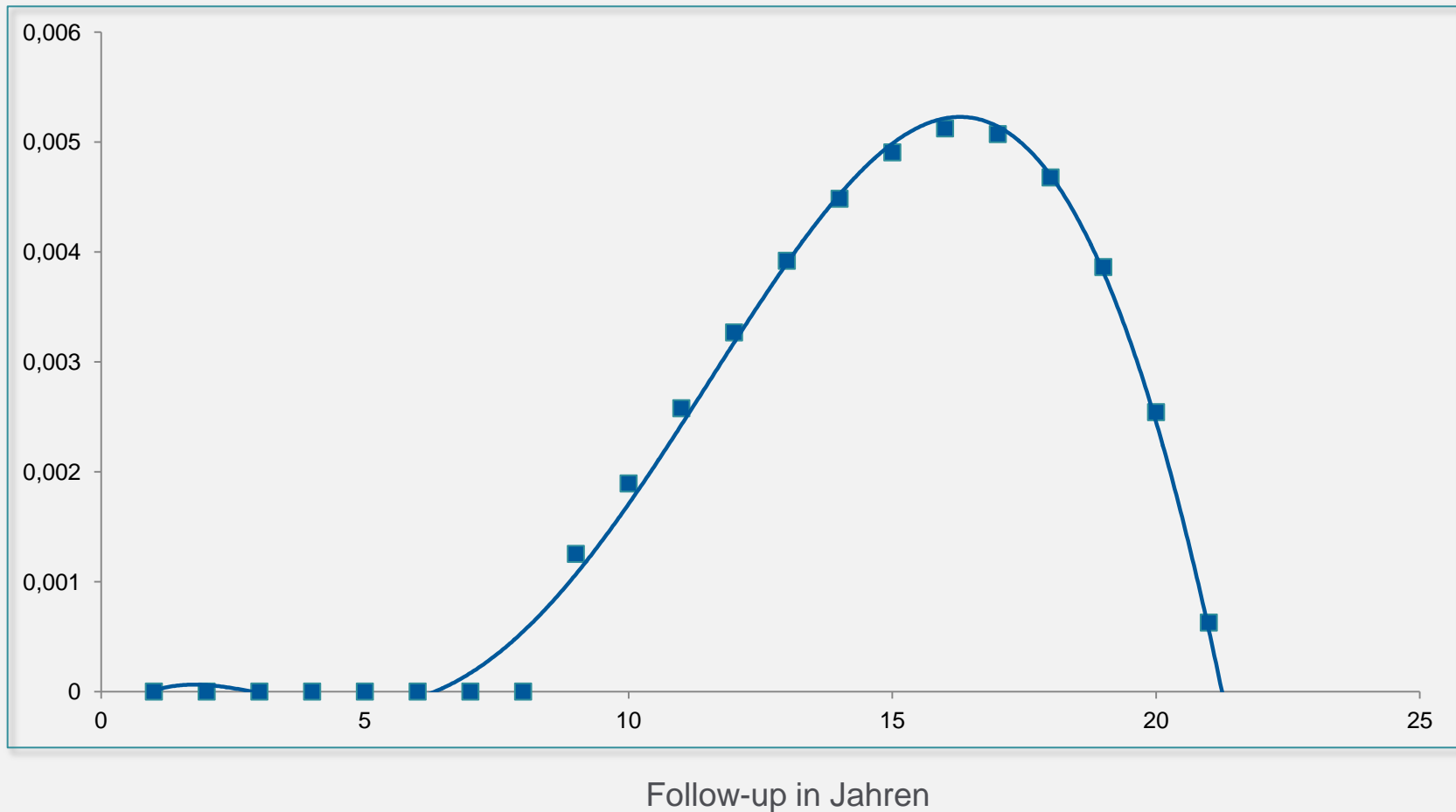


# Brustkrebs T1cN0M0, Grading 1, Alter 50-65 SEER Analyse mit Daten bis 2002

Übersterblichkeit in pro mille



## Übersterblichkeit in pro mille

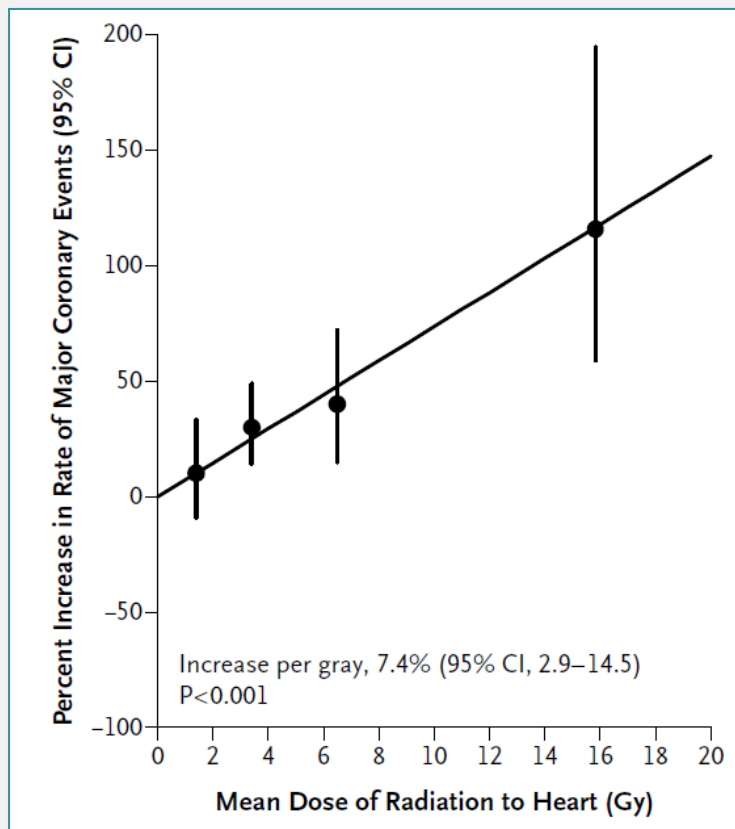




# Langzeitfolgen nach Brustkrebs



# Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Brustkrebs nach Strahlentherapie



