

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Mammakarzinome

18. Auflage 2021

I. Bauerfeind (Hg.)

Editorial Board:

D. di Goia, N. Harbeck,

S. Pigorsch, C. Salat



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Mammakarzinome

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochentumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Mammakarzinome

Bandherausgeber:

Dr. med. Ingo Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1
D-84034 Landshut

Editorial Board:

PD Dr. med. D. di Goia, Prof. Dr. med. N. Harbeck
Dr. med. S. Pigorsch, Prof. Dr. med. C. Salat

18. überarbeitete Auflage 2021

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoflerstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-374-4

© **2021 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

© Axel Kock – stock.adobe.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Leserinnen und Leser,

das CCC München bündelt die Expertise der LMU München und TU München sowie des Tumorzentrum in der onkologischen Patientenversorgung und Forschung.

Das Tumorzentrum München (TZM) hat sich hierbei als modernes interdisziplinäres und vor allen Dingen interinstitutionelles Netzwerk aus den Unikliniken, allen anderen Kliniken und Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen aus der Münchner Umgebung bis z. B. nach Landshut, Ulm und Augsburg etabliert. Hierbei wird durch die kontinuierliche Auseinandersetzung mit dem klinisch-wissenschaftlichen Fortschritt dessen praktische Umsetzung durch die Projektgruppen (PG) gewährleistet. Das Ergebnis dieser Arbeit sind die Handlungsempfehlungen in sogenannten Blauen Manualen.

Das Tempo der Zunahme an diagnostischen Möglichkeiten, die Fülle an Studienergebnissen und den damit verbundenen Therapieoptionen beim Mammakarzinom ist atemberaubend. Deshalb ist es richtig und wichtig, dass der Rhythmus der zweijährigen Aktualisierung des Manuals Mammakarzinome mit der nun schon 18. Auflage dieser Entwicklung Rechnung trägt.

Die erneute Bereitschaft der Mitglieder, ausschließlich ehrenamtlich die vorliegende 18. Auflage zusammenzustellen und dafür unbezahlte Freizeit zu investieren, ist nicht bemerkenswert, sondern überaus dankenswert und eigentlich „unfassbar groß“.

Das Manual ist und bleibt trotz aller existierenden neuen und schnellen Medien als lesbare Empfehlungen in traditioneller Buchform enorm beliebt. Das Manual lebt von seiner Aktualität und von der großen medizinischen Erfahrung der einzelnen Projektgruppenmitglieder, welche die Datenlage nicht ersetzen, aber dennoch sinnvoll diskutieren kann.

Über das mit dem TZM assoziierte Tumorregister kann die überdurchschnittliche Behandlungsqualität im TZM-Gebiet, und zwar nicht nur im Vergleich zu nationalen, sondern auch internationalen Benchmarks, für alle sichtbar dargestellt werden.

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken:

- bei allen Autoren und dem Vorstand der Projektgruppe für die großartige Leistung und Einhaltung der Terminvorgaben,
- bei Herrn Meidenbauer und Frau Metz vom Zuckschwerdt Verlag,
- insbesondere bei Sponsoren und der pharmazeutischen Industrie unter strenger Berücksichtigung der entsprechenden gesetzlichen Vorgaben,
- bei Frau Bekcan vom TZM, die uns bei den virtuellen Sitzungen so hervorragend geholfen hat, und vor allem
- bei Frau Margit Hübner, die mich bei allen administrativen Arbeiten rund um die Projektgruppe, Sitzungen und Mailings immens unterstützt hat.

Auch die Coronaepidemie konnte das neue Manual nicht stoppen. Virtuelle Meetings, sei es als Projektgruppensitzung, sei es als Treffen zur Bearbeitung der Kapitel, haben uns allen gezeigt, wie wir alle auch virtuell reelle Leistungen vollbringen können. Und so ist es kein Wunder, dass die erste Präsenzveranstaltung im Juli 2021 deutlich schwächer besucht war als vor der Krise, denn was zunächst widersinnig anmutet, zeigt sich jetzt deutlich: Wir haben uns noch mehr optimiert. Ein Präsenzmeeting bedeutet, den Tagesablauf vom Morgen an optimal zu planen, es besteht wenig Spielraum für zeitliche Improvisationen. Operationen, Gespräche, überhaupt unsere Patientinnen sind nicht zu 100 % zu planen, es kann

immer etwas sein, das es uns unmöglich macht, pünktlich oder überhaupt zur PG-Sitzung zu kommen. Virtuelle Meetings jedoch „gehen immer“. Man kann sich, egal wo man ist, einloggen, man muss nicht durch den Verkehrsstau der Großstadt, selbst die Klimafreundlichkeit der webbasierten Zusammenkunft im Vergleich zur Anreise mit dem Kfz wurde als Argument benannt.

Auch wenn ich fest davon überzeugt bin, dass das reale menschliche Treffen, der Handschlag und die Umarmung zur Begrüßung, das sich „informelle“ Austauschen über den Augen-(Blick-)kontakt und die lebendigere Live-Diskussion durch keine virtuelle Daseinsform ersetzt werden können, müssen diese neuen Entwicklungen erkannt, umgesetzt und in unsere Abläufe integriert werden, damit die PG und ihre Arbeit weiterhin jung und frisch bleiben kann.

Die Projektgruppe Mamma wurde 1980 gegründet. Die Leitung übernahm für 25 Jahre Prof. Hans-Jörg Sauer aus der Medizinischen Klinik 3 in Großhadern. Nach seiner Emeritierung führte Prof. Wolfgang Janni, damals Unifrauenklinik Maistraße, die Projektgruppe für drei Jahre. Nachdem er als Direktor der Universitätsfrauenklinik nach Düsseldorf berufen worden war, wurde ich 2008, trotz meines Wechsels an das Klinikum Landshut, als Leiter der Projektgruppe gewählt. Nach 13 wunderbaren Jahren habe ich mich nun dazu entschlossen, dass es der richtige Moment ist, mein Amt zur Verfügung zu stellen. Ich tue dies gerne. Es wird Zeit, dass die „Jüngeren“ die Arbeit in der Projektgruppe weiterführen und entwickeln (sollen). Dazu wünsche ich der Projektgruppe alles Gute. Es hat wirklich immer Spaß gemacht.

