



Brustkrebs: Gestern-Heute-Morgen

Christian Marth

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck Erstes Zertifiziertes Brustgesundheitszentrum in Österreich
gemeinsam mit Meran und Brixen Unterstützer der Mamazone

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University Innsbruck, and
Policlinico Gemelli, Cattolic University Rome





Brustkrebs



Weltbrustkrebstag



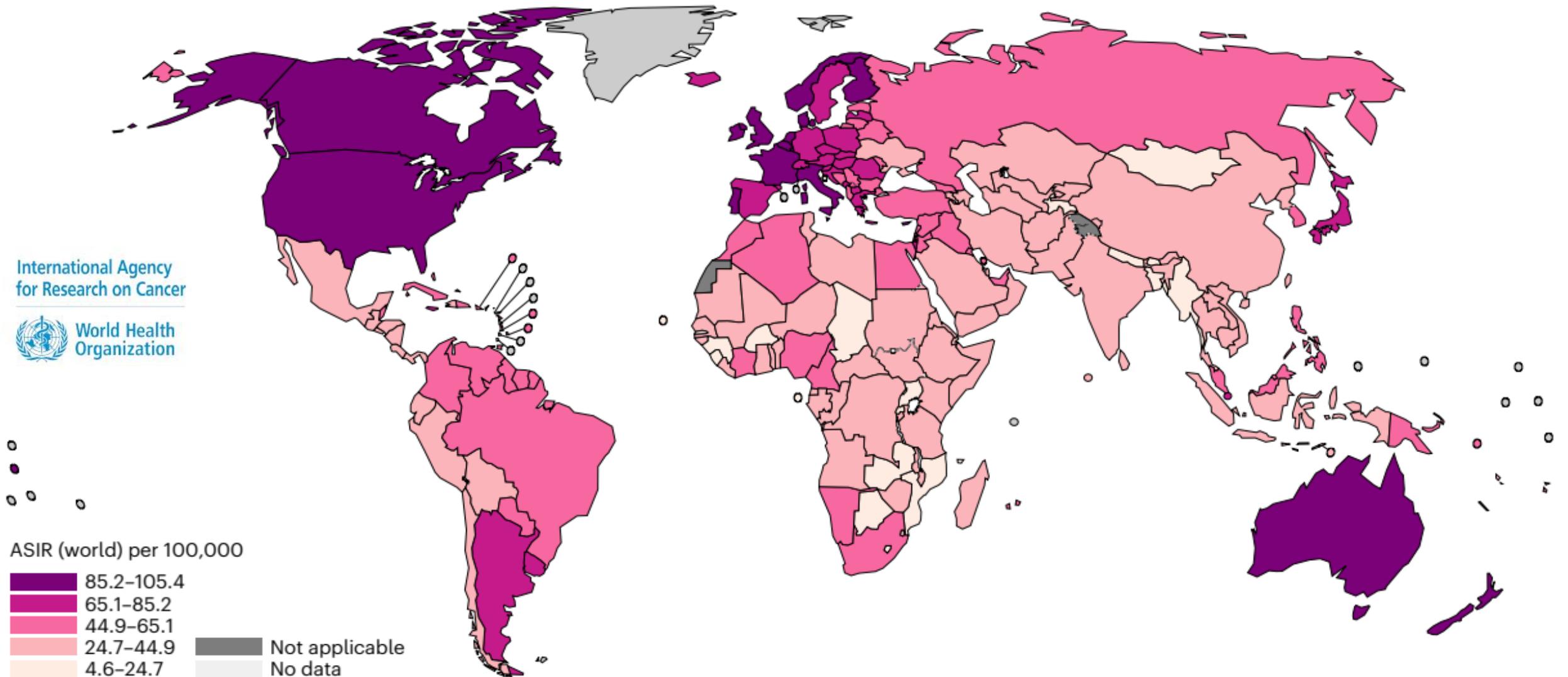
©Foto: Krebshilfe Tirol



Frauenheilkunde Innsbruck

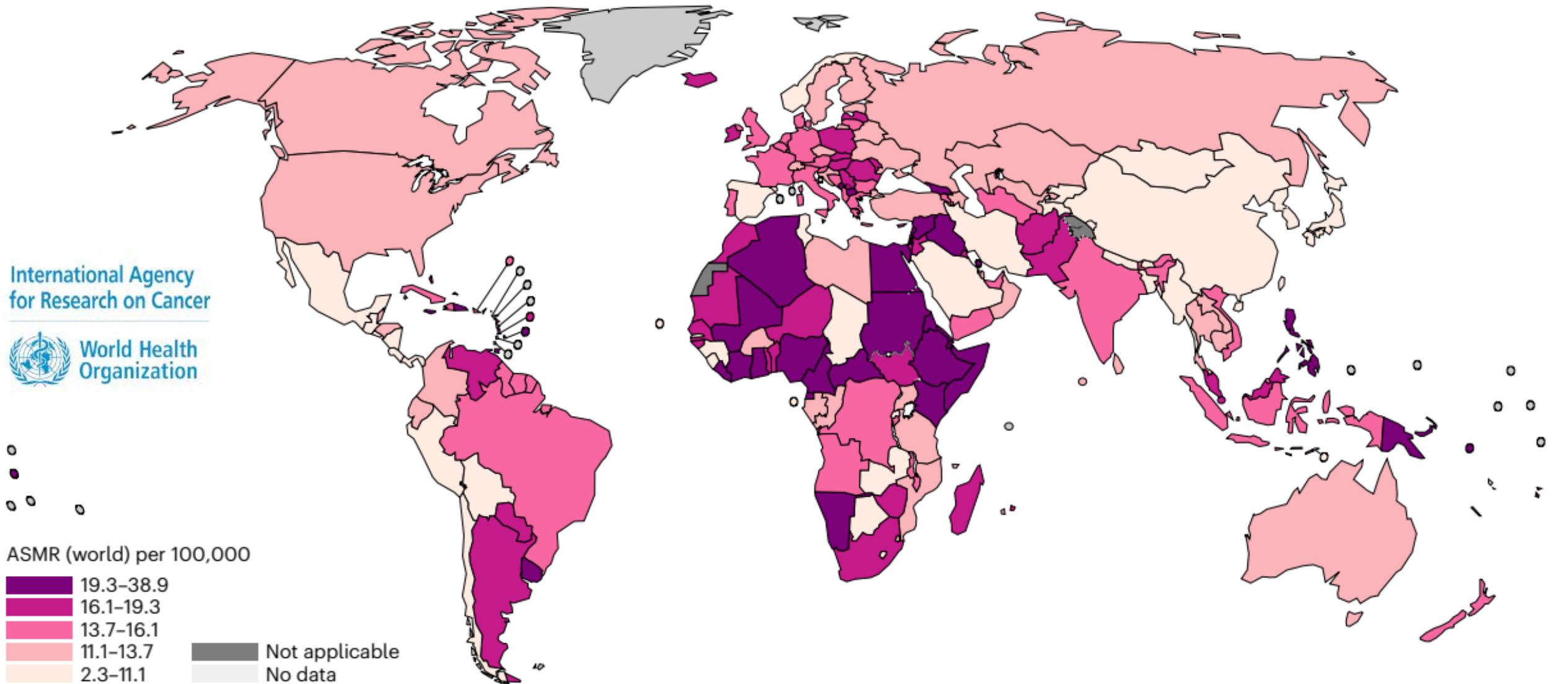
Globale Belastung durch Brustkrebs 2022: Häufigkeit (Inzidenz)

a



Globale Belastung durch Brustkrebs 2022: Sterblichkeit (Mortalität)

b



International Agency



Frauenheilkunde Innsbruck

Globale Ungleichheit in Brustkrebshäufigkeit (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) abhängig vom Index der menschlichen Entwicklung (HDI)

Sehr hoher menschlicher Entwicklungsstand

75.6 13.2 17.5

Hoher menschlicher Entwicklungsstand

38.8 9.5 24.5

Mittlerer menschlicher Entwicklungsstand

29.7 14.0 47.1

Niedriger menschlicher Entwicklungsstand

34.1 19.0 55.7

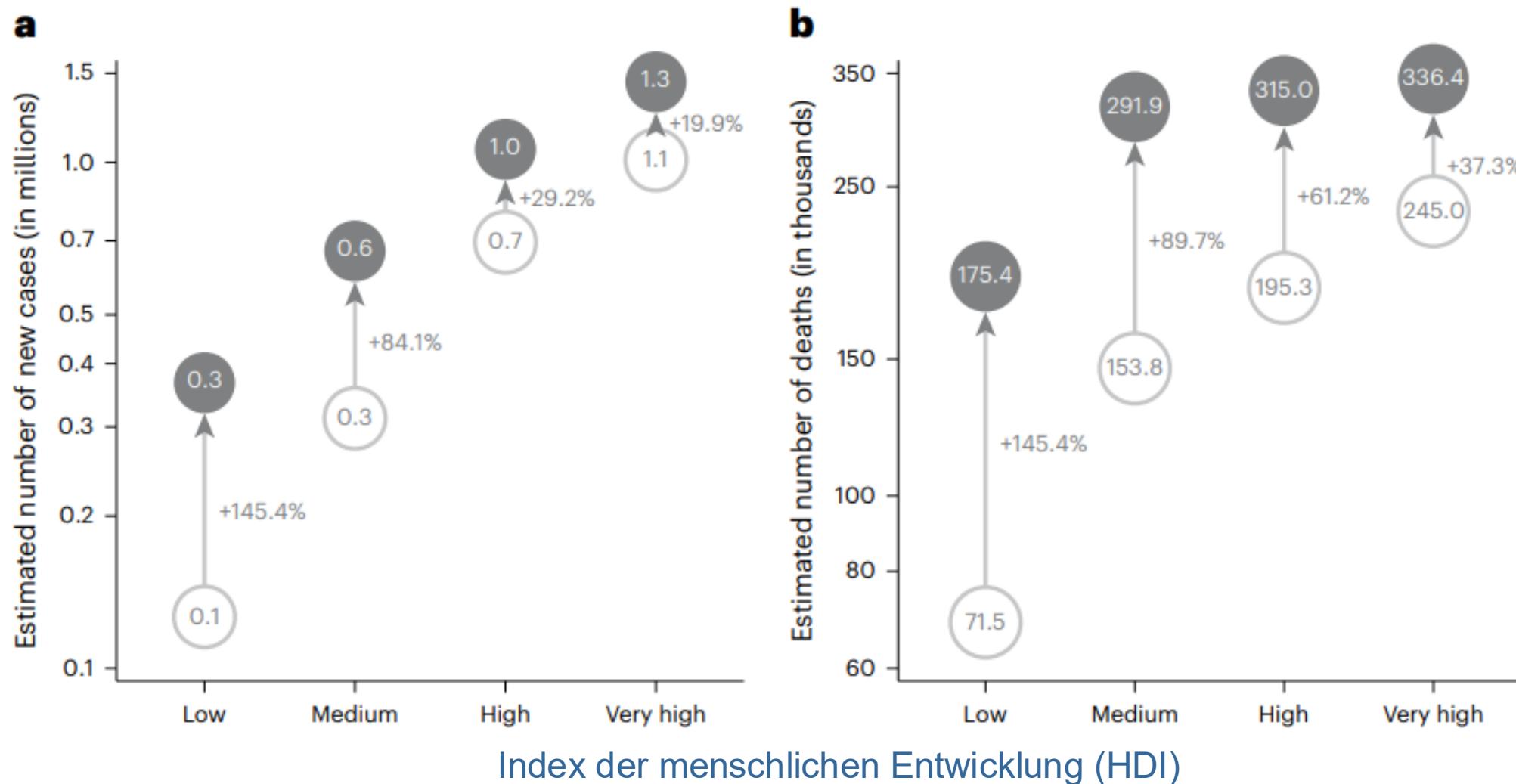


Age-standardized rate
(per 100,000)

M:I
ratio (%)

Incidence Mortality

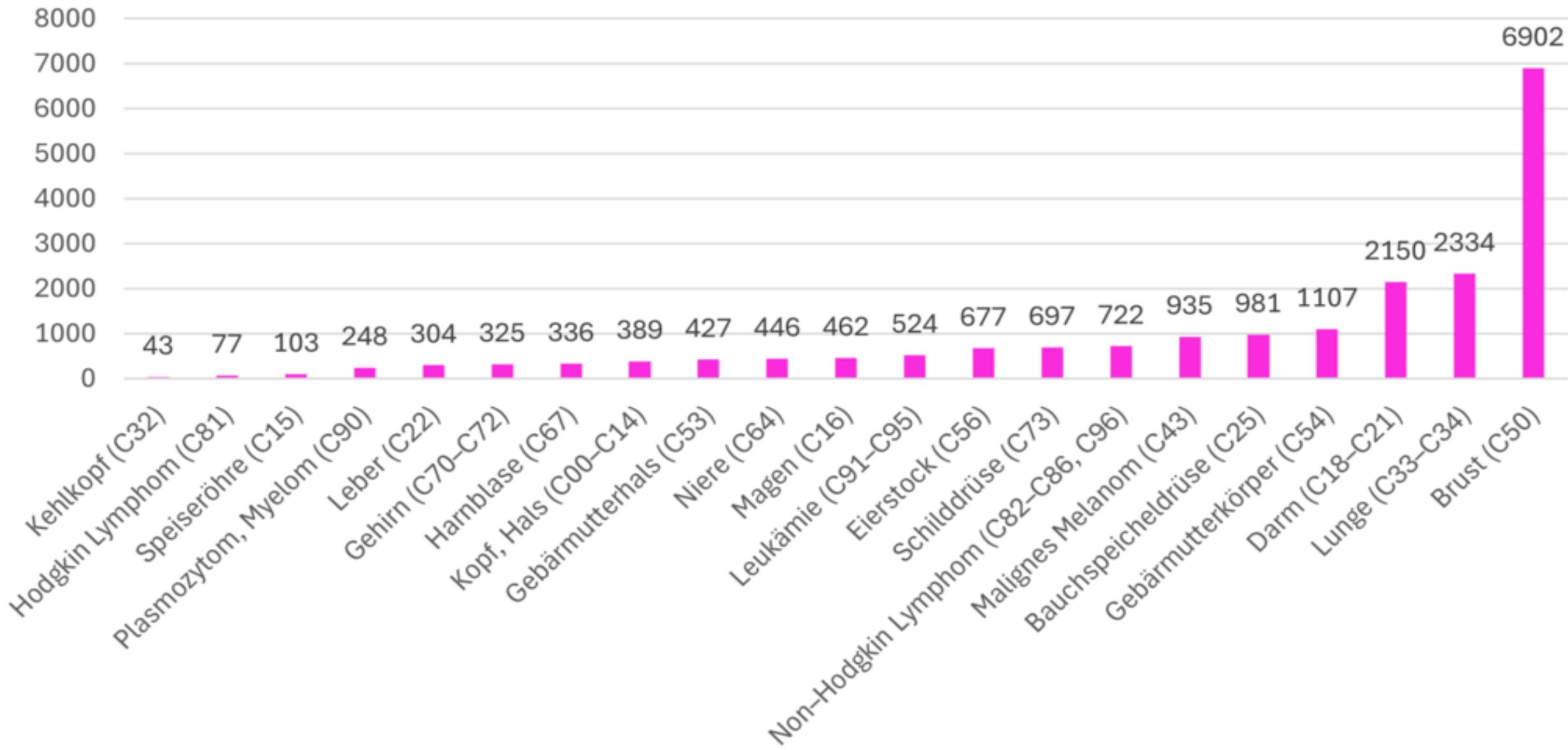
Zukünftige Entwicklung der Brustkrebshäufigkeit und –Sterblichkeit von 2022 bis 2050