**Table 3.** Percentage Increase in the Rate of Major Coronary Events per Gray, According to Time since Radiotherapy.

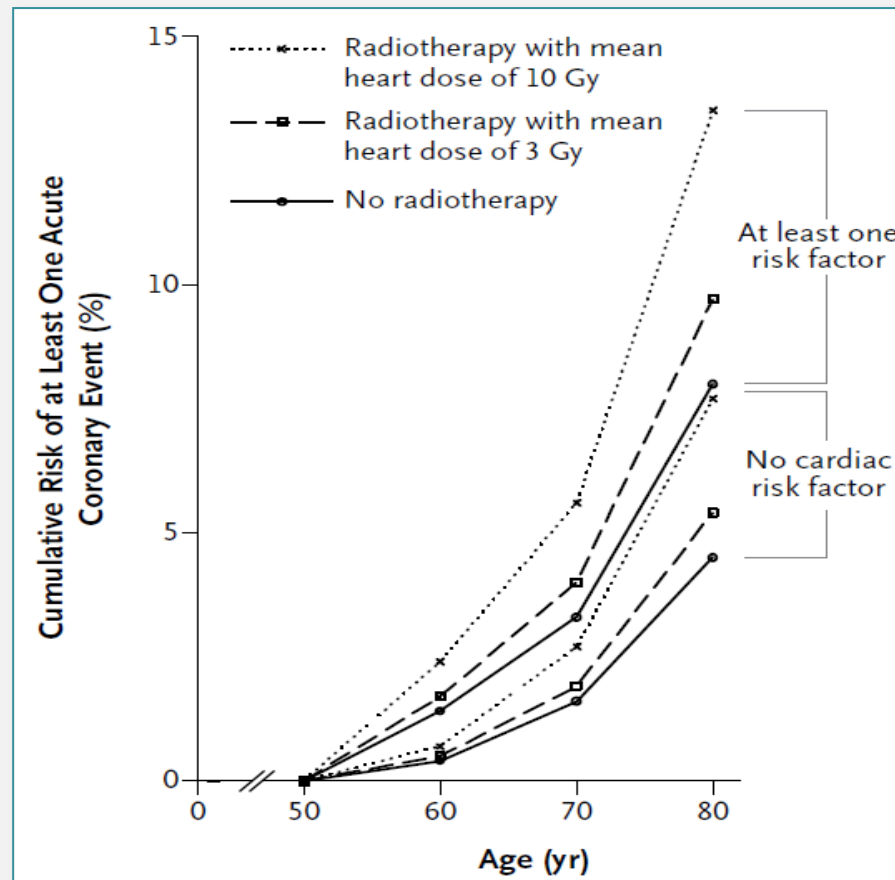
Time since Radiotherapy*	No. of Case Patients	No. of Controls	Increase in Rate of Major Coronary Events (95% CI)† % increase/Gy
0 to 4 yr	206	328	16.3 (3.0 to 64.3)
5 to 9 yr	216	296	15.5 (2.5 to 63.3)
10 to 19 yr	323	388	1.2 (–2.2 to 8.5)
≥20 yr	218	193	8.2 (0.4 to 26.6)
0 to ≥20 yr	963	1205	7.4 (2.9 to 14.5)

- Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die auch nach vielen Jahren nach Therapie noch erkennbar ist

Aus: Darby S. et al: Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer, N Engl J Med 2013;368:987-98

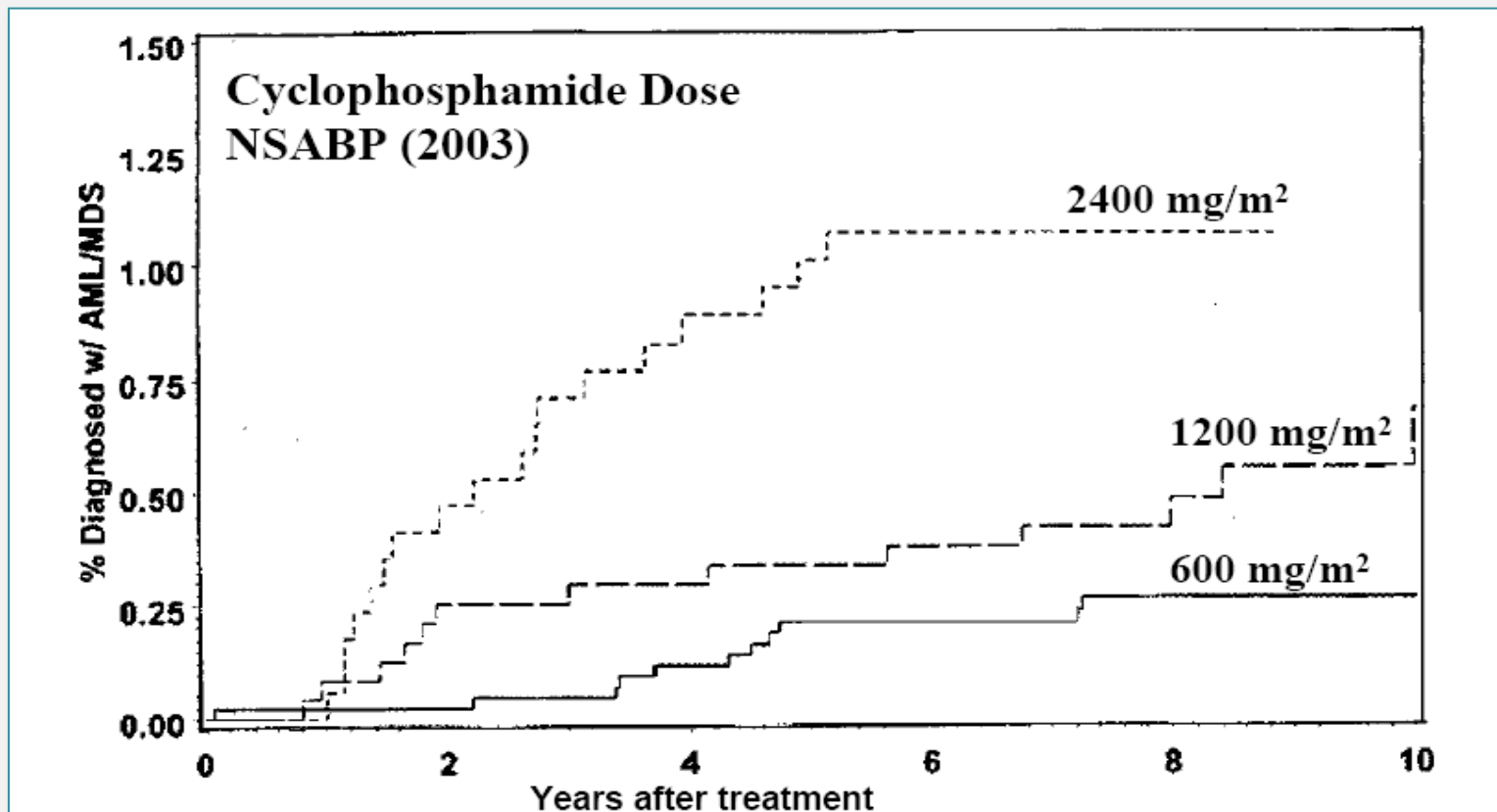
# Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Brustkrebs nach Strahlentherapie