Dr. I. Bauerfeind
Leiter der Projektgruppe Mamma

Inhalt

Epidemiologie

<i>S. Schrodi, J. Engel, G. Schubert-Fritschle</i>	1
Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten	1
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	2
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	2
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet	12

Mammakarzinom-Prävention

<i>M. Schneider, O. Dathe, N. Ditsch, C. Höß, G. Schaller</i>	15
Zielgruppen für die Mammakarzinom-Prävention und Risikocharakterisierung	16
Ernährung und Mammakarzinom-Risiko	17
Nahrungsbestandteile	19
Hyperinsulinämie/IGF-1	25
Alkohol	25
Nikotinabusus	26
Vitamin-D-Defizienz	27
Hormonelle Kontrazeption	30
Hormonersatztherapie	31
Sport und körperliche Aktivität	32
Operative Prävention: Risikoreduzierende Mastektomie und Ovariectomie	34
Medikamentöse Prävention	34
Tamoxifen	35
Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM): Raloxifen	35
Aromatase-Hemmstoffe	35
Bisphosphonate und RANK-Ligand	36
Sekundäre Prävention	38
Zusammenfassung	38

Bildgebende und interventionelle Diagnostik

<i>K. Hellerhoff, J. C. de Waal, C. Dilliff, C. Perlet, S. Grandl</i>	47
Brustkrebsfrüherkennung	47
Deutsches Mammografie-Screening-Programm	47
Screening-Effektivität und Mortalitätsreduktion	48
Potenzielle Nebenwirkungen von Screening und Früherkennung	51
Screening bei Hochrisiko	53
Mammografie	58
Tomosynthese	60
Anwendung künstlicher Intelligenz (KI) in der Digitalen Vollfeldmammografie und Tomosynthese (Geras 2019)	61
Kontrastmittelgestützte Mammografie	62
Galaktografie	63
Dokumentation und Qualitätssicherung	63
Mammasonografie	64
Technische Weiterentwicklungen	65
Duktussonografie	66

Präparatsonografie	66
Sonografie der Axilla	66
Magnetresonanztomografie (MRT)	66
PET/CT	69
Minimalinvasive Diagnostik	70
Wahl der Lokalisationsmethode	71
Wahl der Interventionsmethode	71
Treffericherheit und Verlässlichkeit	72
Markierungsclips	74
Präoperative Lokalisation	74
Sonderfälle	77
Diagnostik bei sezernierender Mamille	77
Morbus Paget	79

Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma

<i>F. Wehweck, M. Beer, D. Mayr, E. Schmoeckel, R. Würstlein</i>	93
Histopathologische Klassifikation und Graduierung	94
Benigne epitheliale Proliferationen und Vorläuferläsionen	94
Papilläre Neoplasien	97
Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bei ADH, LN, FEA und Papillomen im Update der S3-Leitlinie	100
Duktales Carcinoma in situ (intraduktales Karzinom, duktale intraepitheliale Neoplasie)	100
Invasive Karzinome	103
Residualtumor(R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände	109
Peritumorale Lymphgefäßinvasion	110
Besonderheiten bei Stanz- und Vakuumbiopsien	111
Bearbeitung von Operationspräparaten	112
Voraussetzungen	112
Schnellschnittuntersuchung	113
Tumorexzisionsbiopsien und Segmentexzidate	113
Mastektomiepräparate	114
Lymphknoten	114
Zusatzuntersuchungen	118
Hormonrezeptorbestimmung und humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)	118
Invasionsfaktoren uPA/PAI-1	122
Molekulare Typisierung invasiver Mammakarzinome	122
Molekulargenetische Typisierung mittels Oncotype DX [®] , EndoPredict [®] , MammaPrint [®] oder Prosigna [®]	124
Archivierung	128
pTNM-Klassifikation	128
pT-Klassifikation	128
pN-Klassifikation	129
pM-Klassifikation	132
Resektionsstatus	132

In-situ-Karzinome

F. Hagemann, E. Bensmann, M. Kolben, M. Pazos, P. Schaffer 142

- Duktales Carcinoma in situ (DCIS) 143
 - Histopathologie 143
 - Ausbreitungsmuster 143
 - Okkulte Invasion 143
 - Diagnostik 143
 - Risikogruppen 144
 - Operative Therapie 146
 - Prognosefaktoren für ein Lokalrezidiv 150
 - Adjuvante Systemtherapie beim DCIS 152
 - Rezidive beim DCIS: Prognose und Therapie 152
 - Nachsorge 152
- Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) 153
 - Therapie 153

Prognostische und prädiktive Faktoren

T. Degenhardt, F. Ebner, N. Harbeck, G. Schaller 157

- Östrogen-/Progesteronrezeptor 158
- HER2 159
- Ki-67 160
- Die pathologische komplette Remission (pCR) 161
- Genexpressionsanalysen 161
 - EndoPredict® (EPclin) 162
 - MammaPrint® 163
 - Oncotype DX® 164
 - Prosigna® (PAM50, ROR) 165
- uPA, PAI-1 165
- PD-1, PD-L1 166
- Präzisionsmedizin – Mutationsanalysen beim Mammakarzinom 166
 - BRCA1/2-Mutationen als prognostischer und prädiktiver Faktor 166
 - PIK3CA 167
- Serologische Tumormarker/Liquid Biopsy 167
 - Tumormarker 167
 - Tumorfiltrierende Lymphozyten (TIL) – Ausblick 167
 - Androgenrezeptor – Ausblick 168
 - Frei zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) – Ausblick 169
 - Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark und zirkulierende Tumorzellen im Blut – Ausblick 170
 - Ausblick 171

Das hereditäre Mammakarzinom

A. Hester, N. Ditsch, S. Grill, S. Keim 180

- Routinediagnostik und Validierung/Identifizierung weiterer Risikogene 180
 - Mutationen in hoch penetranten Genen (monogener Erbgang) 182
 - BRCA – Struktur und Funktion 184
 - Sonderfall TP53 186
 - Mutationen und Varianten in moderat penetranten/niedrig penetranten Genen 187

Das Mammakarzinom des Mannes	190
Assoziierte Karzinome	191
Interdisziplinäre Beratung, Risikofeststellung und Betreuung	192
Umsetzung der Konsequenzen der Gen-Testung	193
Besondere Fragestellungen bei Mutationsträgerinnen	194
Kontrazeption	194
Infertilität und Kinderwunsch	195
Hormonersatztherapie	196
Psychoonkologische Betreuung	197
Prävention bei familiärem Mammakarzinom	198
Primäre Prävention (Reduktion des Erkrankungsrisikos)	198
Sekundäre Prävention (Früherkennung)	201
Tertiäre Prävention (Begrenzung von Krankheitsfolgen)	203

Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom

<i>D. Dian, C. Anthuber, B. Baier, N. Ditsch, F. Ebner, P. Geiger, F. Hagemann, C. Hagen, I. Hims, C. Kern, M. Kolben, C. Luczak, M. Mosner, T. Schenck, G. Schmidt, C. Scholz, M. Schwoerer, F. von Spiegel, E. Weiß, C. Wolf</i>	216
Operationsverfahren	216
Brusterhaltende Therapie (BET)	217
Behandlung bei Fernmetastasierung	218
Resektion nicht palpabler Gewebeveränderungen	219
Mastektomie	219
Interventionen der Axilla	220
Axilläre Lymphonodektomie (ALND)	221
OP-Planung bei primärer systemischer Chemotherapie	224
Rekonstruktionsverfahren der Brust	225
Rekonstruktion mit Expander- und Silikonimplantaten	225
Rekonstruktion mit Gewebetransfer	228
Autologe Fetttransplantation	229
Zeitwahl	230