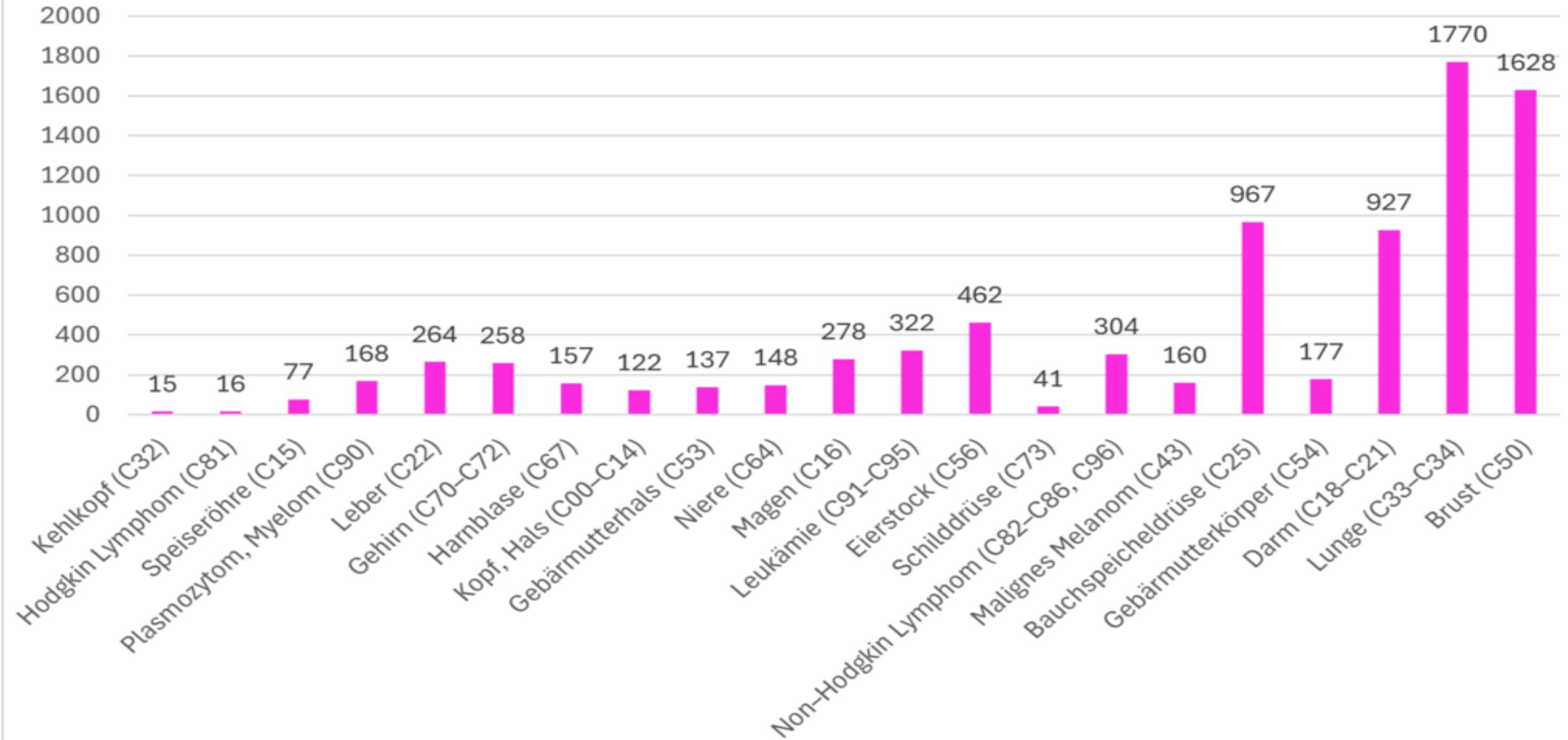
KREBSERKRANKUNGEN BEI FRAUEN 2023 (Gesamt 21.821)

Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister, Stand 10.1.25

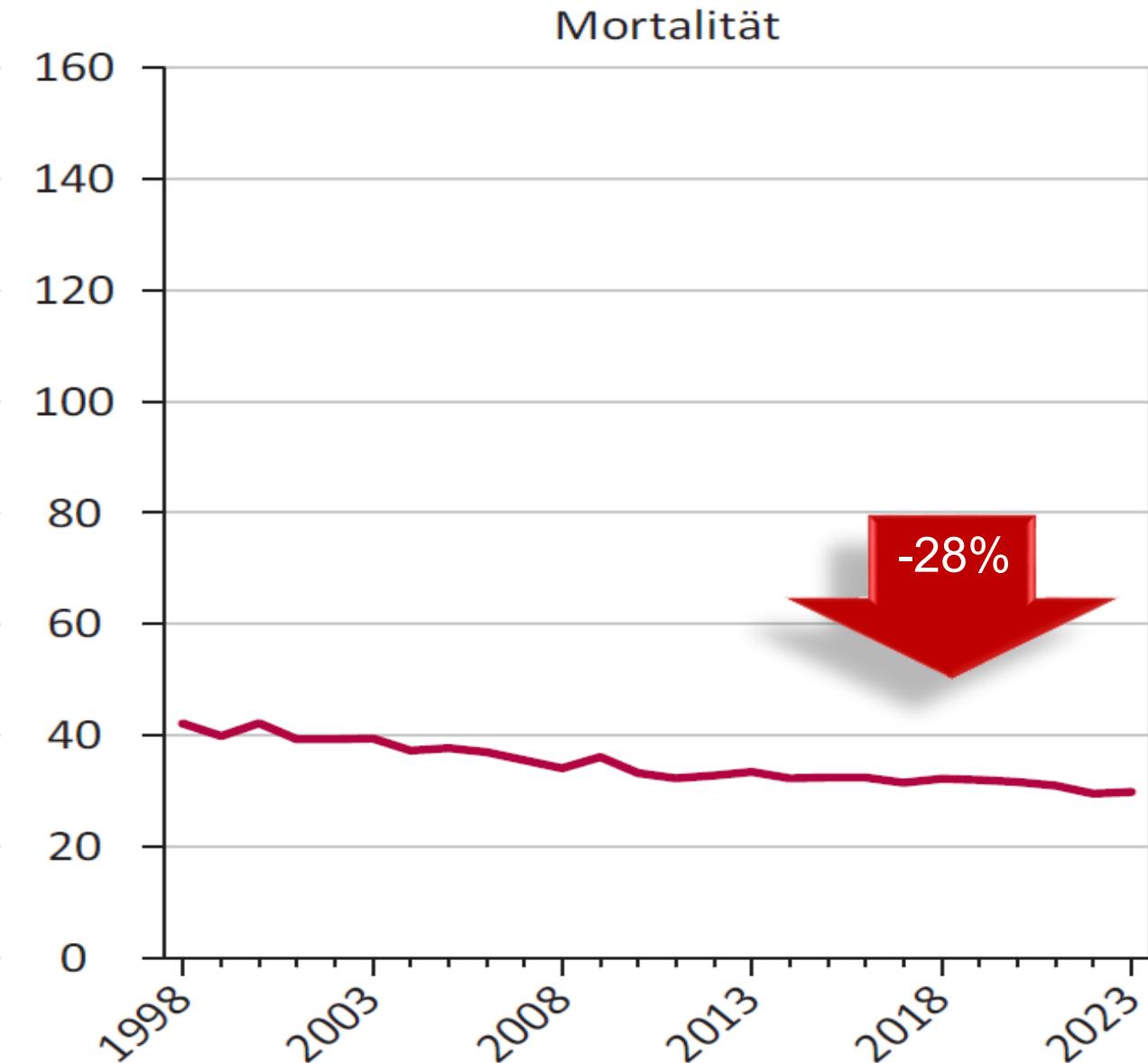
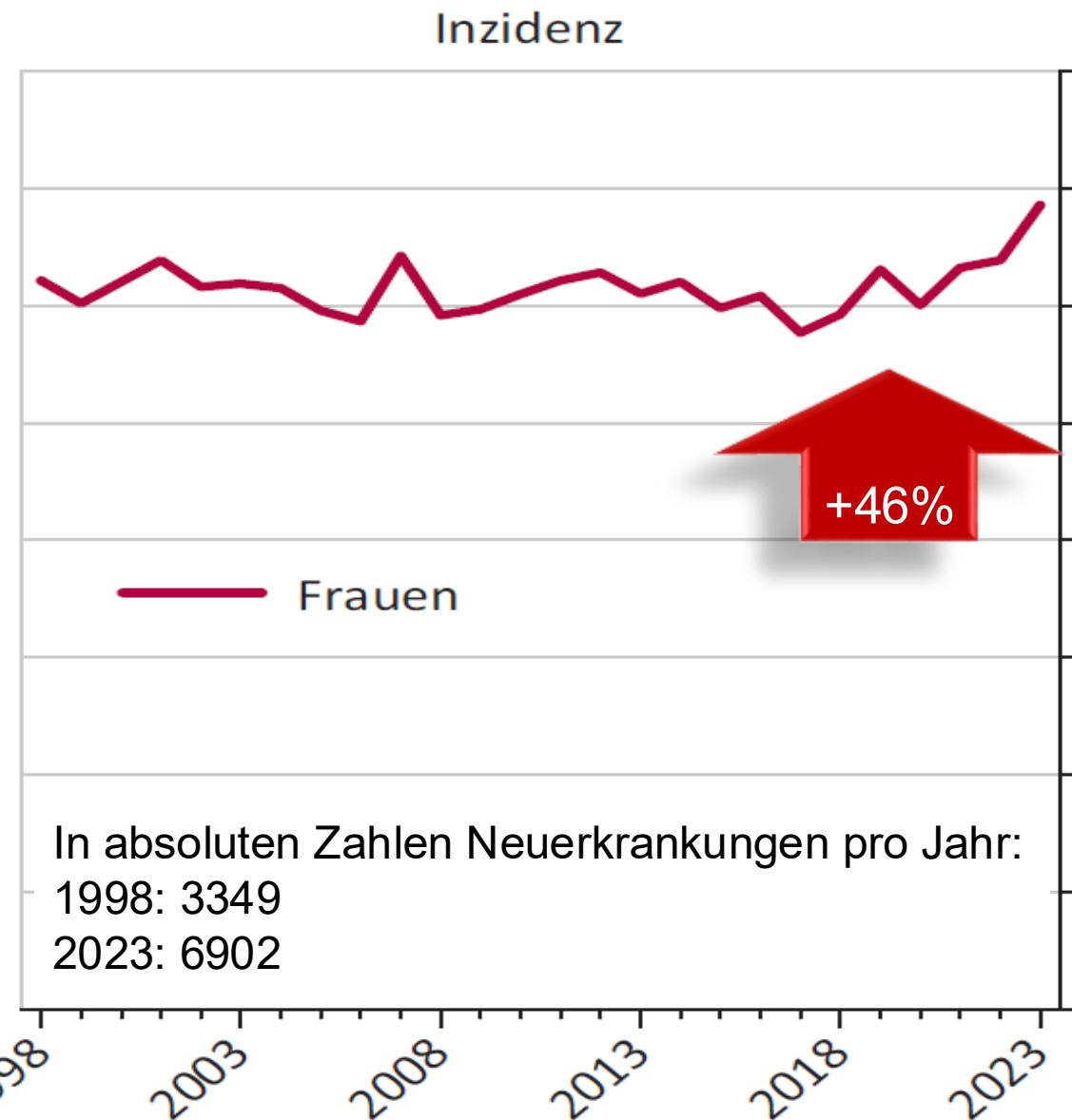


KREBS-STERBLICHKEIT BEI FRAUEN 2023 (Gesamt 9.532)

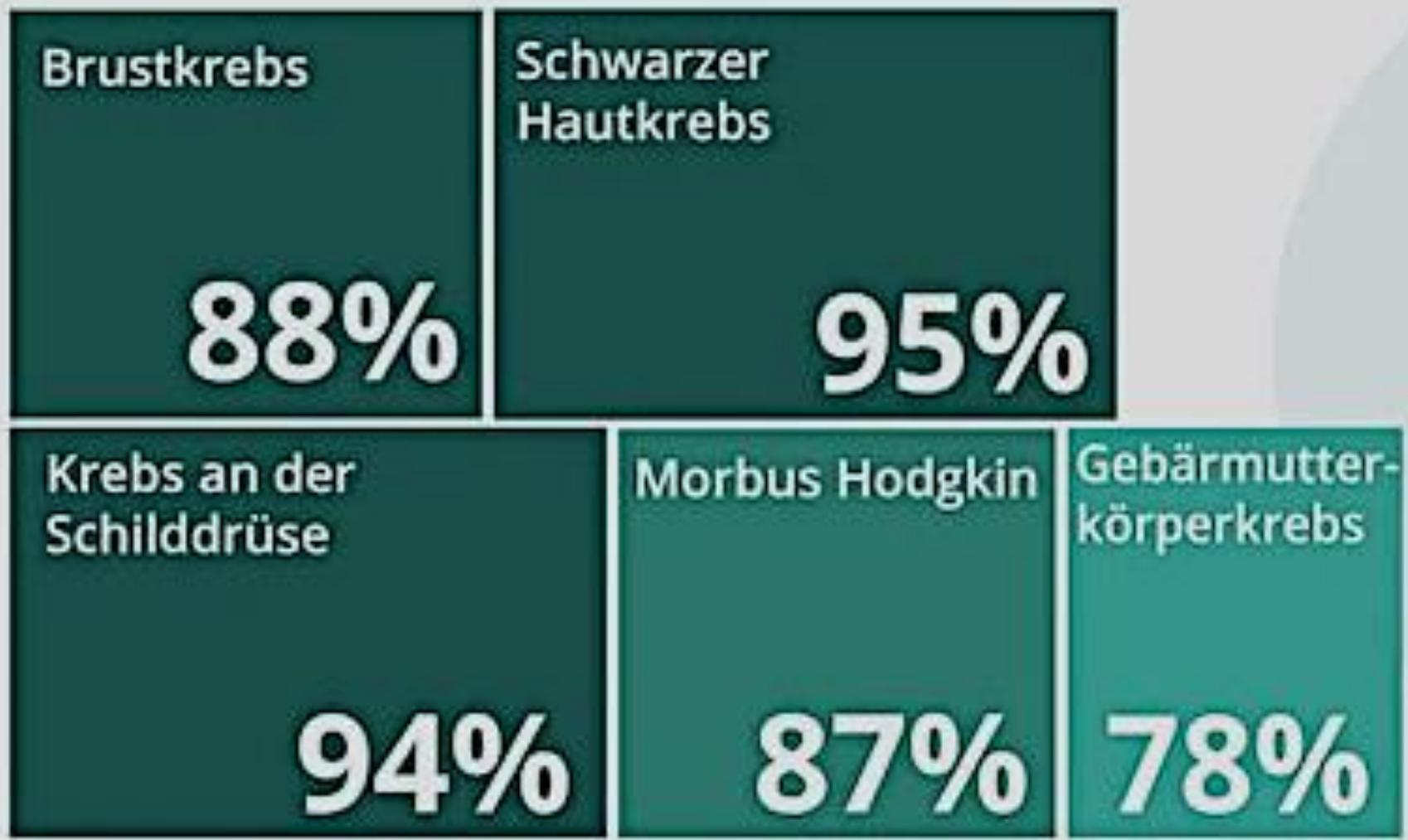
Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister, Stand 10.1.25



Entwicklung der Brustkrebshäufigkeit (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität)



Krebs: Überleben 5 Jahre nach Diagnose



Brustkrebs gestern...

- Hohe Sterblichkeit
- Mastektomie war die Standardtherapie
- Hormontherapie wurde eingeführt
(Tamoxifen)
- Über genetische Faktoren wurde spekuliert
- Prävention und Screening schien unmöglich

a Genetische Prädisposition

Genmutationen mit hoher Penetranz

BRCA1 (HR, 7.62 [95% CI, 5.33-11.27])

BRCA2 (HR, 5.23 [95% CI, 4.09-6.77])

Gen-Polymorphismen

GSTM1 (HR, 1.10 [95% CI, 1.05-1.15])

NQO2 (HR, 1.41 [95% CI, 1.15-1.75])

b

Hormonelle Faktoren

Kinderlosigkeit

(HR, 1.32 [95% CI, 1.06-1.63])

Kein Stillen

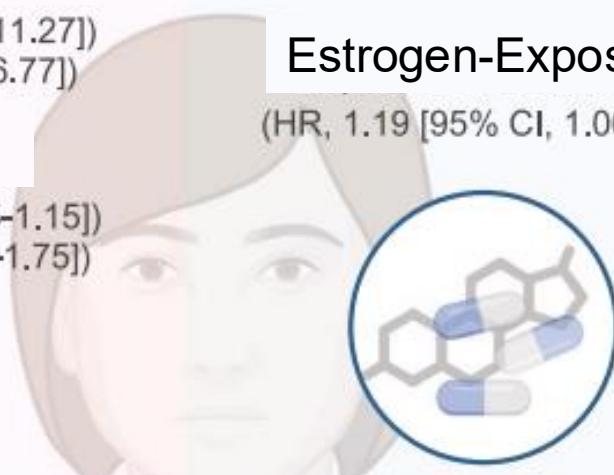
(HR, 1.44 [95% CI, 1.29-1.59])

Späte Menopause

(HR, 1.03 [95% CI, 1.02-1.03])

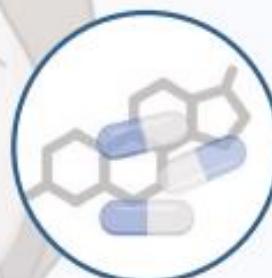
Frühe Menarche

(HR, 1.05 [95% CI, 1.04-1.05])



Estrogen-Exposition

(HR, 1.19 [95% CI, 1.06-1.35])



c

Lifestyle Faktoren

Strahlungs-Exposition

(HR, 1.54 [95% CI, 1.10-2.10])



Rauchen und Alkohol

(HR, 1.13 [95% CI, 1.06-1.21])



Hohes Körpergewicht

(HR, 1.44 [95% CI, 1.33-1.56])



Sportliche Inaktivität

(HR, 1.16 [95% CI, 1.11-1.21])



High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie

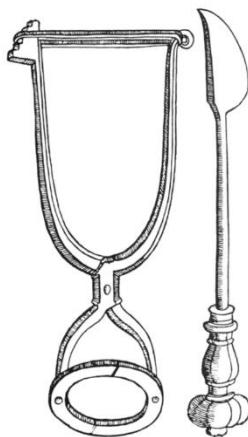
High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie

Es war einmal.....