## Kumulatives Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses



# Erhöhung des Zweitmalignom-Risikos bei Brustkrebs nach Chemotherapie

## Kumulative Inzidenz einer akuten myeloischen Leukämie/myelodysplastischen Syndroms in Abhängigkeit von der Dosis nach Chemotherapie



Aus: Roy E. Smith et al: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 21:1195, 2003

# Tumorassoziiertes Fatigue-Syndrom (Cancer-Related Fatigue, CRF)

- Häufiges krankheits- und therapieassoziiertes Symptom
- Großer Einfluss auf die Lebensqualität
- Definition:
  - Krankheitswertiges, unüberwindliches, anhaltendes Ganzkörpergefühl
  - Gekennzeichnet durch verminderte Kapazität für körperliche und geistige Betätigung
  - Missverhältnis zw. der (unmittelbar) vorausgegangenen Belastung und dem Erschöpfungsgefühl
  - Durch Schlaf nicht aufhebbar

## Diagnosekriterien des Fatigue-Syndroms

Mindestens **sechs** der folgenden elf Symptome müssen zutreffen:

- Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
- Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
- Konzentrationsstörungen
- Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
- Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
- Erleben des Schlafs als wenig erholsam
- Gefühl sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
- Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z.B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
- Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
- Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
- Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein

- Tumorthherapie (Operation, Strahlentherapie, Anti-Hormon-Therapie, Chemotherapie)
- Medikamentennebenwirkungen (Analgetika)
- Psychosoziale Faktoren (Angst, Depression, Stress, Schlafstörungen)
- Chronische Schmerzen
- Mangel an körperlichem Training (Muskelabbau)
- Begleiterkrankungen (Infekte, Mangelernährung, Krankheiten Herz, Lunge)

- Eine eindeutige Verbesserung der Sterblichkeit von Brustkrebs durch das Mammographiescreening lässt sich bisher nicht sicher belegen
- Die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist eine morbiditätsverringende, immer häufiger angewandte Technik, welche die Mortalität nicht verschlechtert
- Langzeitdaten zum Brustkrebs zeigen erhöhte Sterblichkeiten auch noch viele Jahre nach Diagnose/Therapie, hauptsächlich bedingt durch kardiovaskuläre Ereignisse und Zweittumore
- Die CRF ist eine wichtige Folge einer Brustkrebserkrankung, die eine deutliche Relevanz in der Leistungsprüfung hat





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!