Radioonkologische Behandlung

<i>K. J. Borm, I. Bauerfeind, H. Lindner, A. Lück, M. Pazos, S. U. Pigorsch, M. Riepl, B. Roskopf, P. Schaffer, S. Schönecker</i>	238
Adjuvante Radiotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms	238
Grundlagen der Bestrahlungstechnik	238
Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation	241
Rationale der Radiotherapie	241
Fraktionierung	243
Dosisaufsättigung des Tumorbettes	244
PBI: Partial Breast Irradiation – partielle Brustbestrahlung	246
Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie (PMRT)	248
Strahlentherapie nach Rekonstruktion	250
Strahlentherapie der regionären Lymphknoten	250
Indikation zur Radiotherapie nach primär systemischer Therapie (PST)	255

Zeitliche Abstimmung zwischen Operation, Strahlentherapie und adjuvanter systemischer Therapie	256
Akut- und Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie	257

Medikamentöse Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms

<i>C. Scholz, V. Aivazova-Fuchs, C. Anthuber, M. Braun, C. Hanusch, N. Harbeck, S. Hasmüller, G. Michl, C. Salat, D. Sattler, M. Schwoerer, C. Wolf</i>	264
Einleitung	264
Allgemeine Aspekte der neoadjuvanten Therapie bzw. Primär Systemischen Therapie (PST)	265
Ziele und Vorteile	265
Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) und eines negativen Nodalstatus	266
Fertilitätserhalt bei jungen Frauen	266
Endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms	267
Definitionen	267
Indikationsstellung	268
Beginn und Dauer der endokrinen Therapie	268
Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen	268
Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen	270
Stellenwert der PARP-Inhibition in der Adjuvanz	272
Primäre endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms	272
Entscheidungskriterien für erweiterte Adjuvanz	274
Kurze präoperative endokrine Therapie zur Bestimmung des endokrinen Ansprechens und zur tumorbiologischen Risikostratifizierung	274
Chemotherapie	275
Indikationsstellung	275
Beginn und Dauer einer Chemotherapie	276
Substanzen	278
Dosisdichte und dosisintensivierte Chemotherapie	279
Triple-negatives Mammakarzinom	280
Anti-HER2-Therapie	282
Trastuzumab	282
Pertuzumab	283
T-DM1	284
Neratinib	284
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten	285

Nachsorge

<i>C. Schindlbeck, O. Dathe, F. Ebner, K. Gutschow, R. Haidinger, S. Hecken, C. Scholz, H. Sommer, V. v. Bodungen, J. de Waal</i>	293
Einleitung	293
Ziele der strukturierten Nachsorge	293
Nachsorgeleitlinien	294
Nachsorge hinsichtlich Lokalrezidiv	297
Nachsorge nach Strahlentherapie	298
Risikoadaptierte Nachsorge	299
Intensivierte Nachsorge	301

Metastasensuche – apparative Diagnostik	303
Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)	303
Tumormarker	303
Zirkulierende Tumorzellen/Liquid Biopsy/cell-free DNA	304
Bedeutung von Bewegung und Sport in der Nachsorge	305
Ernährung in der Tumornachsorge	305
Aufklärungsgespräch	307
Nachsorgekalender	308
Digitale Anwendungen (Apps) in der Nachsorge	309

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen und Rehabilitation

<i>C. Jakob-Ertel, I. Bauerfeind</i>	313
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen in der postoperativen Phase	313
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen nach Abschluss der adjuvanten Therapie	315
Spezielle Probleme	317
Das sekundäre Lymphödem	320
Diagnostik	321
Therapie	322
Heilmittel	326
Ergotherapie	328
Medizinische Rehabilitation	328
Sozialrechtliche Voraussetzungen	328
Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation	329
Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation	330
Strukturqualität in der Rehabilitation	332
Therapeutische Zielsetzungen in der Rehabilitation	332
Besondere Inhalte von Reha-Maßnahmen	333
Psychosoziale Rehabilitation	334
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation als Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA)	334
Ambulanter Rehabilitationssport nach Krebserkrankungen	339

Psychoonkologie in der Therapie des Mammakarzinoms

<i>C. Riedner, H. Falk, K. Härtl, R. Haidinger, A. Hartmann, K. Hermelink</i>	343
Subjektive Krankheitstheorien	344
Die „Krebspersönlichkeit“	345
Risikofaktor „Stress“	345
Indikatoren für psychoonkologischen Behandlungsbedarf	347
Verschiedene Screeningverfahren stehen zur Verfügung	347
Tumorfatigue (TF)	348
Psychoonkologische Interventionen	352
Psychoedukative und supportive Ansätze	352
Entspannungs- und Visualisierungstechniken	353
Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)	353
Körperliche Bewegung und Sport	354
Psychotherapeutische Interventionen	354
Effektivitätsstudien	356
Zugänge zur psychoonkologischen Versorgung	357

Mammakarzinom, Körperbild, Sexualität und Partnerschaft	357
Sexualität	358
Partnerschaft	359
Körperbild	359
Lösungsansätze	359
Kinder sind mitbetroffen	360
Palliative Psychoonkologie	363
Selbsthilfegruppen – Patientinnenorganisationen – Brustkrebsorganisationen	364
Beratungsangebote	365
Fachbücher	366
Broschüren	366
Hormone und Mammakarzinom	
<i>C. Höß, H. Budiman</i>	372
Hormone und Mammakarzinom-Risiko	372
Hormonale Kontrazeptiva	375
Hormonsubstitution	377
Unterschiedliche Substanzen	379
Zusammenfassung	382
Therapieempfehlungen nach Mammakarzinom-Erkrankung	383
Kontrazeption	383
Fertilitätsprotektion	384
Schwangerschaft	384
Vasomotorische Beschwerden	384
Mammakarzinom-Patientinnen und HRT	385
Nicht-hormonelle Maßnahmen bei klimakterischen Beschwerden	386
Therapie der urogenitalen Atrophie	392
Mammakarzinom und Schwangerschaft	
<i>R. Würstlein, M. Burgmann, B. Plattner, C. Kern, S. Keim, A. Hester</i>	402
Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom (S-a-M)	402
Häufigkeit	402
Prognose	403
Diagnostik	404
Staging	404
Lokoregionäre Therapie	405
Systemische Therapie	406
Palliative Therapie in der Schwangerschaft	409
Schwangerschaft nach Therapie eines Mammakarzinoms	410
Amenorrhö-Rate nach Systemtherapie	411
Fertilitäts-erhaltende Maßnahmen	412
Ovarprotektion durch GnRH-Analoga	415
Teratogenes Risiko nach Systemtherapie	417
Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose des Mammakarzinoms	418
Stillen nach Mammakarzinom	419
Kontrazeption während und nach Therapie eines Mammakarzinoms	419

Behandlung von lokoregionären Rezidiven, Oligometastasierung und Fernmetastasen

M. Pazos, B. Baier, J. Ettl, F. Heinemann, P. Schaffer, H. Sommer 427

Einleitung 427

Therapieoptionen bei lokoregionären Rezidiven 428

 Intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (IBTR) 430

 Thoraxwandrezidiv nach primärer Mastektomie 432

 Regionäre Rezidive/Lymphknotenrezidive 433

Lokoregionäre Therapieoptionen bei Fernmetastasen: Oligometastasierung versus Polymetastasierung 434