3.000 v.Chr.



1560 n.Chr.



1804 n.Chr.



1844 n.Chr.



1894 n.Chr.

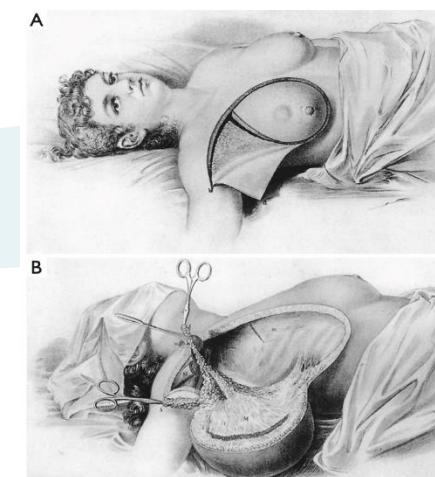
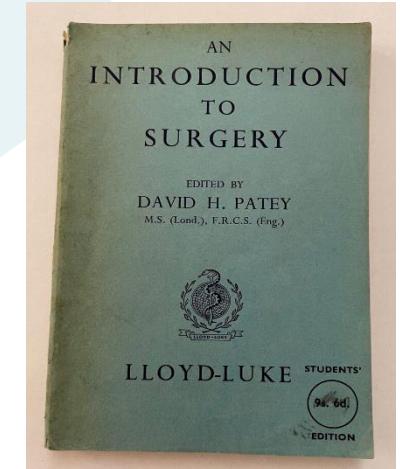


Figure 5 Illustrations from William S. Halsted depicting the radical mastectomy technique. (A) Halsted mastectomy skin incision with triangular flap of fat; (B) mastectomy specimen prior to final amputation (21).



1948 n.Chr.



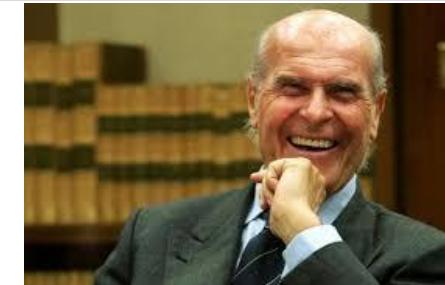
2025

Die absolute chirurgische Sternstunde....1970



COMPARING RADICAL MASTECTOMY WITH QUADRANTECTOMY, AXILLARY DISSECTION, AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SMALL CANCERS OF THE BREAST

UMBERTO VERONESI, M.D., ROBERTO SACCOZZI, M.D., MARCELLA DEL VECCHIO, PH.D., ALBERTO BANFI, M.D.,
CLAUDIO CLEMENTE, M.D., MARIO DE LENA, M.D., GIUSEPPE GALLUS, PH.D., MARCO GRECO, M.D.,
ALBERTO LUINI, M.D., ETTORE MARUBINI, PH.D., GIUSEPPE MUSCOLINO, M.D., FRANCO RILKE, M.D.,
BRUNO SALVADORI, M.D., ANNAMARIA ZECCHINI, AND ROBERTO ZUCALI, M.D.



OS

DFS

DFS je nach Nodalstatus

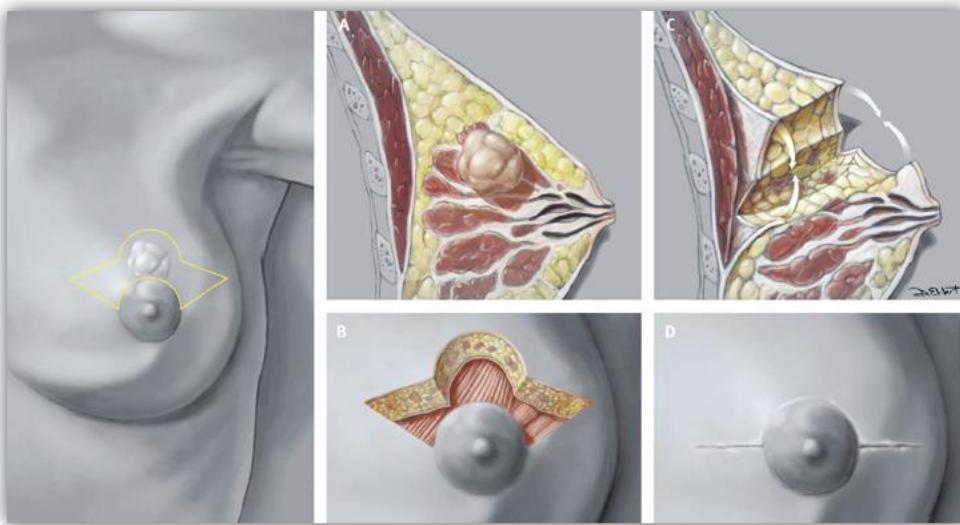
Überleben und Rückfallrate bei
Brusterhaltung und Mastektomie
vergleichbar



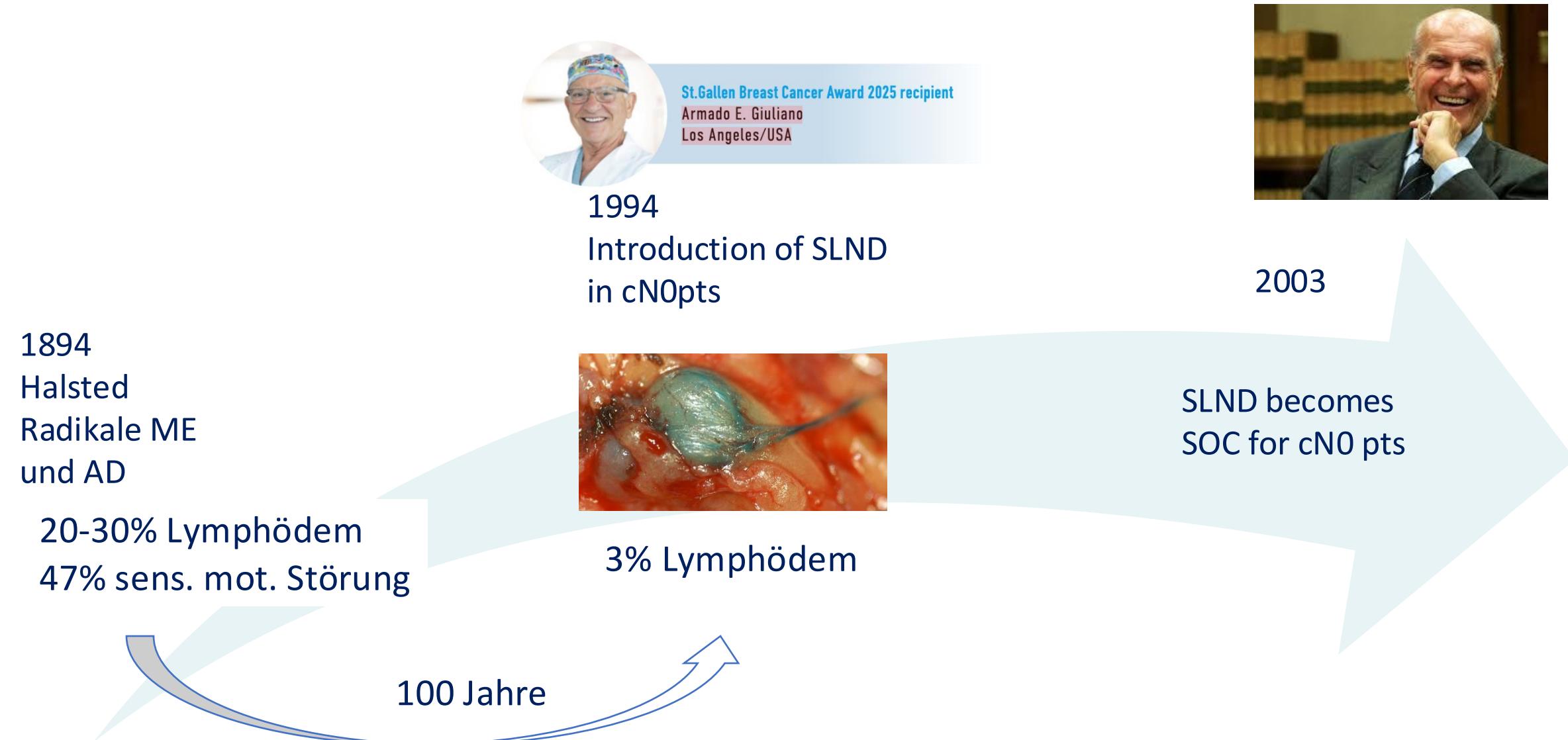
Brusterhalt ≠ Brusterhalt



- 30% nach BET Brustdeformität
- Deformität bei ungünstiger Tumorlokalisation
- Wenn mind. 20% des Brustvolumens entfernt werden



Die letzten 25 Jahre Axilachirurgie



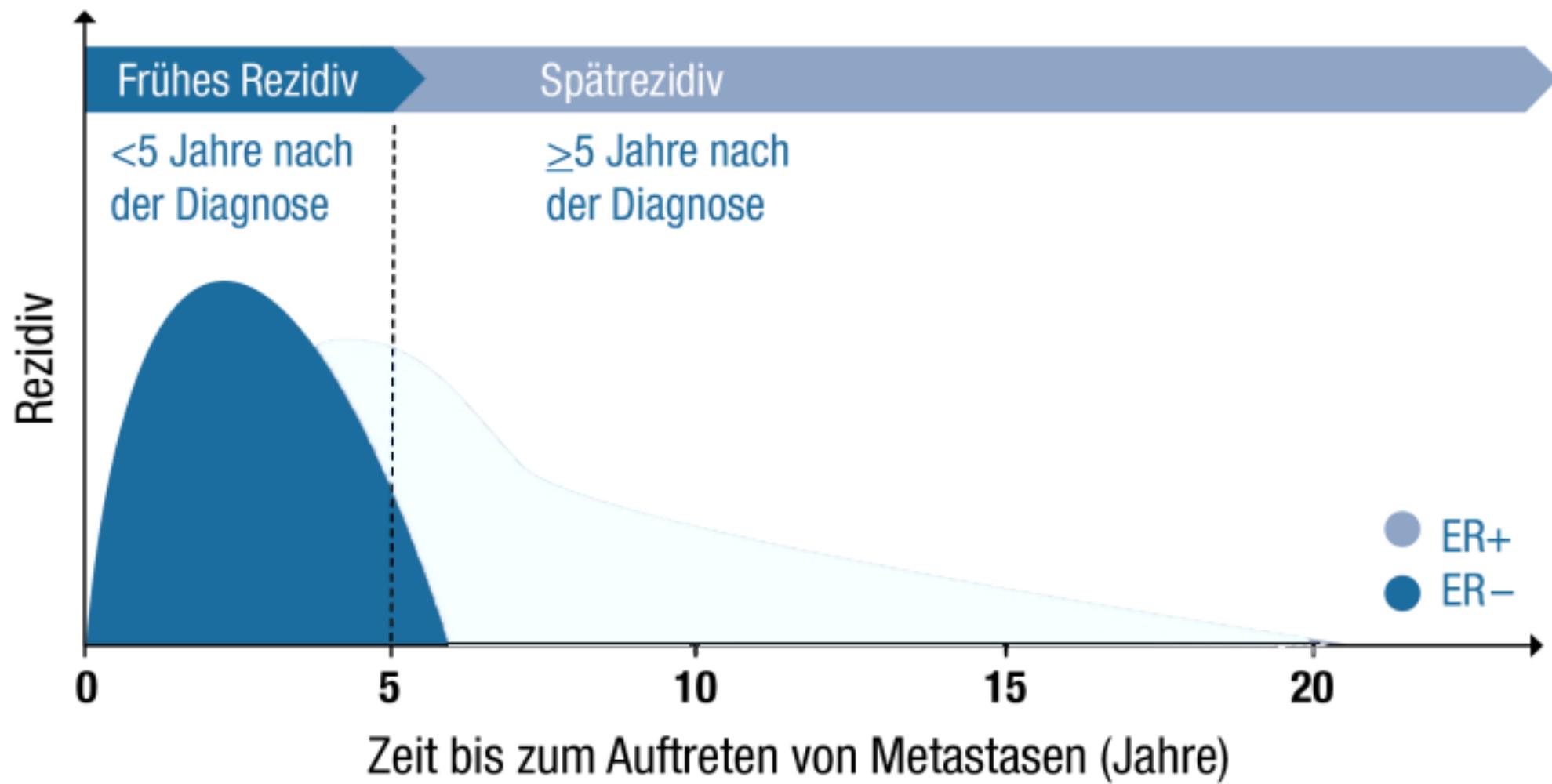
Data from GLOBOCAN 2020 estimates of cancer incidence and mortality produced by the International Agency for Research in Cancer. Data from the study population from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registries Research Database from 2004-2011. References: 1. Sung H, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249; 2. Iqbal J, et al. JAMA. 2015; 313:165-173. 77:1836-1846.

Die letzten 25 Jahre Axillachirurgie

- Sentinel ohne axilläre Ausräumung auch bei befallenen Lymphknoten
- Neue Markierungstechniken
- Sentinel nach Neoadjuvanter Chemotherapie
- Laufende Studien: können wir auf die Lymphknotenbeurteilung überhaupt verzichten?

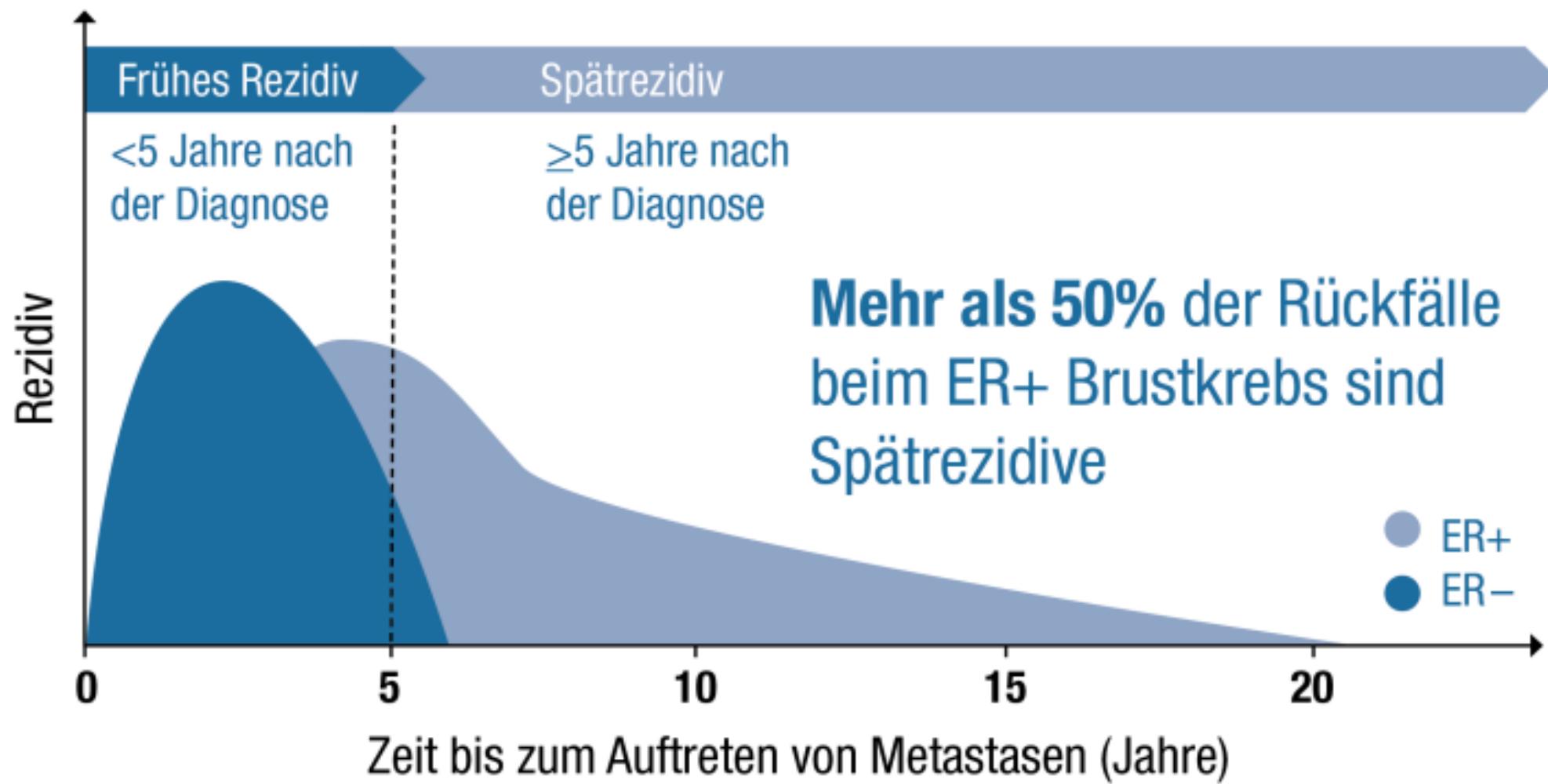
High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie



Die gestrichelte Linie zeigt die Schwelle zwischen einem frühen oder späten Rezidiv an.

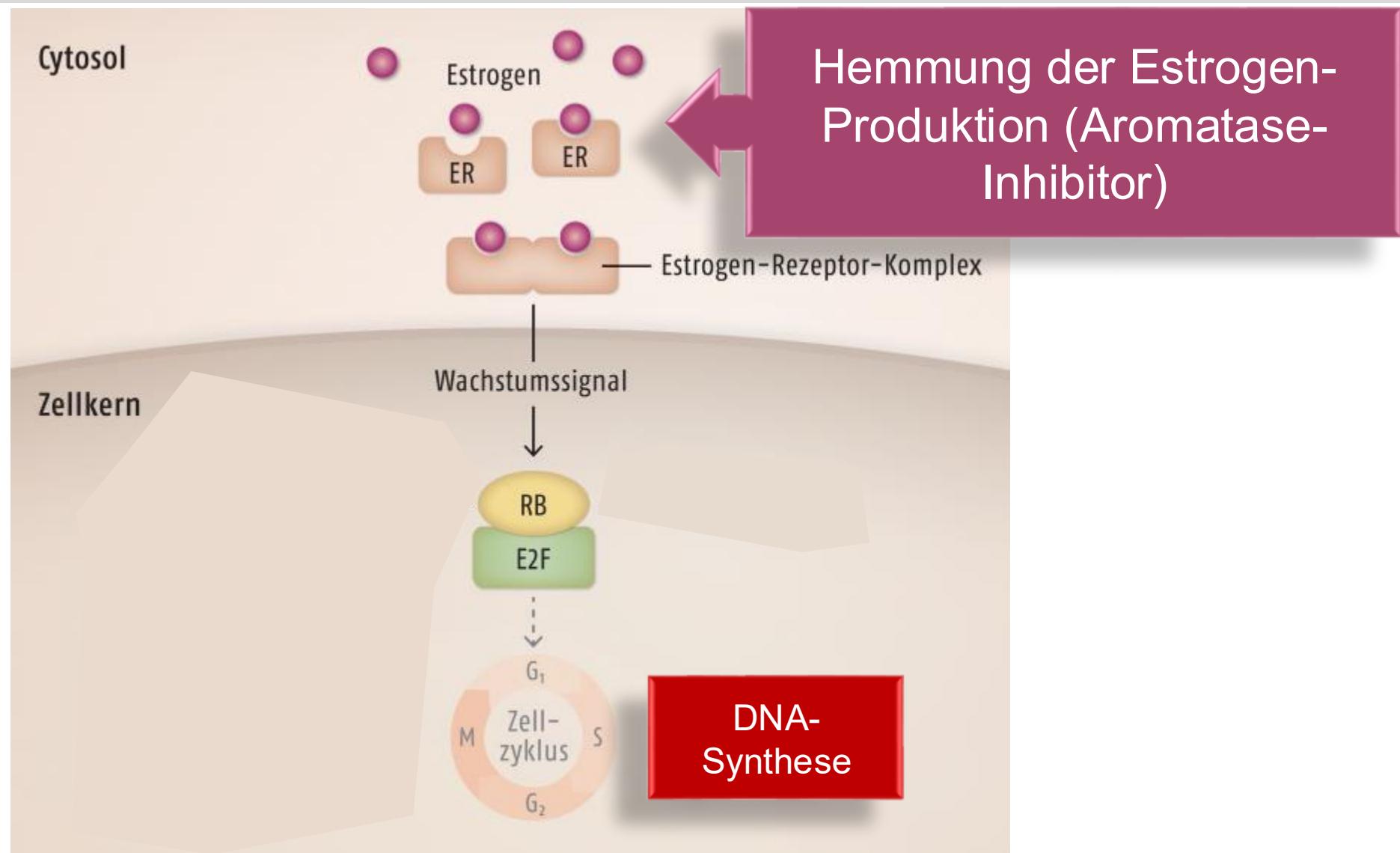
Abb. adaptiert nach Gomis RR et al. Mol Oncol. 2017



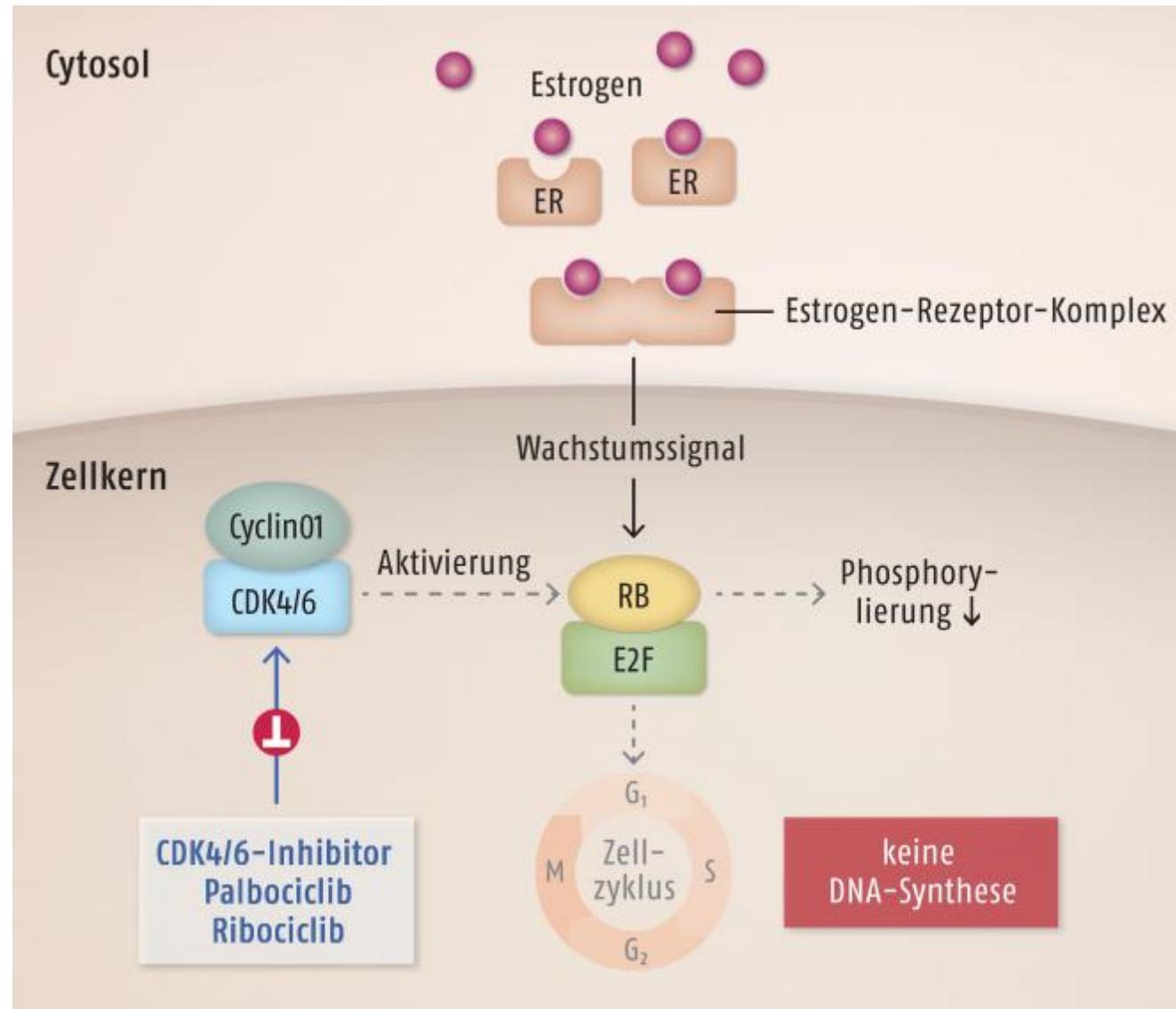
Die gestrichelte Linie zeigt die Schwelle zwischen einem frühen oder späten Rezidiv an.

Abb. adaptiert nach Gomis RR et al. Mol Oncol. 2017

CDK 4/6 Hemmer bei der Hormontherapie von Brustkrebs

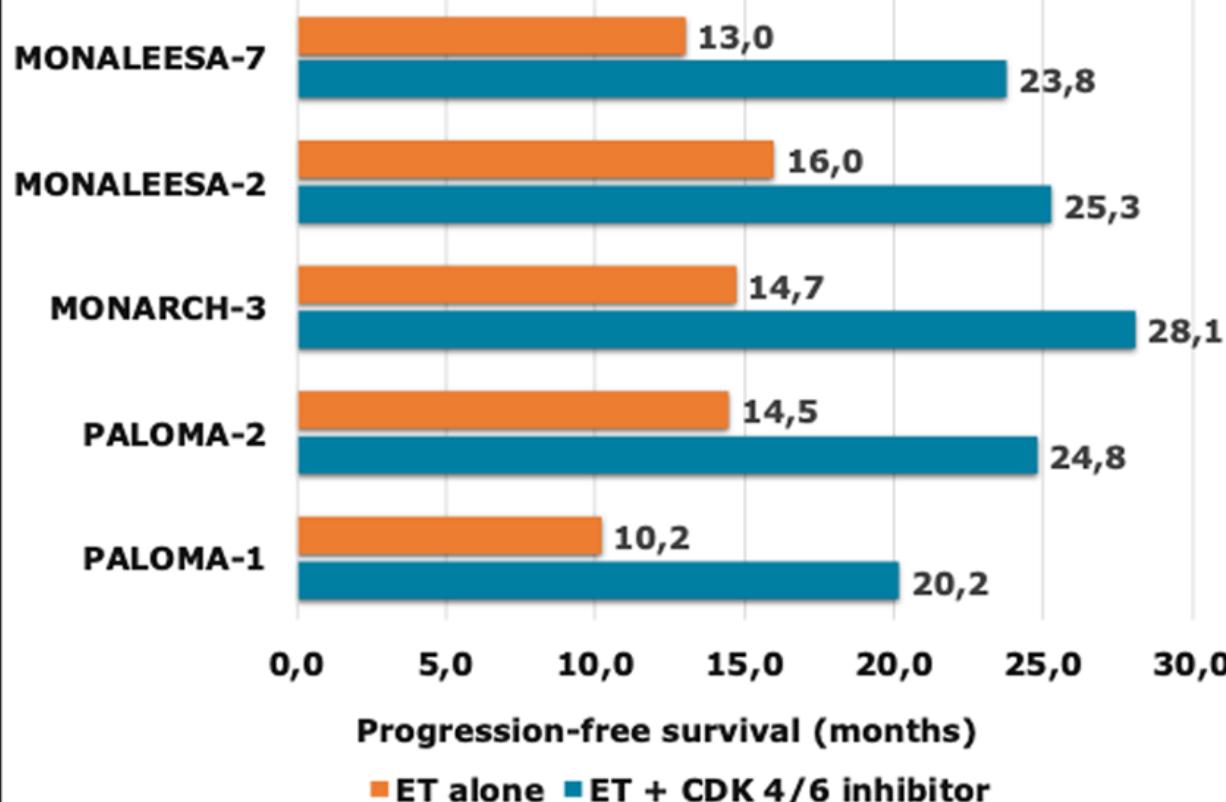


CDK 4/6 Hemmer bei der Hormontherapie von Brustkrebs

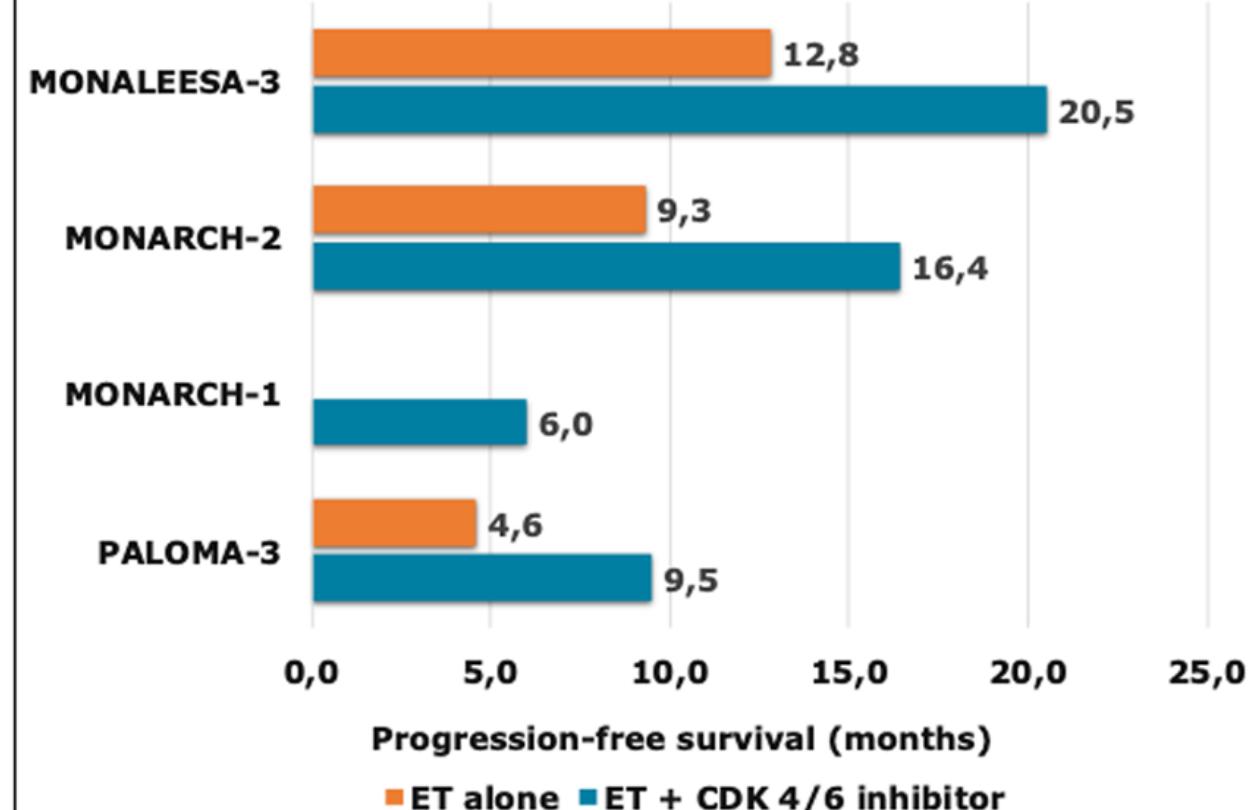


Kombination von CDK 4/6 Inhibitoren mit Hormontherapie

Hormontherapie-sensitive ER+ metastasierte Tumoren



Hormontherapie-resistente ER+ metastasierte Tumoren



Kombination von CDK 4/6 Inhibitoren mit Hormontherapie

Metastasierter Brustkrebs:

- Bei fortgeschrittenem, HR+/HER2-negativem Brustkrebs werden CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer Hormontherapie (z. B. Aromatasehemmern oder Fulvestrant) eingesetzt.
- Sie können bei der Erstlinientherapie infrage kommen, insbesondere wenn die Erkrankung schnell fortschreitet oder Organe betroffen sind.
- Sie können eine Alternative zur Chemotherapie darstellen.