 Knochenmetastasen 436

 ZNS-Metastasen und Meningeosis 437

 Meningeosis carcinomatosa 438

 Haut- und Weichteilm metastasen 439

 Lebermetastasen 440

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

J. Ettl, V. Aivazova-Fuchs, M. Braun, N. Harbeck, S. Hasmmüller, A. König, A. K. Krämer, D. Kurz, G. Michl, G. O. Stötzer, R. Würstlein 445

Therapieführung in Abhängigkeit von der Krankheitsbiologie 447

Endokrin basierte Therapie 448

 Anti-endokrin wirksame Medikamente 449

 Zielgerichtete Kombinationspartner 451

 Endokrin basierte Therapie in Prä- und Postmenopause 456

Anti-HER2-Therapie 457

 ZNS-Wirksamkeit der Anti-HER2-Therapie 465

Anti-angiogenetisch wirksame Therapie 466

Zytostatische Therapie 469

 Therapieführung 469

 Verfügbare Medikamente 471

 Besonderheiten beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) 476

Immuntherapie beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom 477

PARP-Inhibitoren beim BRCA-positiven metastasierten Mammakarzinom 479

Therapie mit osteoprotektiven Substanzen 481

 Verfügbare Medikamente 481

 Therapieführung 482

 Gemeinsame Nebenwirkungen von osteoprotektiven Substanzen 483

 Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von Bisphosphonaten 484

 Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von RANKL-Inhibitoren 484

Biosimilars 485

Molekulare Tumordiagnostik beim metastasiertem Mammakarzinom 485

Sonderfälle

P. Stadler, I. Bauerfeind, M. Beer, E. Schmoeckel 498

Prognostisch günstige Formen 501

 Mammakarzinom mit medullärem Muster 501

 Sekretorisches (juveniles) Karzinom der Brust 501

Prognostisch ungünstige Formen	502
Epitheliale Sonderformen der Tumoren der Brust	502
Seltene Tumoren der Mamille und M. Paget	503
Nichtepitheliale maligne Tumoren der Brust	504
Das Mammakarzinom des Mannes	506
Ektope Mammakarzinome	508
Datenverarbeitung und Rückkopplung durch das klinische Krebsregister	
<i>J. Engel, S. Schrodi, G. Schubert-Fritschle</i>	512
Versorgungsbegleitende Datenübermittlung	514
Rückkopplung von Ergebnissen	515
Arbeiten mit klinikspezifischen Statistiken	516
Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet	517
Integrative Medizin	
<i>D. Paepke, V. Aivazova-Fuchs, O. Dathe, J. Klein, H. Sommer, E. Klein, C. HöB</i>	519
Integrative Medizin	520
Komplementärmedizin (CAM)	520
Alternativmedizin	521
Anwendung integrativer Therapieverfahren	521
Homöopathie	523
Anthroposophische Medizin	527
Mind-Body-Medizin	532
Lifestyle	534
Anwendung topischer Produkte unter der Strahlentherapie	539
Phytotherapeutika in der Onkologie	540
Hyperthermie	542
Orthomolekulare Medizin	544
Stichwortverzeichnis	560
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	563
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	
Beratungsstellen des Tumorzentrums München	571
Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM	572
Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	573
Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM	573
Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“	574

Epidemiologie

S. Schrodi, J. Engel, G. Schubert-Fritschle

Schlagwörter

Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Subtypen • Gesamtüberleben •
Relatives Überleben • Zeit bis Progression • Überleben ab Progression

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten

Das Mammakarzinom ist mit 2,26 Millionen jährlichen Neuerkrankungen weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau, ca. 685 000 Frauen sterben jährlich daran (Globocan 2020). Tabelle 1 gibt für das Jahr 2020 einen Überblick über Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich entsprechend den Schätzungen der WHO (Globocan 2020). Anhand der altersstandardisierten Raten (ASR), die einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Ländern ermöglichen, sind deutliche Unterschiede erkennbar, die unter anderem auf unterschiedliche Früherkennungsaktivitäten zurückzuführen sind.

*Neuerkrankungen
weltweit*

Tabelle 1 Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität (C50) 2020 im internationalen Vergleich.

Land	Inzidenz (ASR)*	Mortalität (ASR)*
Welt	47,8	13,6
Nordafrika	49,6	18,8
Westafrika	41,5	22,3
Südafrika	50,4	15,7
Ostafrika	33,0	17,9
Nordamerika	89,4	12,5
Südamerika	56,4	14,0
Südostasien	41,2	15,0
Australien/Neuseeland	95,5	12,1
Zentral-/Osteuropa	57,1	15,3
Nordeuropa	86,4	13,7
Westeuropa	90,7	15,6

* ASR steht für „age-standardised rate“, hier Weltstandard.

Absolute und relative Werte für Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungszusammensetzung der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Um Vergleichbarkeit zu erreichen, werden die Raten daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet und beziehen sich somit auf 100 000 Personen einer definierten Standard-Bevölkerung (z. B. die standardisierte Weltbevölkerung mit einem im Vergleich zu Deutschland höheren Anteil an Personen in den jüngeren Altersgruppen).

Da in Deutschland gegenwärtig noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene bislang nur geschätzt werden. Die aktuellen Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2016 vor. Das Robert Koch-Institut gibt 68 950 Neuerkrankungsfälle an invasivem Brustkrebs für das Jahr 2016 an, das sind 29,5 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Brustkrebs ist zudem die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (vor dem Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom). Im Jahr 2016 starben insgesamt 18 570 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 17,6 % (Robert Koch-Institut 2019).

epidemiologische Basiszahlen für Deutschland

Einige aktuell verfügbare epidemiologische Basiszahlen für Deutschland sind aus Tabelle 2 zu entnehmen. Die Ergebnisse und Schätzungen beziehen sich ausschließlich auf Frauen und wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Robert Koch-Institut 2019, Tumorregister München 2021).

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf betrachtet stieg die Brustkrebsinzidenz in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2010 wieder leicht rückläufig (Robert Koch-Institut 2019). Eine Ursache für diesen Rückgang könnte das Mammografie-Screening-Programm sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Da mit der Einführung eines solchen Programms zusätzlich zu den auch ohne Screening symptomatisch auftretenden Tumoren viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt werden, steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumoren, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt. Eine weitere Ursache für den leichten Rückgang könnte in der in den letzten Jahren zurückhaltenderen Anwendung der Hormonersatztherapie liegen. Die Brustkrebs-Mortalitätsrate ist in Deutschland seit Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig, was vor allem auf Verbesserungen bei der systemischen Therapie zurückzuführen ist. Ob das Mammografie-Screening zu einem weiteren Rückgang der Mortalität führt, bleibt abzuwarten (Robert Koch-Institut 2019).

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Einzugsgebiet des TRM

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 immer wieder vergrößert. Ausgehend von den beiden Universitätsklinika und dem Stadtgebiet München wurde die Dokumentation kontinuierlich auf die umliegenden Landkreise ausgedehnt. Mit dem Bayerischen Krebsregistergesetz (BayKRG, verabschiedet im Jahr 2000) wurde, beginnend mit dem Jahr 2002, die flächendeckende Krebsregistrierung für ganz Bayern beschlossen, was für das TRM eine Ausweitung des Einzugsgebietes von damals 2,6 auf 4,1 Mio. Einwohner zur Folge hatte. Mit der Novellierung des BayKRG im Jahr 2007 gehören der gesamte Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit mittlerweile insgesamt 4,9 Mio. Einwohnern zum Einzugsgebiet des TRM (Tumorregister München 2021). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Bray et al. 2017).