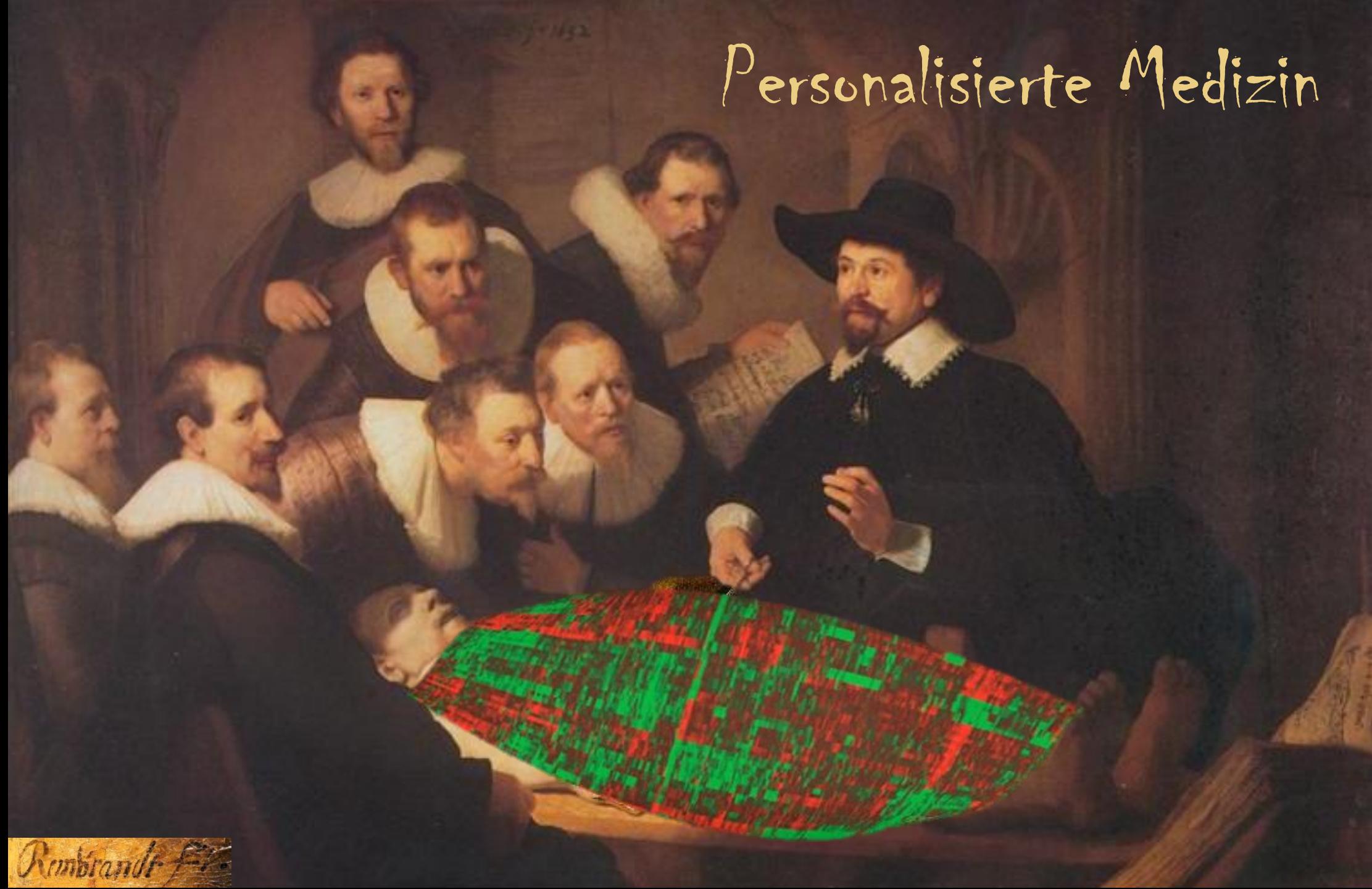
Früher Brustkrebs (adjuvante Therapie):

- CDK4/6-Inhibitoren können zusätzlich zur adjuvanten Antihormontherapie bei Patientinnen mit hormonsensiblem Brustkrebs, Lymphknotenbefall und einem hohen Rückfallrisiko eingesetzt werden.

High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

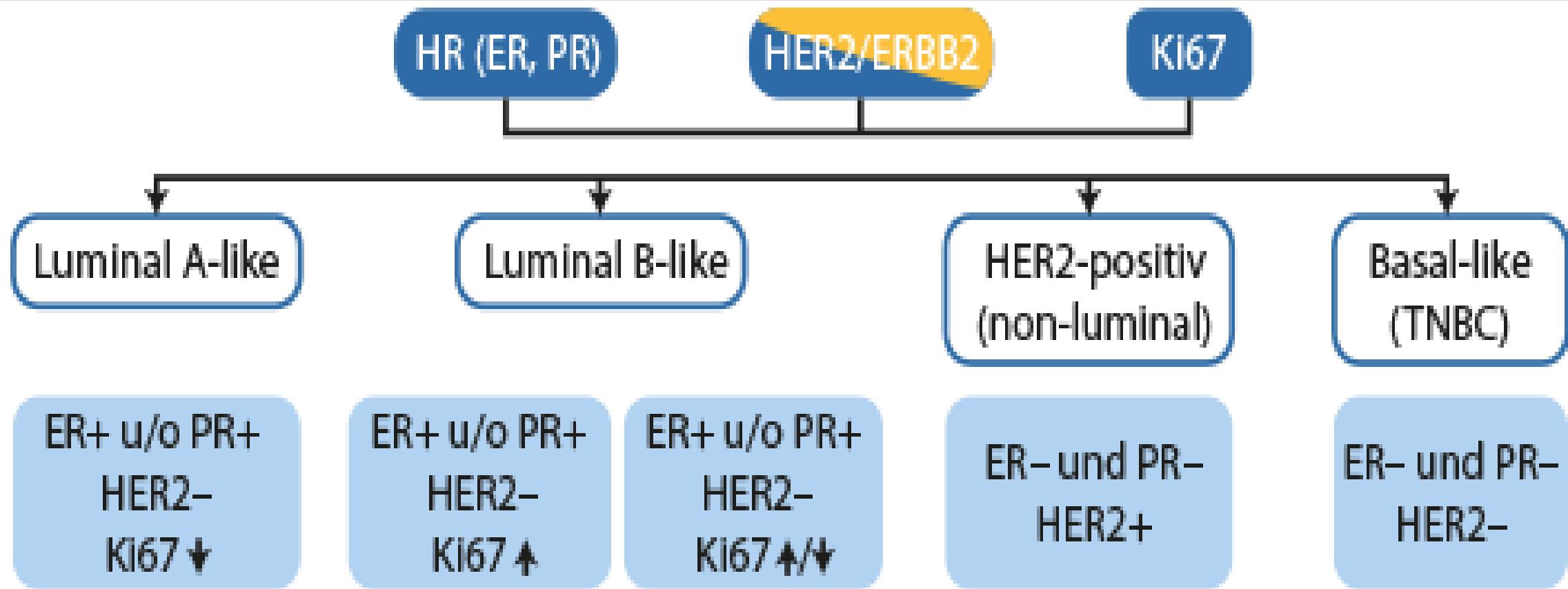
1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie