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen (ICD-10 C50, inkl. DCO-Fälle*).

Kennzahlen	Kollektiv	Wert
Neuerkrankungen		
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland ^a (absolut)	2016	68 950
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a (%)	2016	29,5
Rohe Inzidenz (Deutschland ^a) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	165,2
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	112,2
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	82,1
Rohe Inzidenz (TRM ^b) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	156,3
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	111,1
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	80,9
Alter		
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland ^a) (Jahre)	2016	64
Medianes Erkrankungsalter (TRM ^b) (Jahre)	2016	66,6
Erkrankungsalter (10%/90 %-Perzentil***) (TRM ^b) (Jahre)	2016	45,4/84,1
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM ^b) (Jahre)	2016	75,5
Überleben		
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland ^a) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2015/2016	79/87
10-Jahres-Überlebensrate (Deutschland ^a) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2015/2016	66/82
5-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	81,2/88,0
10-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	67,9/79,9
Sterbefälle		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland ^a (absolut)	2016	18 570
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland ^a (%)	2016	17,6
Rohe Mortalität (Deutschland ^a) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	44,5
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	23,4
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	15,8
Rohe Mortalität (TRM ^b) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	47,3
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	27,0
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	18,2

* DCO: death certificate only – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung.

** ASR steht für „age-standardised rate“.

*** Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf. 10% der Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom sind jünger als 45,4 Jahre, 10% sind älter als 84,1 Jahre.

a Robert Koch-Institut (2019) und Online-Datenbankabfrage (ZFKD 2021).

b Tumorregister München (TRM) (2021).

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen für invasive Karzinome und In-situ-Karzinome jeweils die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die altersspezifischen Inzidenzen für die Jahrgangskohorten 2010–2019. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersverteilung (hier in Fünfjahresabständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Sie ergibt für alle Patientinnen zusammen eine annähernd symmetrische Verteilung mit einem Mittelwert von 64,3 Jahren, einem Median von 64,4 Jahren und einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Von der Altersverteilung zu unterscheiden ist die altersspezifische Inzidenz, die das Erkrankungsrisiko – jeweils bezogen auf 100 000 Frauen der entsprechenden Altersgruppe – beschreibt (gepunktete Linie).

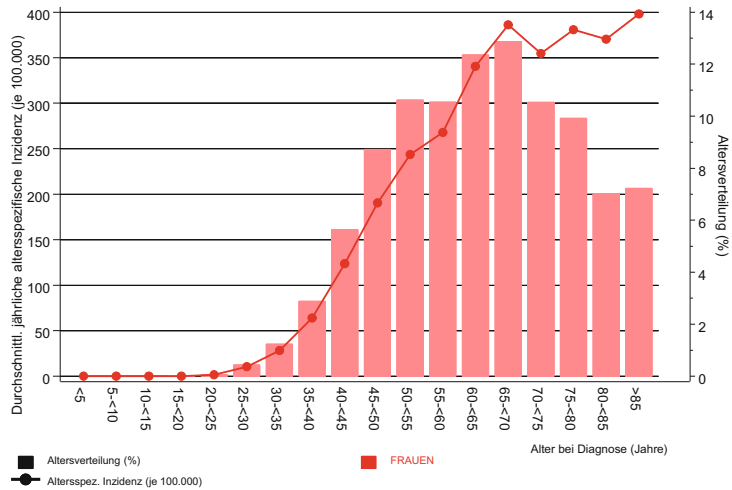


Abbildung 1 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für invasive Karzinome 2010–2019 (inkl. DCO-Fälle, n = 74 698).

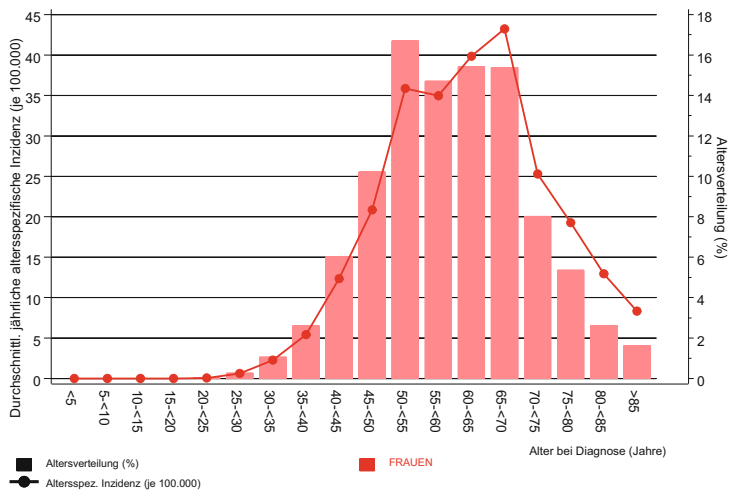


Abbildung 2 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für In-situ-Karzinome 2010–2019 (inkl. DCO-Fälle, n = 6992).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über Prognosefaktoren wie Altersmittelwert, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status und primäre Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Der HER2/neu-Status wurde gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom als positiv definiert, wenn der IHC-Score 3+ oder der FISH/CISH-Test positiv war (Kreienberg 2012). Die pT-Verteilung ist mit einem Anteil von über 50 % pT1-Tumoren relativ günstig. Auffällig ist, dass die Gruppe der pT1a-Tumoren im Vergleich zu pT1b-Tumoren einen höheren Anteil rezeptornegativer und HER2/neu-positiver Befunde aufweist. Vonseiten der Bildgebung erscheint dies erklärbar, da sich bei pT1a-Tumoren im Vergleich zu Tumoren ab pT1b ein höherer Anteil an Karzinomen findet, die durch polymorphen Mikrokalk (zum Teil auch innerhalb von DCIS-Arealen) entdeckt werden. Die Zeitdauer für das Tumorwachstum von pT1 bis pT4 dürfte über die Differenz der Altersmittelwerte zum Ausdruck kommen.