Personalisierte Medizin



Rembrandt f. 1632

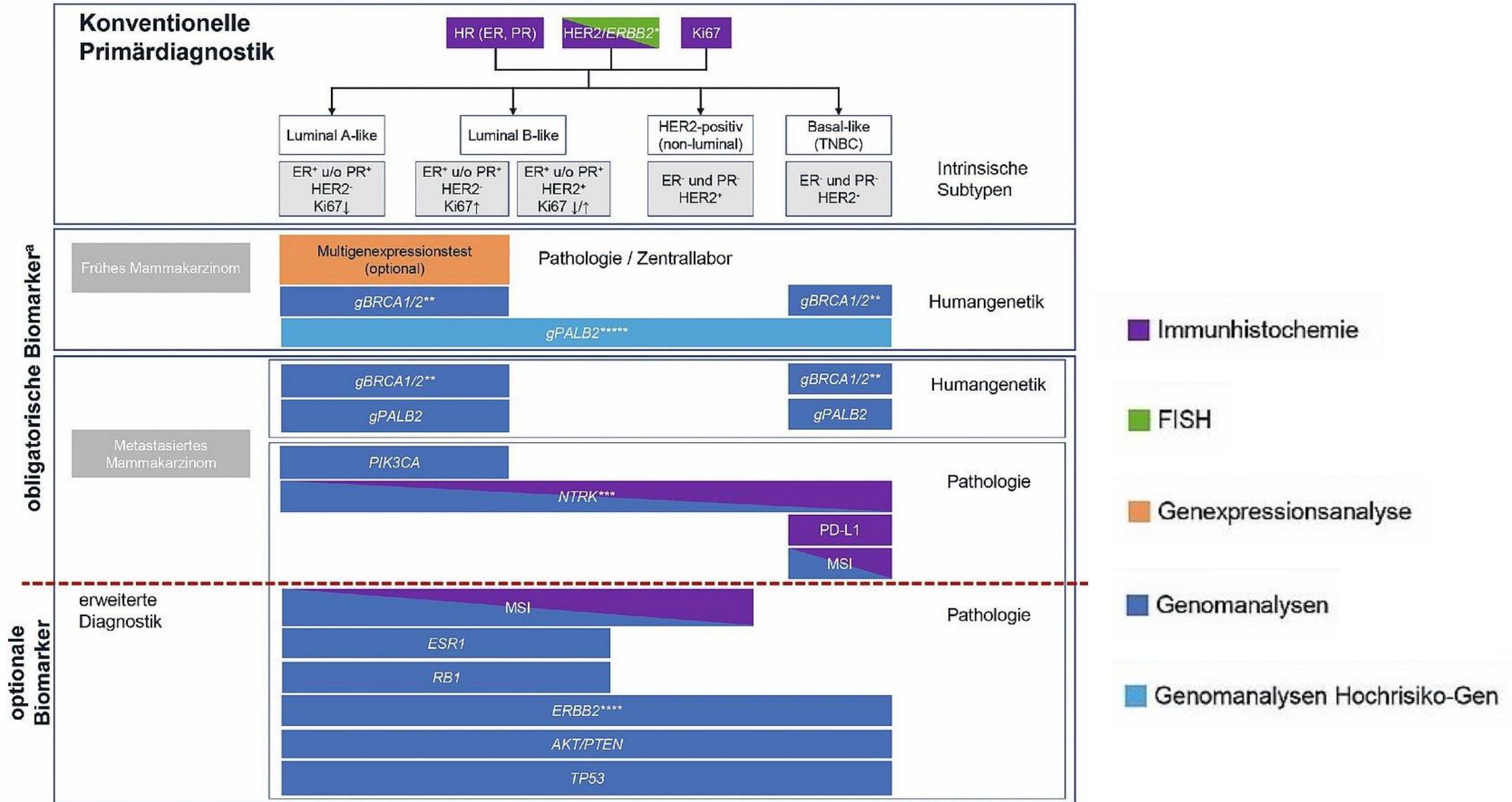
Intrinsische Subtypen Brustkrebs



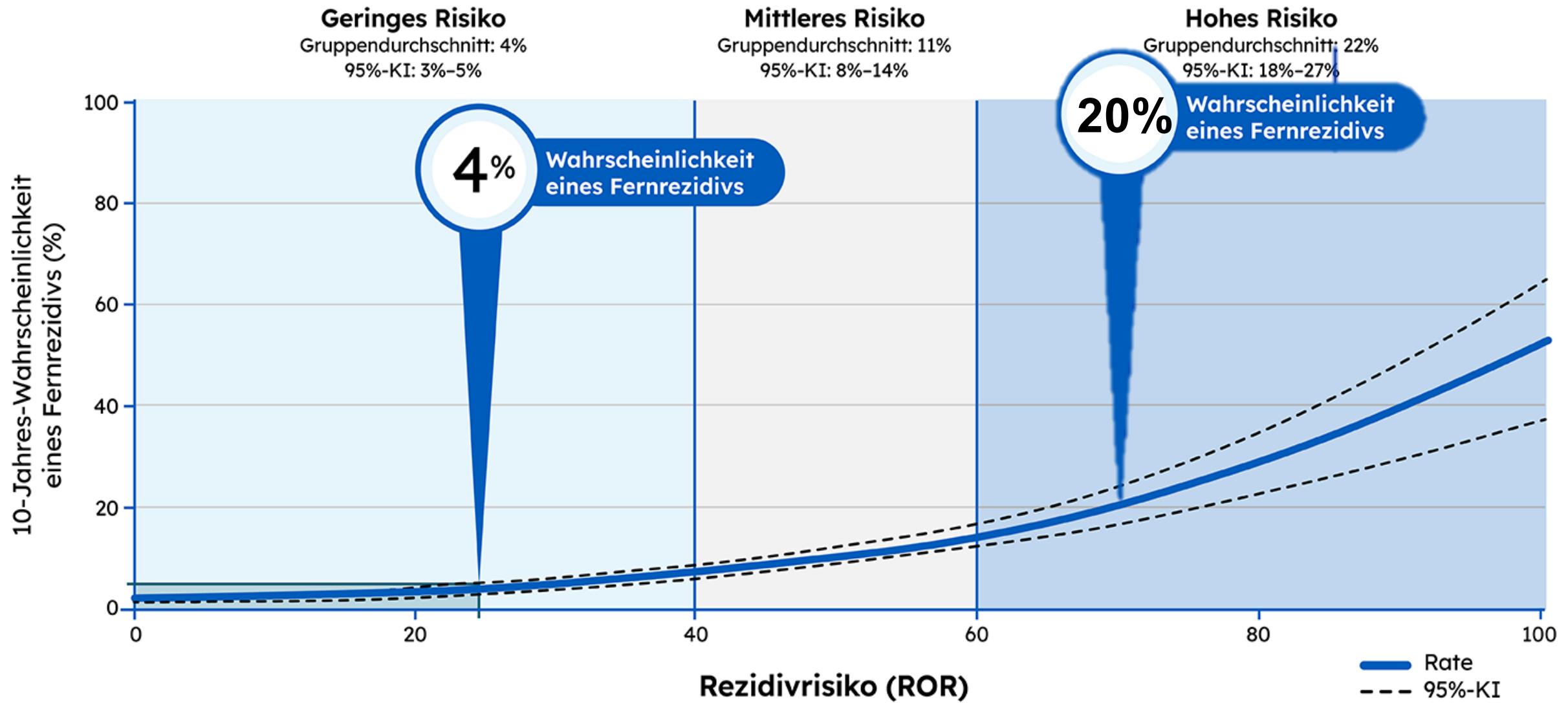
ISH

Immunhistochemie

Intrinsische Subtypen Brustkrebs

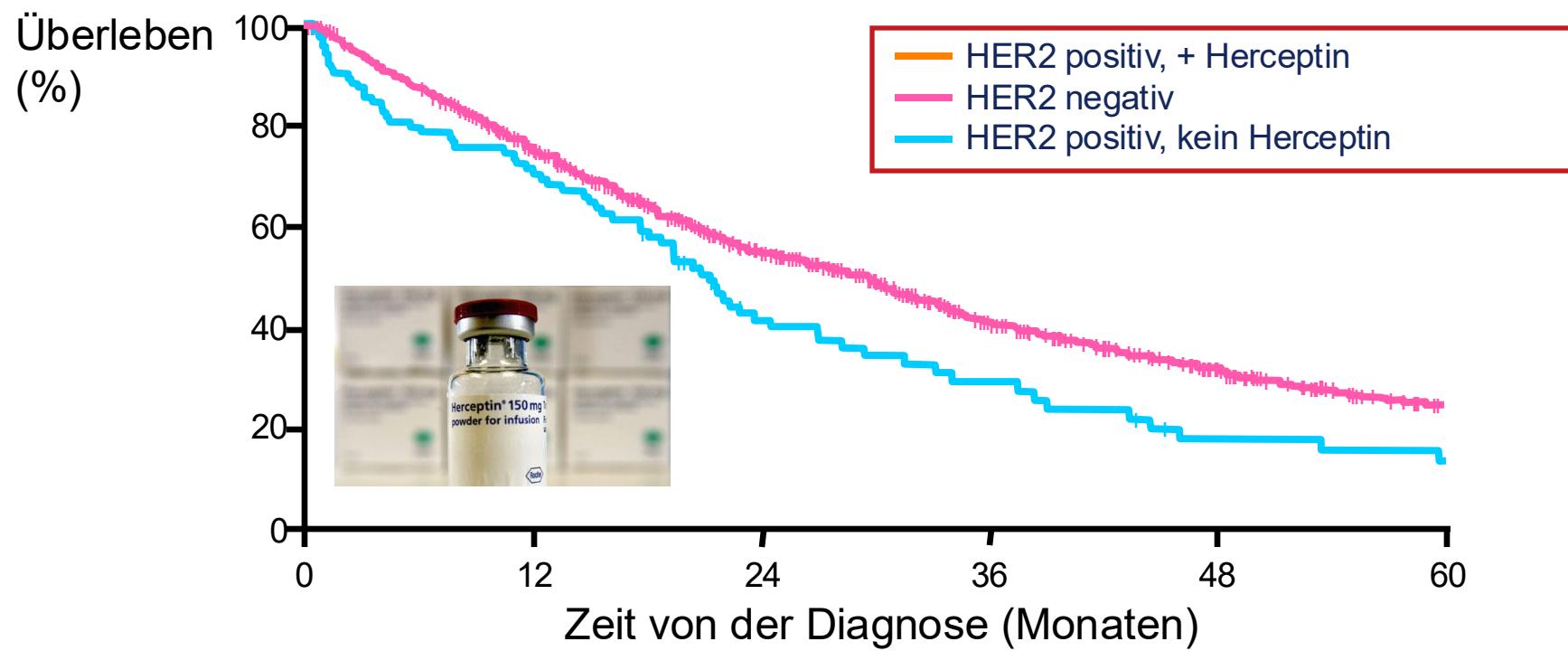


Genexpressions-Profiling: Personalisierte Gensignatur zur Anpassung Ihrer Behandlungsentscheidung



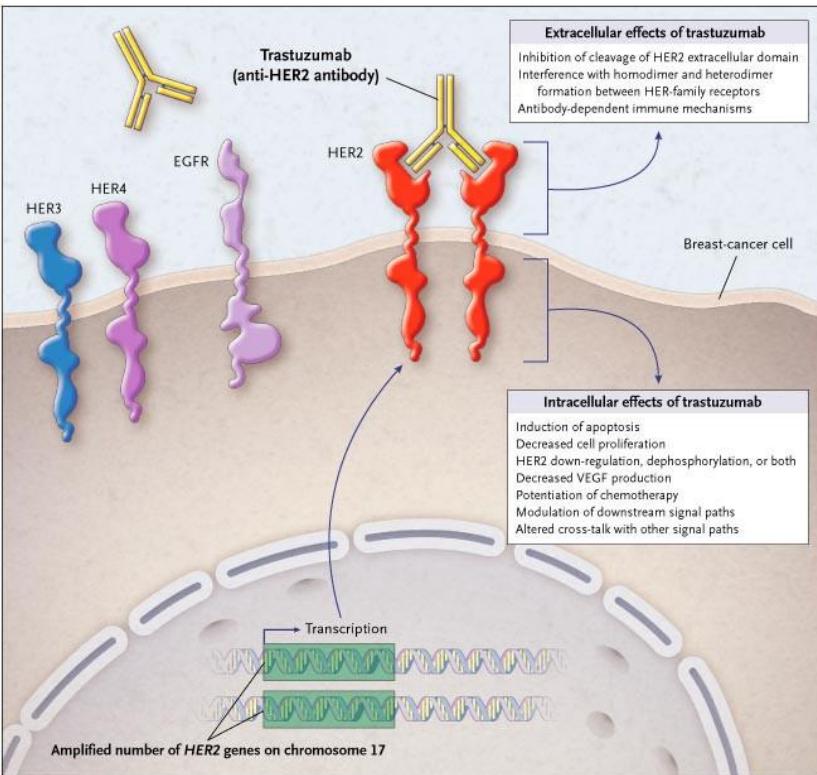
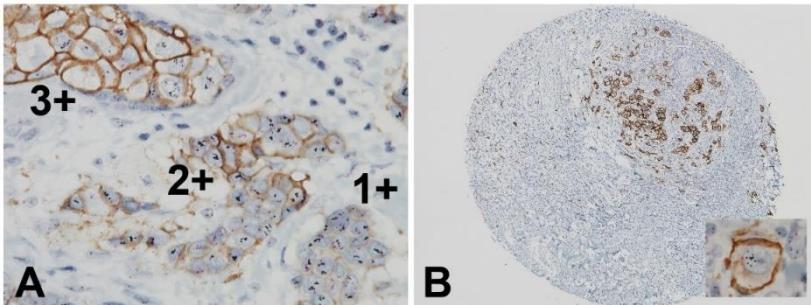
HER2-positiver Brustkrebs

- HER-2 positiver Brustkrebs mit sehr schlechter Prognose (15-20% aller Patientinnen)