Prognosefaktoren

Die Empfehlungen für die systemische Therapie beim Mammakarzinom richten sich zunehmend nach den molekularen Subtypen. Da es nicht immer möglich ist, diese per Genexpressionsanalysen zu bestimmen, werden sie näherungsweise mittels immunhistochemischer Surrogatparameter (Hormonrezeptor-Status, HER2-Status, Ki-67 bzw. Grading bei fehlendem Ki-67) unterschieden (Coates et al. 2015, Goldhirsch et al. 2011). In Tabelle 4 finden sich die Verteilungen der pT-, pN- und M-Kategorien für die einzelnen Subtypen. Der Luminal-B-like-(HER2-)Typ ist mit 55,4 % am häufigsten, gefolgt vom Luminal-A-like-Typ mit 22,0 %. Triple-negative Karzinome kommen hingegen nur in 9,4 % der Fälle vor. Die Prognose ist erwartungsgemäß bei Luminal-A-like-Tumoren am besten, mit 71,2 % pT1-Tumoren, 24,0 % befallenen Lymphknoten und 6 % Fernmetastasen, im Vergleich etwa zur HER2+ Non-luminal-Gruppe mit 48,5 % pT1, 30,9 % pN+ und 12,0 % M1-Karzinomen. Auffällig ist der etwas geringere Anteil befallener Lymphknoten bei triple-negativen Tumoren im Vergleich zu Luminal-B-like-Tumoren.

molekulare Subtypen

Tabelle 3 Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2015–2019 (n = 15 127).

	pT-Kategorie %	Alter (Mittelwert) Jahre	pN positiv %	G3 %	Rezeptor- negativ %	HER2/ neu-positiv %	Primär M1 %
pTis	12,6	59,8	0	–	17,8	28,1	0
pT1	53,2	62,8	17,1	10,4	5,0	5,6	0,5
pT1a	3,7	60,5	5,9	8,0	10,2	13,2	0,5
pT1b	14,7	62,0	9,2	6,4	4,3	5,3	0,4
pT1c	34,9	63,4	21,6	12,3	4,7	4,9	0,6
pT2	27,7	66,5	41,7	25,0	8,1	7,6	2,5
pT3	3,8	68,5	67,6	25,7	11,4	7,7	8,6
pT4	2,7	76,9	76,3	43,9	14,5	11,7	24,3
Gesamt	100,0	64,1	26,9	16,7	7,8	6,8	1,9

Tabelle 4 Verteilung pT/pN/M für molekulare Subtypen* (invasive Karzinome, Jahrgangskohorten 2016–2019, n = 18 711).

	Luminal- A-like	Luminal- B-like (HER2–)	Luminal- B-like (HER2+)	HER2+ non- luminal	Triple- negativ
pT1	70,6	54,1	53,9	54,2	45,2
pT2	24,2	37,5	36,7	33,3	40,3
pT3	3,5	4,7	4,8	5,4	8,1
pT4	1,7	3,7	4,5	7,1	6,4
pN0	73,8	62,0	71,5	76,8	73,9
pN+	22,9	34,9	26,9	20,7	24,1
pNX	3,3	3,1	1,6	2,5	2,0
M0	95,1	91,4	88,9	87,7	92,4
M1	4,9	8,6	11,1	12,3	7,6
Gesamt	36,2	41,5	9,2	3,9	9,2

* Definition der Subtypen adaptiert nach Goldhirsch et al. 2011, Coates et al. 2015.

Survival-Analysen

Die folgenden Survival-Analysen nach Zeitraum beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor in den Jahren 1998–2019 (Abb. 2, 3, 11 und 12) bzw. 2010–2019 (Abb. 4–10). In-situ-Karzinome wurden nur in den Abbildungen 3 bis 5 einbezogen. In allen Abbildungen zum Überleben wird ein sogenanntes relatives Überleben dargestellt, ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patientinnen in diesem Kollektiv besser ist als das der Normalbevölkerung. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen nicht nur die tumorbedingten, sondern alle Sterbefälle berücksichtigt. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patientinnen unter Risiko stehen. In Abbildung 3 sind die Survival-Kurven für gesamtes (= beobachtetes), relatives (\approx tumorspezifisches) und erwartetes Überleben für zwei verschiedene Zeiträume dargestellt. Aus der Grafik geht hervor, dass in den letzten Jahren eine leichte Steigerung der gesamten und relativen Überlebensraten erreicht werden konnte. Beitrag die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Zeitraum 1998–2009 noch 81,5 % (relativ: 88,2 %), so stieg sie im Zeitraum 2010–2019 auf 83,7 % (relativ 90,3 %). Dies entspricht einer Steigerung des Gesamtüberlebens um 2,2 und des relativen (tumorspezifischen) Überlebens um 2,1 Prozentpunkte.

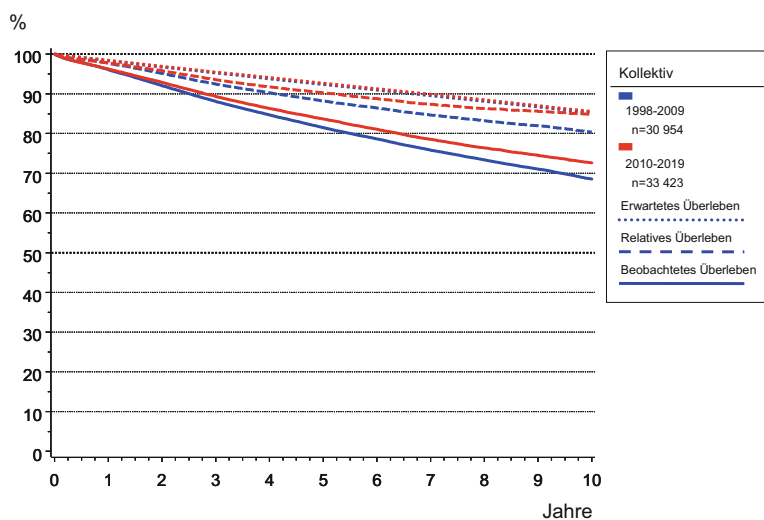


Abbildung 3 Gesamtüberleben, relatives und erwartetes Überleben in zwei Zeitabschnitten (n = 64 377).

Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, sind auch innerhalb der einzelnen pT-Kategorien (mit Ausnahme der In-situ-Karzinome, die zu jeder Zeit eine sehr gute Prognose haben) leichte Verbesserungen des relativen Überlebens im zeitlichen Verlauf erkennbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate der pT1-Tumoren stieg von 98,9 % im Zeitraum 1 (1998–2009) auf 101,0 % im Zeitraum 2 (2010–2019), was insgesamt einer Zunahme von 2,1 Prozentpunkten entspricht. Bei pT2-Tumoren verbesserten sich die Raten um 5,5 Prozentpunkte von 86,5 % auf 92,0 % (5-Jahres-Überleben) und bei pT3/4-Tumoren sogar um 7,1 Prozentpunkte (von 58,9 % auf 66,0 %).

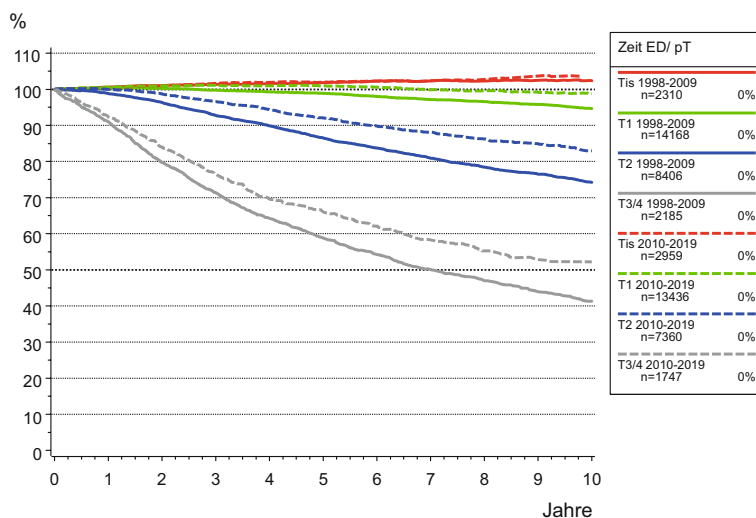


Abbildung 4 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie und von verschiedenen Zeiträumen der Erstdiagnose (ED) (n = 52 571).