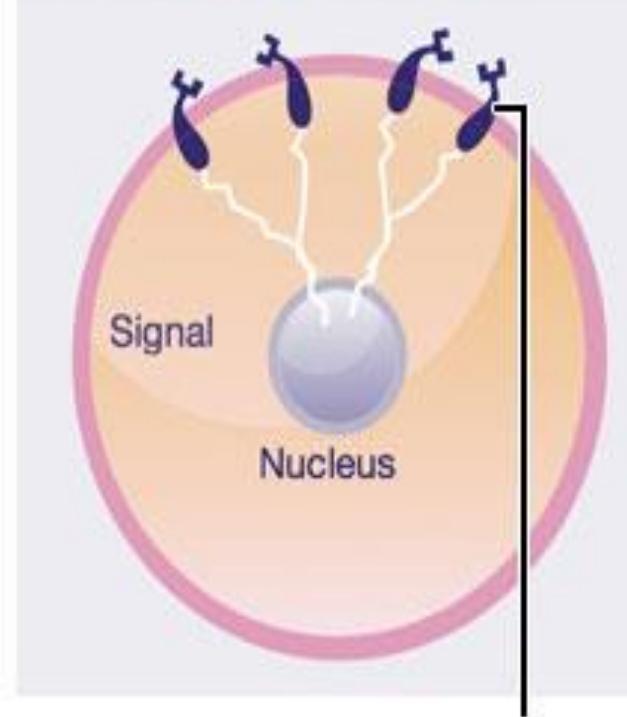


HER2, human epidermal growth factor receptor 2

HER2-positiver Brustkrebs

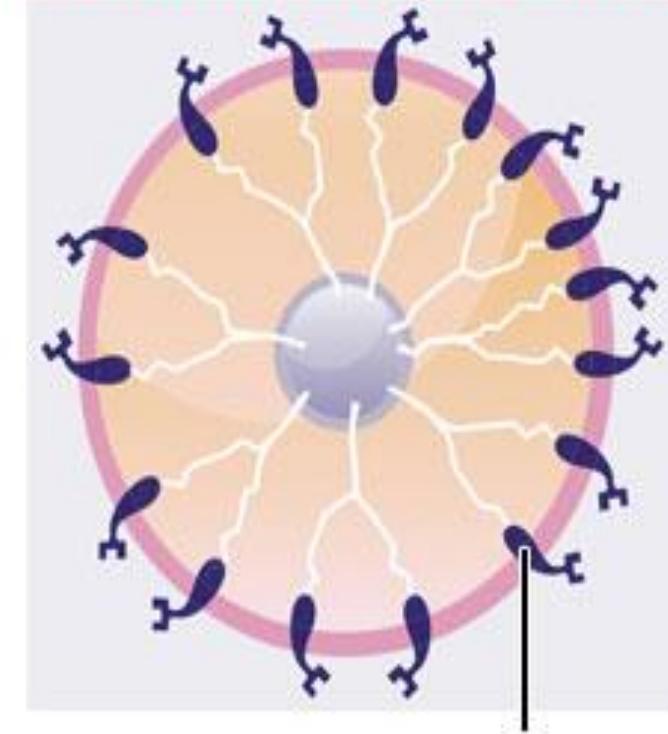


Normal breast cancer cell

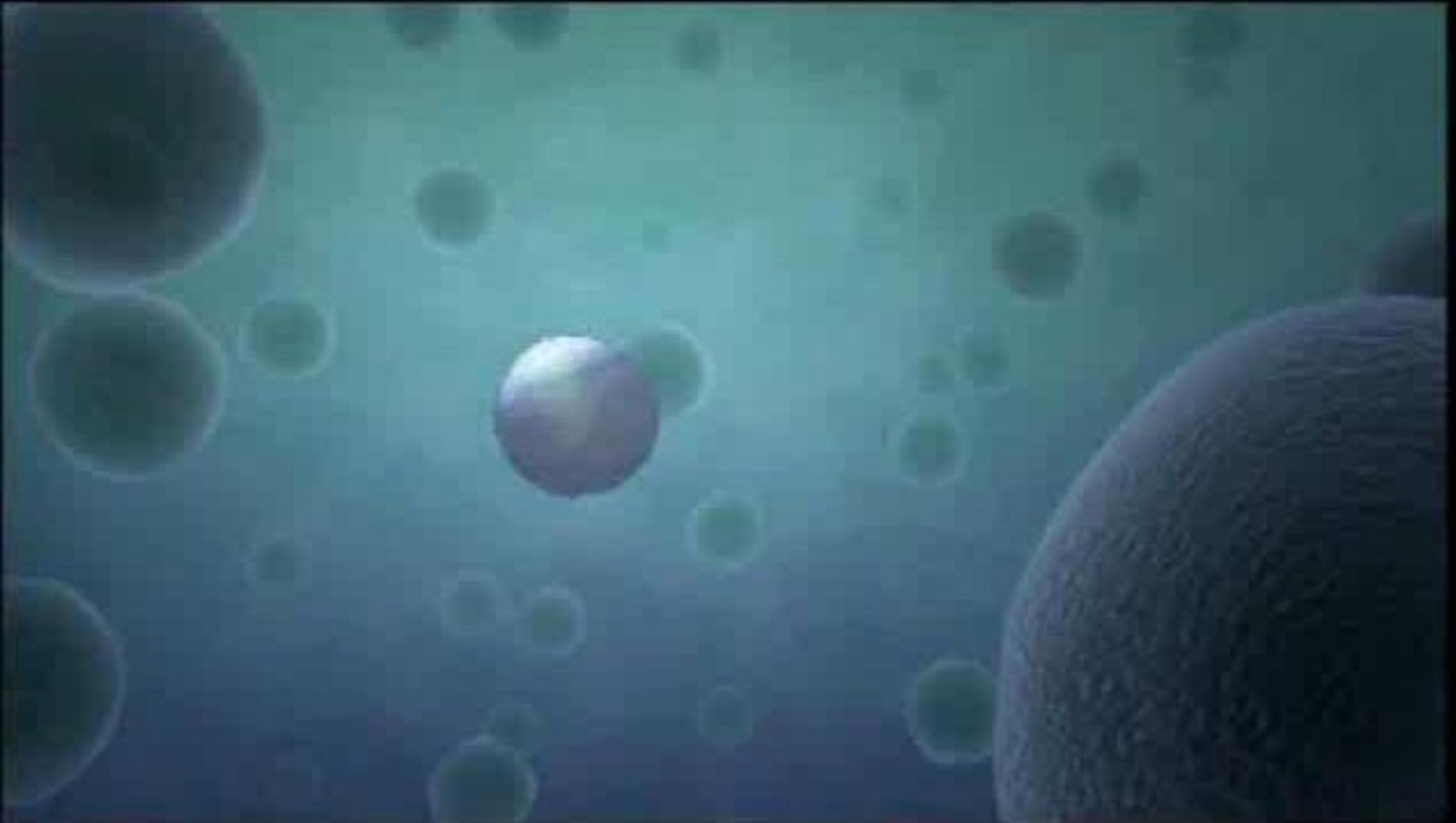


Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.¹

Abnormal HER2+ breast cancer cell

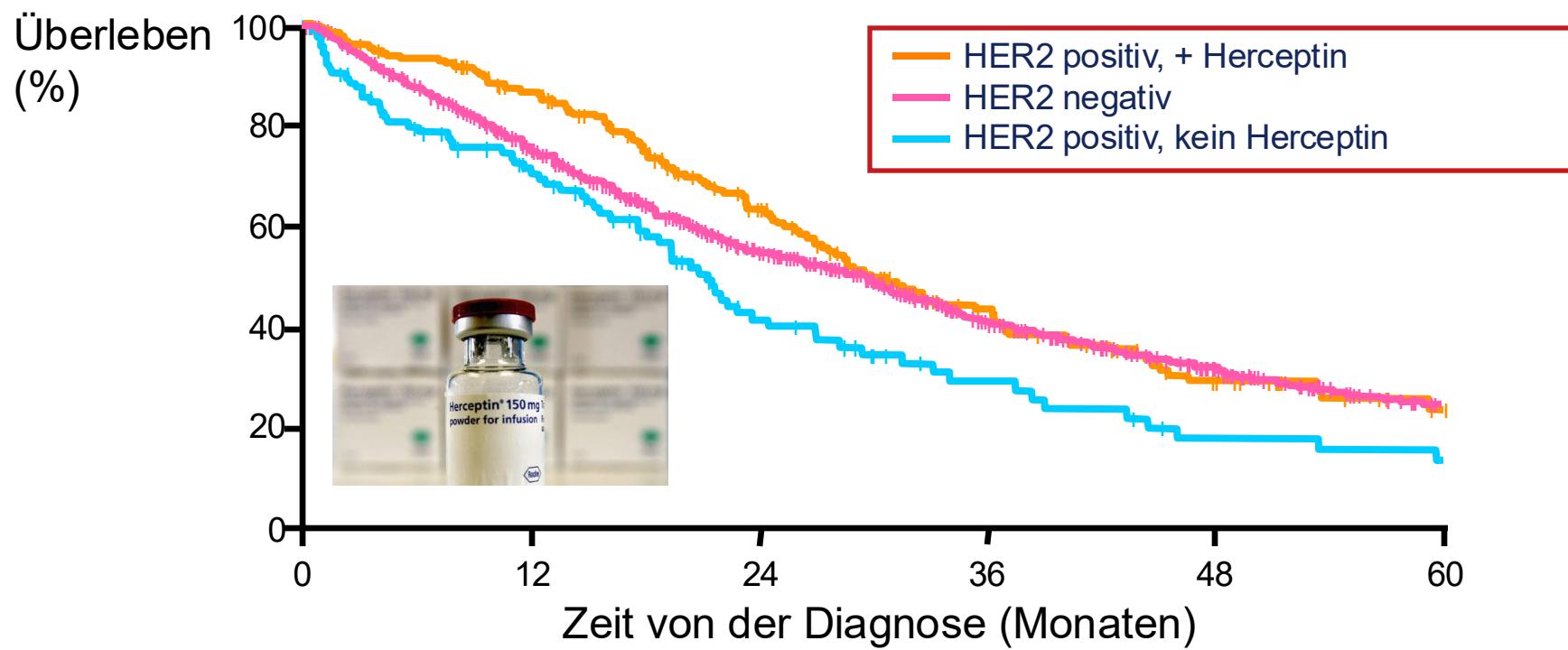


Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.¹



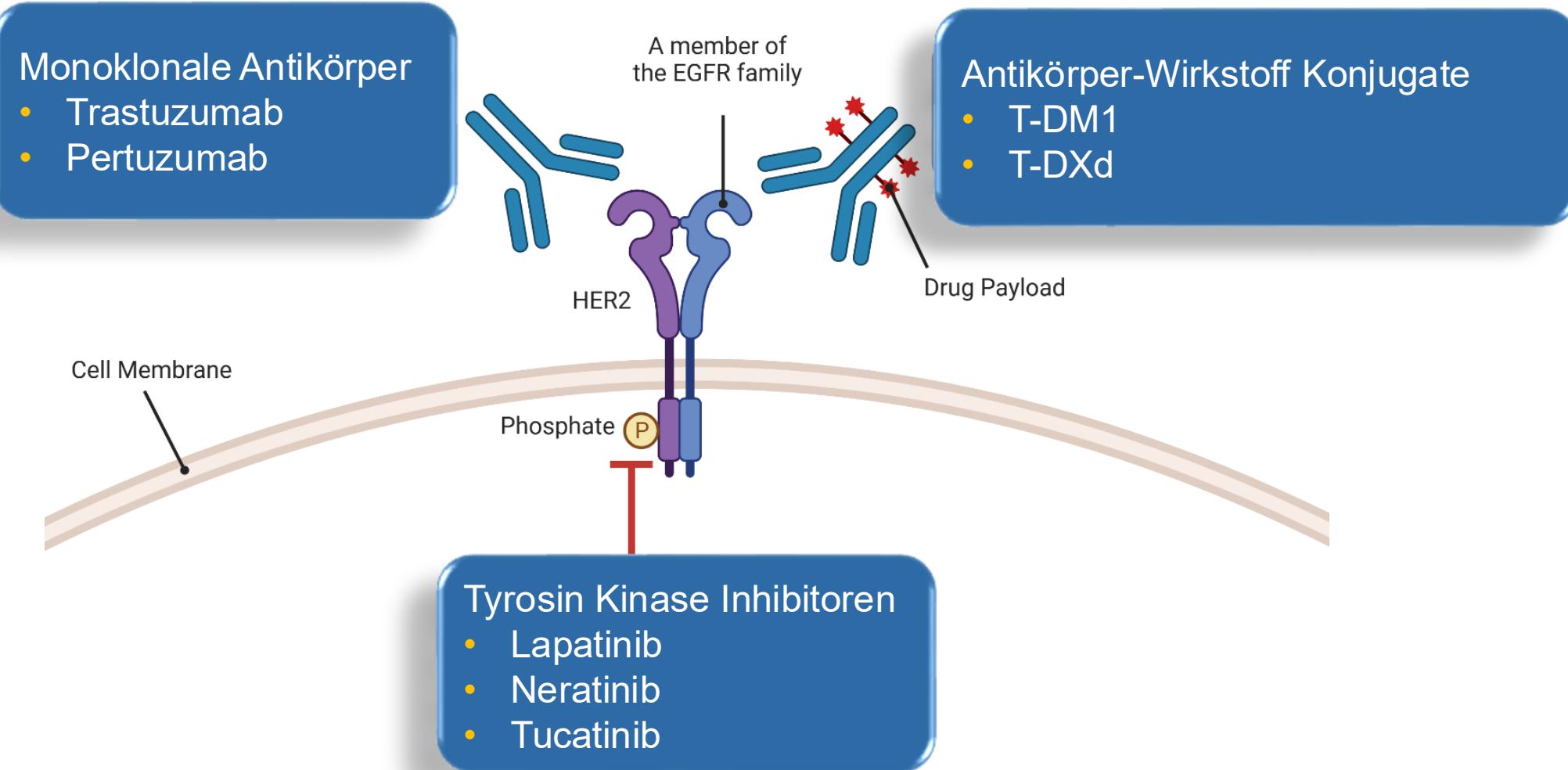
HER2-positiver Brustkrebs

- HER-2 positiver Brustkrebs mit sehr schlechter Prognose (15-20% aller Patientinnen)
- ABER
- Zielgerichtet behandelbar

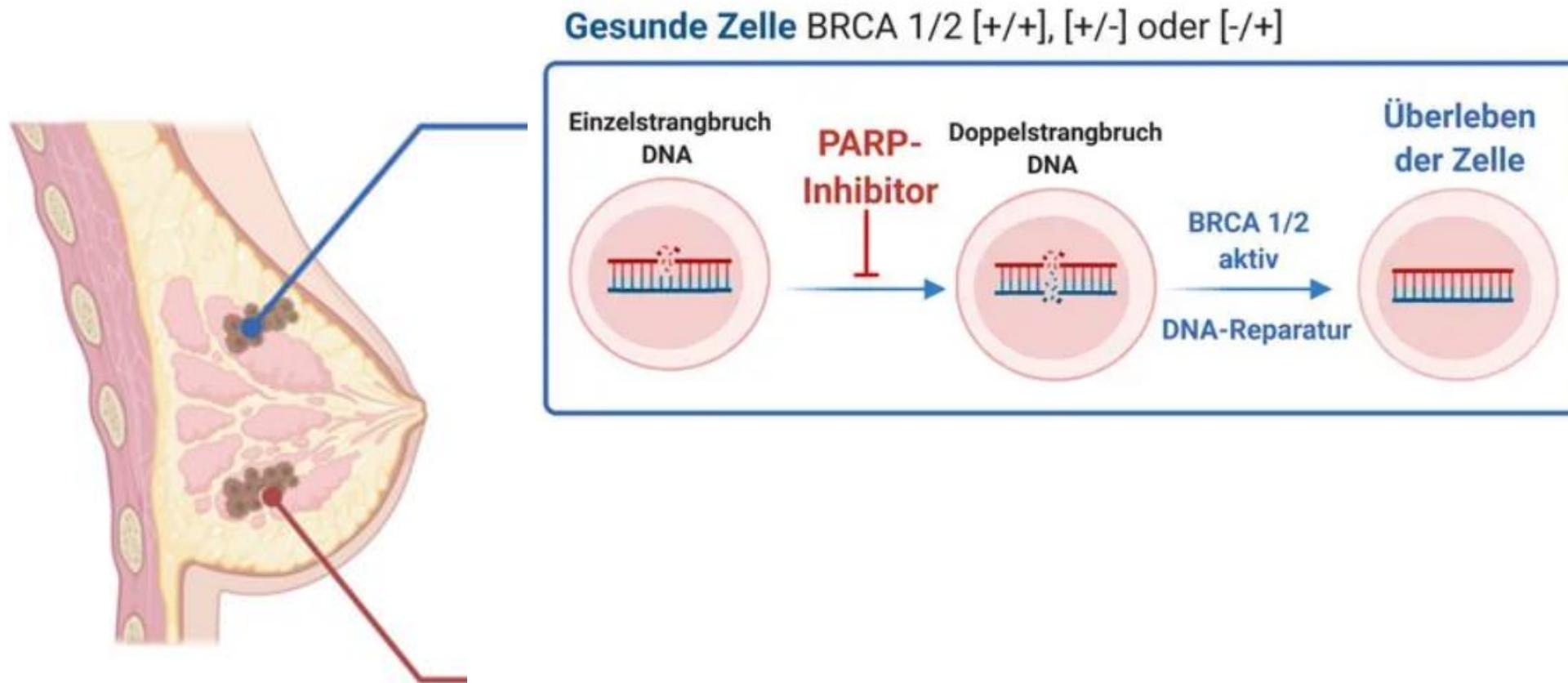


HER2, human epidermal growth factor receptor 2

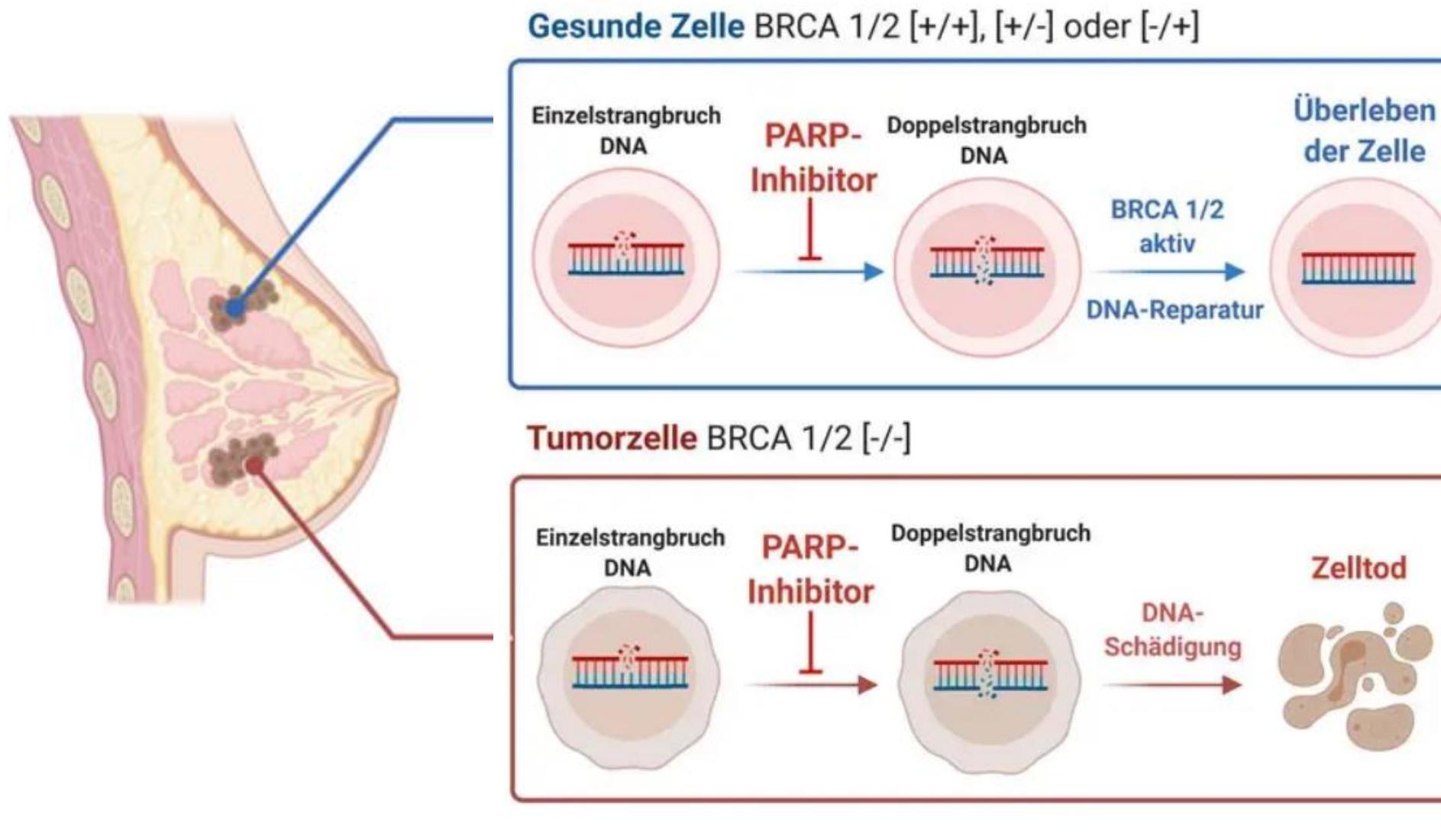
Behandlung des HER2 Positiven Mammakarzinoms



PARP-Inhibitoren

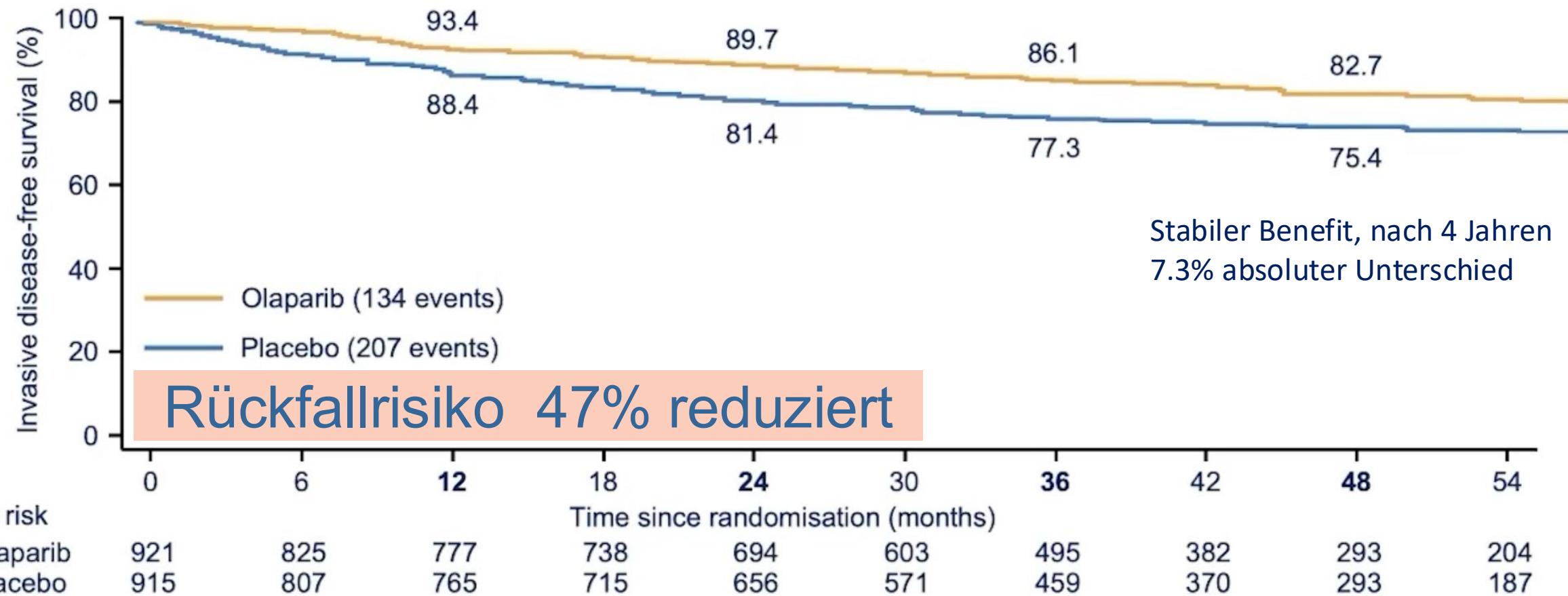


PARP-Inhibitoren



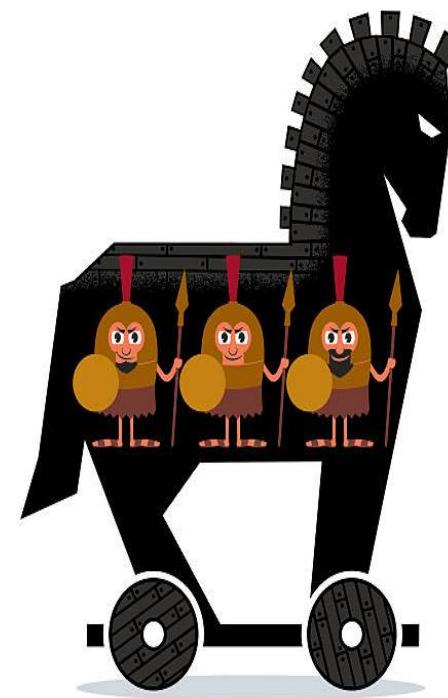
Analyse Überleben ohne Rückfall

- Konstanter Vorteil in der IDFS Analyse bestätigt sich auch mit verlängertem Follow Up