Überleben nach
Tumorgöße und
Lymphknotenstatus

Abbildung 5 zeigt die relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten entsprechend der pT-Kategorie. Auffällig ist der ähnliche Kurvenverlauf für die pT1a- und pT1b-Tumoren. Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für die jeweiligen pT-Kategorien lauten wie folgt: pTis 102,0 % und 103,7 %, pT1a 102,6 % und 100,1 %, pT1b 102,0 % und 101,8 %, pT1c 100,4 % und 97,3 %, pT2 92,0 % und 83,0 %, pT3 75,2 % und 62,9 %, pT4 52,9 % und 34,6 %.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom ist die Zahl der befallenen axillären Lymphknoten (Abbildung 6). Während bei negativem Lymphknotenstatus (N0) die relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate 99,0 % bzw. 96,5 % beträgt, werden bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 56,5 % bzw. 38,3 % erreicht.

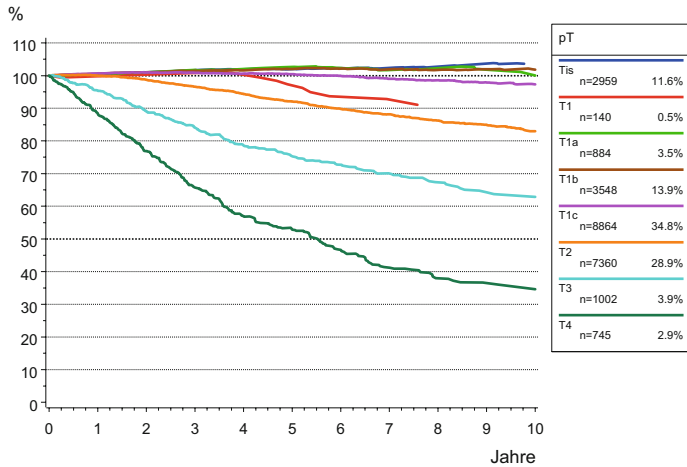


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (2010–2019, n = 25 502).

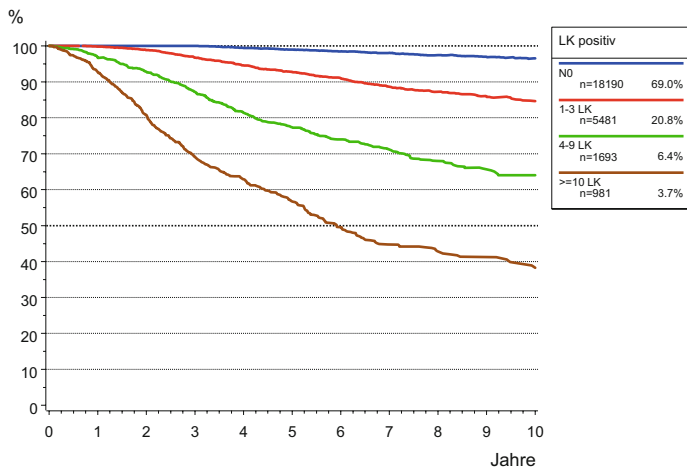


Abbildung 6 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (2010–2019, n = 26 345).

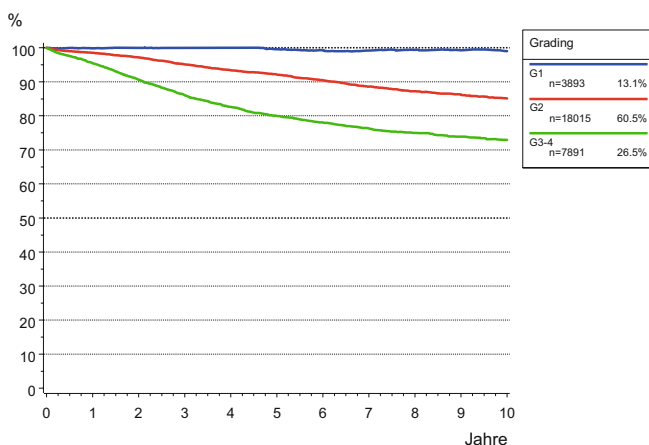


Abbildung 7 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading (2010–2019, n = 29 799).

Auch wenn das histologische Grading mit anderen Prognosefaktoren korreliert, so ergibt sich univariat dennoch eine gute Trennung für diese Klassifikation (Abbildung 7). Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben beträgt bei G1-Tumoren 99,6 % bzw. 99,0 %, bei G2-Tumoren 85,4 % bzw. 73,0 % und bei G3-Tumoren 80,0 % bzw. 73,0 %.

Abbildung 8 zeigt die relativen Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status, also den Kombinationen aus den Befunden des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR). Erwartungsgemäß weisen ER- und PR-positive Patientinnen mit 92,7 % die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf, Frauen mit ER- und PR-negativem Tumor hingegen mit 78,1 % die geringste. Deutlich zeigt sich auch ein besseres Überleben bei ER-positivem/PR-negativem Rezeptorstatus, mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,4 % nach 5 Jahren im Vergleich zu 75,3 % bei Patientinnen mit einem ER-negativen/PR-positiven Tumor.

Überleben nach Grading und Hormonrezeptorstatus

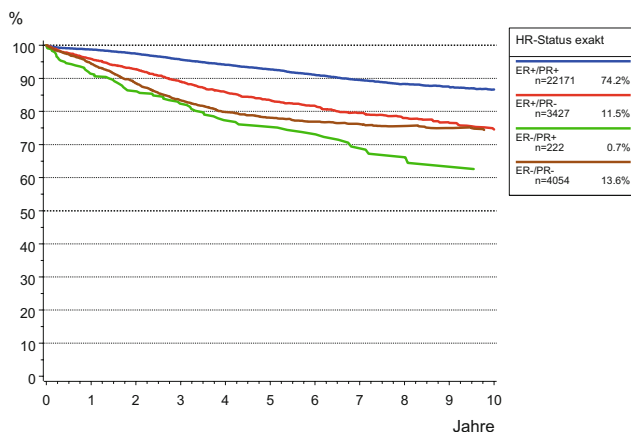


Abbildung 8 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status (2010–2019, n = 29 874).

Wie aus Abbildung 9 hervorgeht, stellt auch der HER2/neu-Status einen wichtigen Prognosefaktor dar. Bei Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Tumor beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 90,2 % und die 10-Jahres-Rate 84,6 %, während die Raten bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Tumor bei 86,2 % bzw. 78,7 % liegen.

Das relative Überleben in Abhängigkeit von den molekularen Subtypen ist in Abbildung 10 dargestellt. Erkennbar ist eine deutlich schlechtere Prognose bei HER2+ Non-luminal-Tumoren sowie bei triple-negativen Tumoren. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt hier 83,0 % bzw. 76,2 %, nach 10 Jahren leben noch 79,7 % bzw. 73,0 % der Patientinnen. Patientinnen mit einem Luminal-A-like-Tumor haben hingegen eine sehr gute Prognose. Nach 5 Jahren leben noch 95,8 % und nach 10 Jahren noch 90,9 % Luminal-B-like (HER2-): 87,5 % bzw. 78,7 %; Luminal-B-like (HER2+): 87,5 % bzw. 78,3 %).