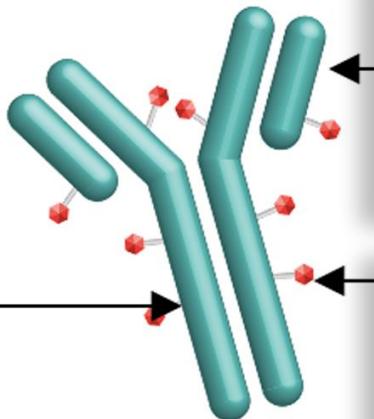


High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie



Linker:
Verbindung Antikörper mit
Zytostatikum

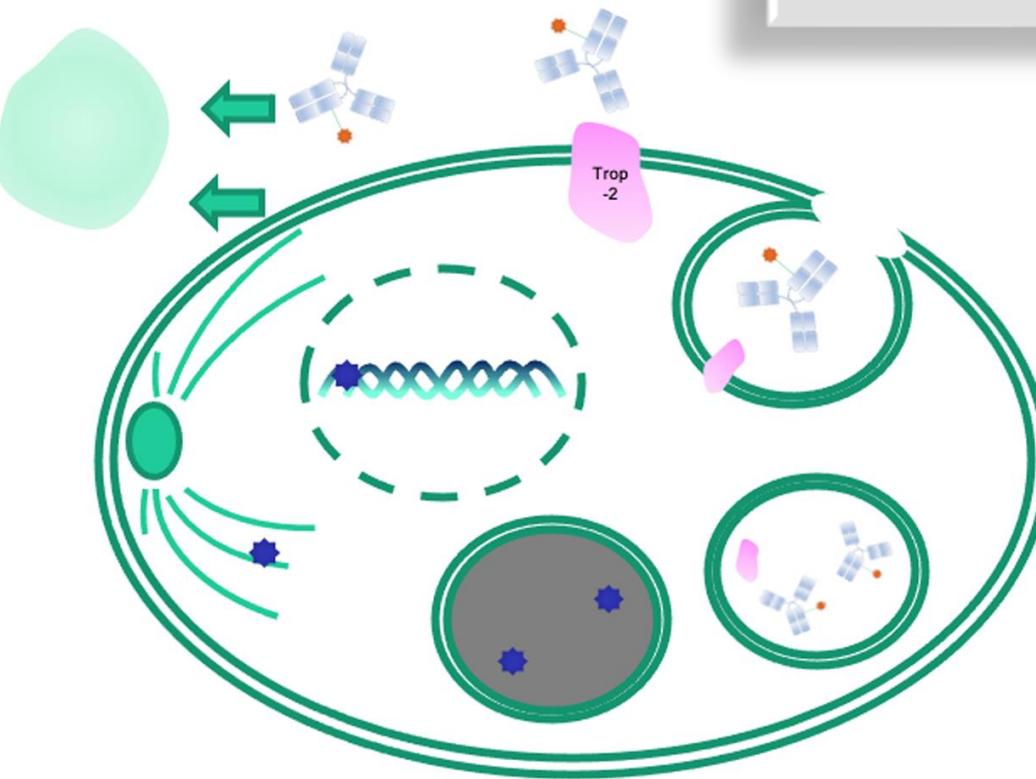


Antikörper gegen Trop-2:

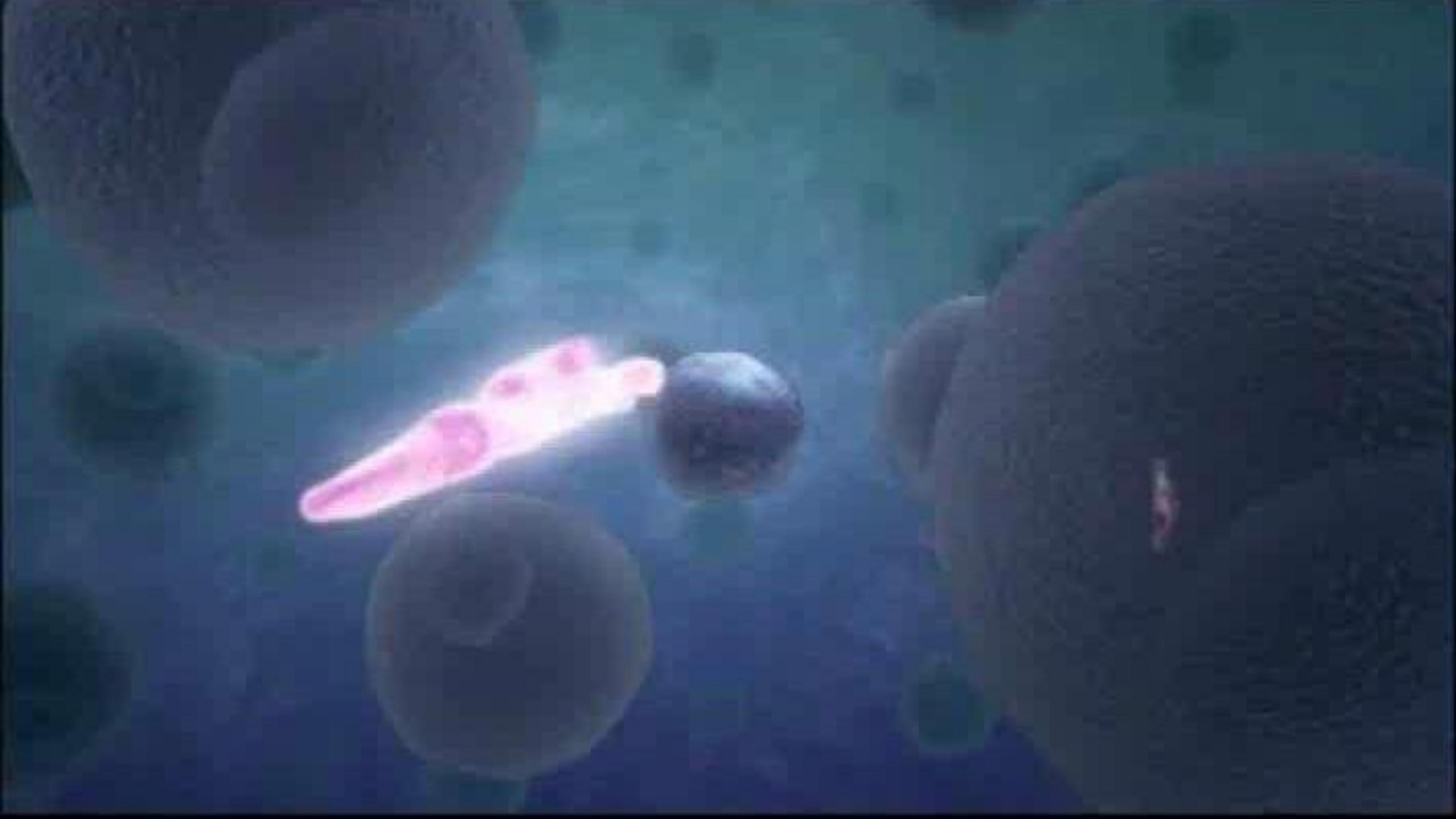
Erkennt eine Oberflächenstruktur die
häufig auf Krebszellen zu finden ist

Payload:

Hochwirksames Zytostatikum das
intravenös nicht gegeben werden kann



TROP-2: trophoblast
cell-surface antigen 2





High-lights Mammakarzinom der letzten 25 Jahre

1. Deeskalation der operative Behandlung
2. Erweiterung der Hormontherapie durch CdK4/6 Inhibitoren
3. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen:
HER-2, BRCA-Mutation
4. Neue Therapeutika als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
(Antibody-Drug-Conjugates)
5. Immuntherapie

Immuntherapie



DER STANDARD



- > Gammabeschuss von der Sonne
- > Algorithmus geht Lernschwierigkeiten bei Schülern auf den Grund
- > Mysteriöse Teilchenschauer im ewigen Eis

TITELTHEMA: MEDIZIN-NOBELPREIS 2018

Entfesselte Immunzellen gegen Krebs

Zwei Forscher machten den Weg frei für eine Immuntherapie gegen Krebs – und zwar indem sie eine fein justierte Balance mit Antikörpern einfach aushebelten.



PHYSIK-NOBELPREIS 2018

Physiker auf der Spur von »Star Trek«

ASTEROIDENMISSION »MASCOT«

Kleiner Hüpfer mit großer Mission

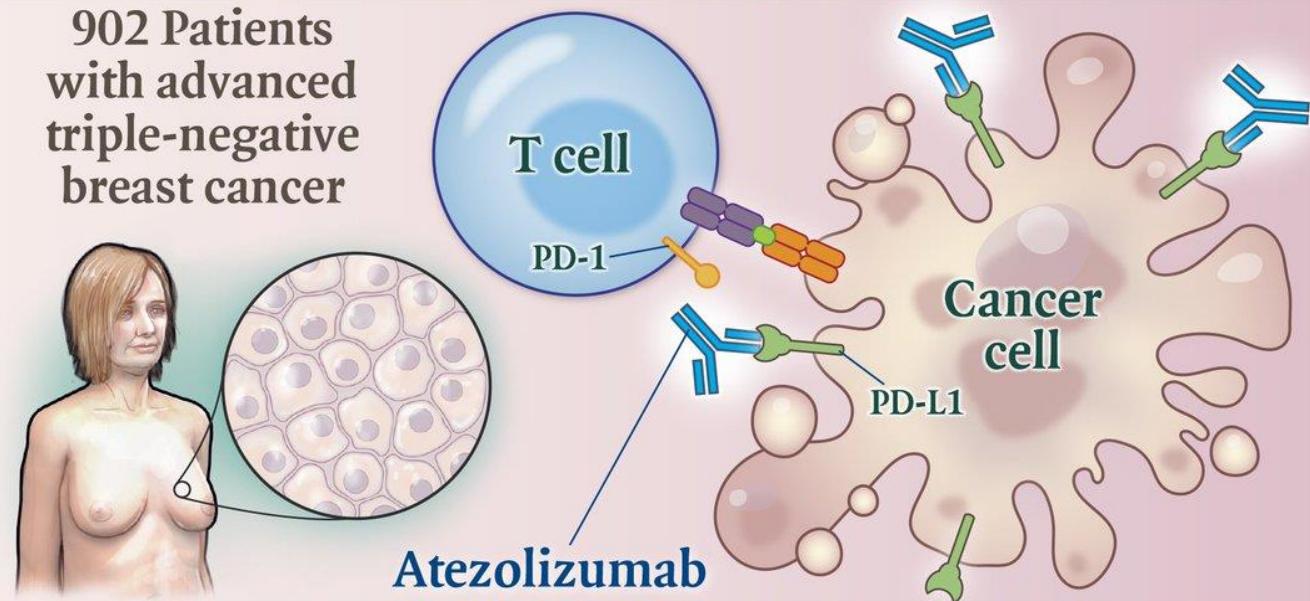
KERNFUSION

»Wir haben noch keine Patentlösung für das Energieproblem«

Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Breast Cancer

DOUBLE-BLIND, PHASE 3 CLINICAL TRIAL

902 Patients
with advanced
triple-negative
breast cancer



Atezolizumab
+
Nab-Paclitaxel



Placebo
+
Nab-Paclitaxel



Zeit bis die Krankheit wieder aktiv geworden ist (Monate)

Alle Patientinnen

7.2

P=0.002

5.5

N=451

PD-L1 positive Patientinnen

7.5

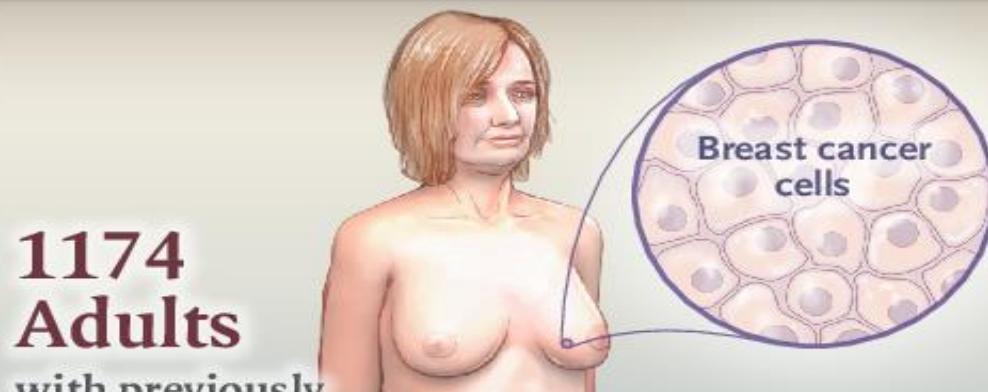
P<0.001

5.0

N=184

Pembrolizumab beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL



1174
Adults

with previously
untreated stage II
or III triple-negative breast cancer

Neoadjuvant
Pembrolizumab plus
Chemotherapie
gefolgt von Operation und
Pembrolizumab adjuvante Therapie

(N=784)



Neoadjuvant
Placebo plus
Chemotherapie
gefolgt von Operation und
Placebo adjuvante Therapie

(N=390)



Überleben ohne Rückfall
nach 3 Jahren

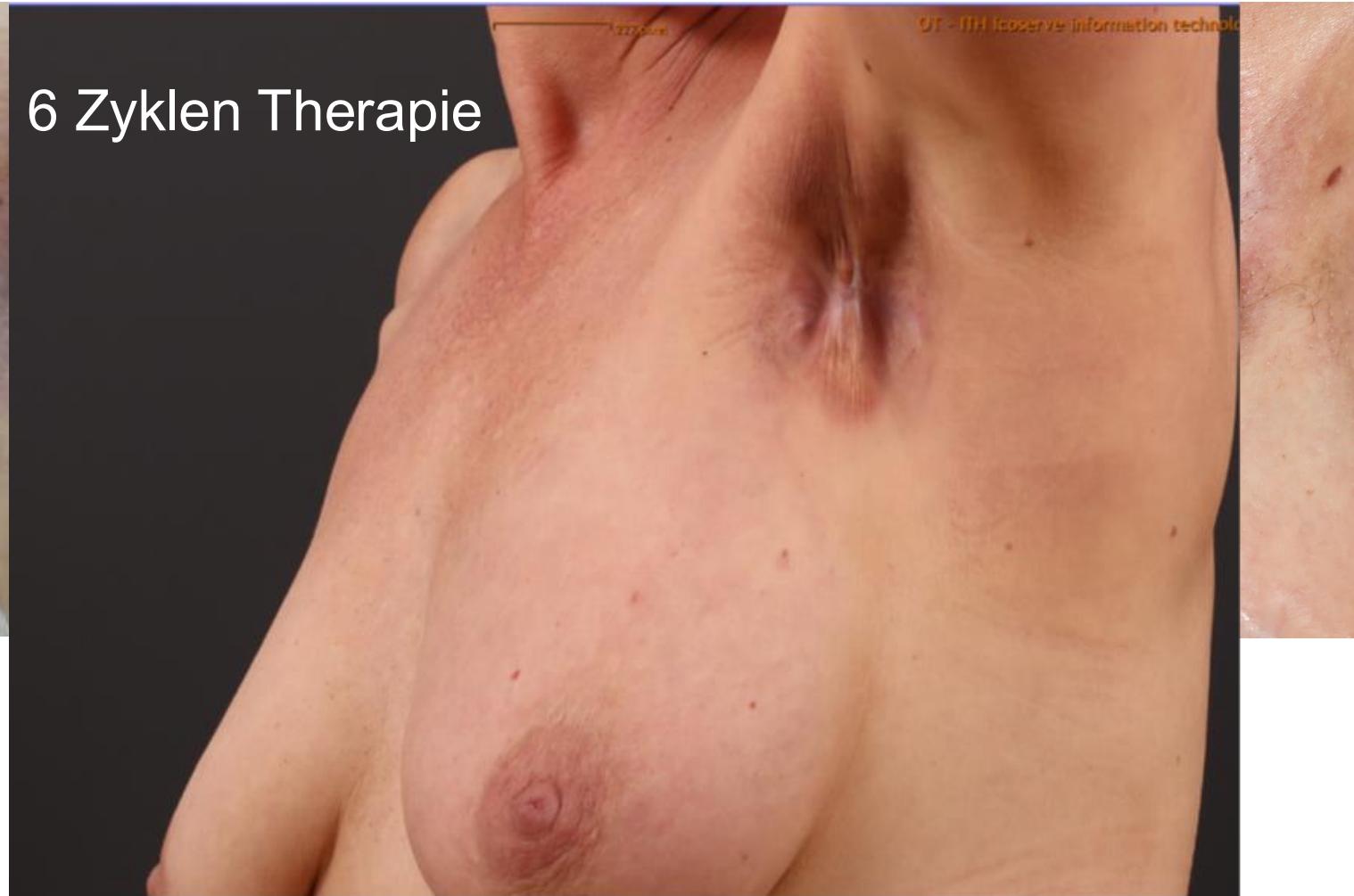
84.5%

HR for event or death, 0.63; 95% CI, 0.48–0.82; P<0.001

76.8%

Neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant
pembrolizumab after surgery significantly prolonged event-free survival.

Lokal Fortgeschrittenes Mammakarzinom und Behandlung mit Checkpoint-Inhibitor



...Patientin ist
weiterhin
beschwerdefrei

Brustkrebs: (Gestern-Heute)-Morgen

1. Weitere Deeskalation der operative Behandlung
 - Keine Lymphknotenentfernung
 - Keine Operation nach Vorbehandlung (NACT)
2. Bessere Charakterisierung der Tumoren und therapeutische Implikationen: **Zirkulierende Tumorzellen**
3. Neue und bessere Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
4. Weiterentwicklung der Immuntherapie- (Kombinationen)



Strahlende Zukunft für Frauen mit Brustkrebs