Überleben nach HER2/neu-Status und molekularen Subtypen

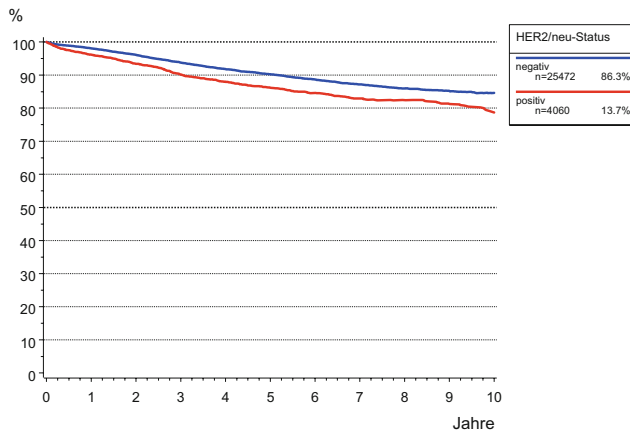


Abbildung 9 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom HER2/neu-Status (2010–2019, n = 29 532).

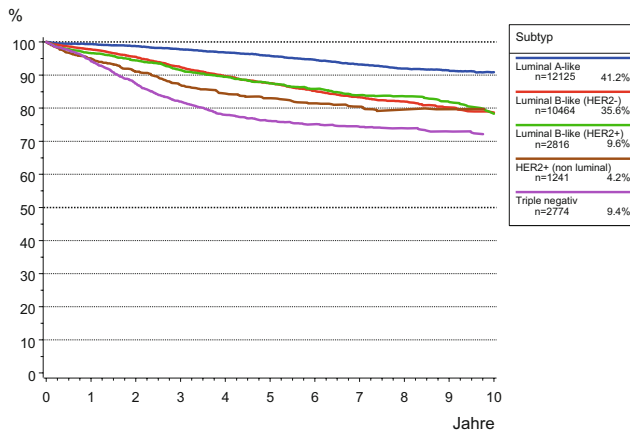


Abbildung 10 Relatives Überleben in Abhängigkeit von molekularen Subtypen (2010–2019, n = 29 420).

Die Zeit bis zur 1. Progression (TTP) in Abhängigkeit vom Progressionstyp geht aus Abbildung 11 hervor. Die Kurven sind als kumulative Inzidenz dargestellt und berücksichtigen den Tod als konkurrierendes Ereignis. In dem primär metastasenfreien (M0) Kollektiv beträgt die Lokalrezidivrate 5,1 % nach 5 Jahren und 8,3 % nach 10 Jahren, Lymphknotenrezidive sind mit 2,1 % bzw. 3,1 % deutlich seltener. Am häufigsten sind Fernmetastasen mit 8,7 % (nach 5 Jahren) bzw. 13,6 % (nach 10 Jahren).

Zeit bis zur 1. Progression

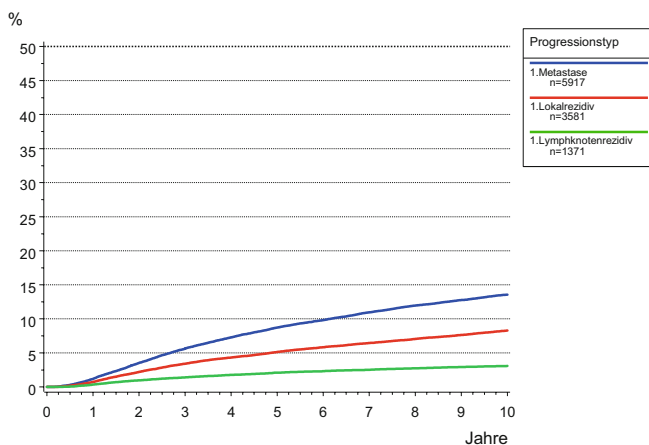


Abbildung 11 Zeit bis zur Progression (TTP) nach Progressionstyp (kumulative Inzidenz, primär M0, 1998–2019, n = 54 913).

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 12. Unter dem jeweiligen Progressionstyp ist generell das erste Ereignis in einem progredienten Krankheitsverlauf subsumiert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Lokalrezidiv 59,4 %, beim Lymphknotenrezidiv 39,1 % und bei einer Metastase als erster Progression 23,8 %.

Überleben ab Progression

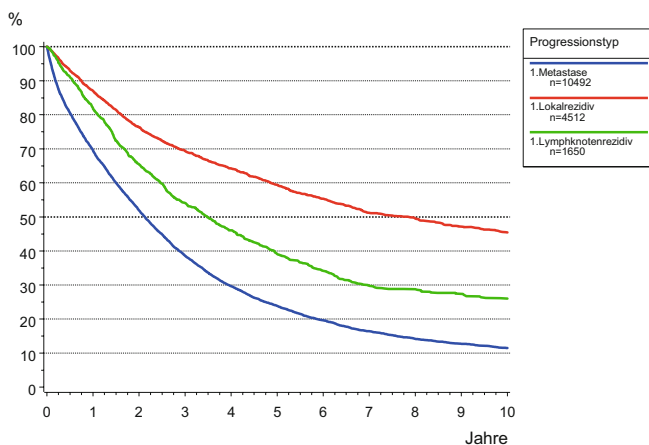


Abbildung 12 Relatives Überleben ab Progression nach Progressionstyp (primär M0, 1998–2019, n = 16 654).

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089 4400–74756 oder 089 4400–77750
Fax.: 089 4400–74753
E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
Bayerische Landesärztekammer
Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Praxis-Impressum).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Zusammenfassung

- Das Mammakarzinom ist mit aktuell über 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau; 600 000 Frauen sterben jährlich daran. Inzidenz und Mortalität unterscheiden sich deutlich im internationalen Vergleich, u. a. bedingt durch Unterschiede bei Früherkennung und medizinischer Versorgung.
- Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein stetiger Anstieg der Inzidenz ab 1998, seit 2010 ist sie wieder rückläufig. Als mögliche Gründe dafür sind u. a. das seit 2005 schrittweise implementierte Mammografie-Screening-Programm sowie eine zurückhaltendere Anwendung der Hormonersatztherapie zu nennen. Die Mortalität ist seit dem Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig.
- Die Überlebensraten haben sich in den letzten Jahren leicht verbessert.
- Die wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind nach wie vor Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status.
- Auch die molekularen Subtypen, die aus den Surrogatparametern Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status und Ki-67 bzw. Grading gebildet wurden, zeigen deutliche Unterschiede bezüglich der Prognose.
- Wenn bereits eine Progression stattgefunden hat, hängt das Überleben von der Art der Progression ab: Erwartungsgemäß ist es nach dem Auftreten von Fernmetastasen am schlechtesten. Auch die Progressionsraten unterscheiden sich je nach Progressionstyp.