

Empfehlungen zur Diagnostik,  
Therapie, Nachsorge und Begleitung

# MANUAL

## Mammakarzinom

19. Auflage 2023

J. Ettl, R. Würstlein (Hg.)

Editorial Board:

K. J. Borm, M. Braun, V. Milani,  
M. Pazos



 **CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER  
TzM - MÜNCHEN

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

CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

## **Mammakarzinom**

# MANUAL

Tumorzentrum München

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

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Begleitung

### 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

## Mammakarzinom

### **Bandherausgeber:**

PD Dr. med. Johannes Ettl  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin  
Klinikum Kempten Klinikverbund Allgäu  
Robert-Weixler-Straße 50, 87439 Kempten (Allgäu)

PD Dr. med. Rachel Würstlein  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
LMU Kliniken – Campus Großhadern und Innenstadt  
Marchioninistraße 15, 81377 München

### **Editorial Board:**

PD Dr. med. K. J. Borm, Prof. Dr. med. M. Braun,  
Dr. med. V. Milani, Dr. med. M. Pazos

19. überarbeitete Auflage 2023

### **Herausgeber:**

Tumorzentrum München  
Geschäftsstelle  
Pettenkoferstraße 8a  
D-80336 München  
Telefon (089) 4400-522 38  
Telefax (089) 4400-547 87  
E-Mail [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto: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
- Mammakarzinom
- 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 978-3-86371-394-2

© 2023 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 Kolleginnen und Kollegen,  
sehr geehrte Damen und Herren,

Sie alle halten hier unser Tumormanual Mammakarzinom 2023 in Händen, entstanden aus der Arbeit von 162 aktiven Projektgruppenmitgliedern im TZM München. Seit der Gründung der Projektgruppe Mammakarzinom 1980 unter der langjährigen Leitung von Prof. Sauer, Prof. Janni und Dr. Bauerfeind ist dies die 19. Auflage.

Wir freuen uns sehr, dieses Gemeinschaftswerk und die Erfahrungen und Meinungen der Projektgruppe für Sie und mit Ihnen in den Bereichen Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Begleitung beim Mammakarzinom zu gestalten und im TZM zur Verfügung zu stellen.

2022 haben wir die Leitung der Projektgruppe Mammakarzinom von Dr. Ingo Bauerfeind übernommen. Vieles ist gleich geblieben, manches hat sich auch geändert. In den Projektgruppensitzungen, so zuletzt mit der ersten hybriden Sitzung im Juli 2023, mit virtuellen Abstimmungen, Wechsel der Sitzungsorte oder auch mit neuen Impulsen durch viele Mitglieder in Form von Vorträgen, Fallvorstellungen oder Angeboten und Informationen. Wir wollen dem aktiven Netzwerk im gesamten TZM eine Plattform bieten. Das gilt auch für unser erstes Manual.

Die Entwicklungen beim Mammakarzinom sind rasant, die Kongresse und Studienergebnisse sowie die Netzwerke überschlagen sich geradezu in Änderungen unserer klinischen Vorgehensweisen, unseren Forschungsangeboten und der Aus- und Weiterbildung in den unterschiedlichen Berufsgruppen. Dies findet auch Abbildung im Tumormanual. Die Verantwortung bleibt stets bei den Kapitleitungen und den MitautorInnen des jeweiligen Kapitels.

Wir bedanken uns insbesondere

- bei allen Kapitelverantwortlichen, Autorinnen und Autoren, die es möglich gemacht haben, 11 Kapitel auf 366 Seiten für Sie aufzubereiten, und die sich auf Neuerungen in der Kapitelgestaltung eingelassen haben. Alle haben ehrenamtlich viele Stunden ihrer Freizeit geopfert, um unser Manual zu kürzen, zu ergänzen, die Literatur neu zu sichten und den aktuellen Wissensstand einzupflegen
- beim Zuckschwerdt Verlag, insbesondere Herr Meidenbauer, Herr Martin und Frau Hutter, die mit großer Geduld alle Kapitelverantwortlichen und uns begleitet haben bei der Entstehung bis zum Druck
- bei allen, die bei der Manualvorstellung vor und hinter den Kulissen geholfen haben
- bei den Sponsoren und der pharmazeutischen Industrie, die uns auch dieses Mal unterstützt haben unter Einhaltung der Compliance-Regularien
- beim TZM, insbesondere auch bei Frau Bekcan, für die logistische Unterstützung
- bei Ingo Bauerfeind, der uns mit Rat und Tat zur Seite steht
- und bei unseren gewählten Vorstandsmitgliedern und Mit-Herausgebern aus Klinik und Praxis im TZM München: PD Dr. Borm, Prof. Braun, Dr. Milani und Dr. Pazos, die uns bei Veränderungen und beim Durchhalten stets ermutigen.

Wir freuen uns, wenn neue, junge Projektgruppenmitglieder aus den unterschiedlichsten interdisziplinären Berufsgruppen aktive Beiträge und Impulse ins TZM tragen und damit auch dieses Manual mitprägen.

Die blauen Manuale sind ein unverwechselbarer Bestandteil des TZM und CCC München und zeigen gerade beim Mammakarzinom die Vielfalt des Fachgebiets.

Wir wünschen allen viel Freude und Erkenntnisgewinn beim Lesen und bei der Verbreitung des Tumormanuals Mammakarzinom 2023.

J. Ettl und R. Würstlein

Für die Projektgruppe Mammakarzinom im TZM und CCC München.

# Inhalt

<b>Epidemiologie und die Rolle klinischer Krebsregister</b>	
<i>G. Schubert-Fritschle, K. Halfter, A. Schlesinger-Raab</i> .....	1
Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten .....	1
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf .....	2
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) .....	3
Zur Rolle klinischer Krebsregister .....	10
Versorgungsbegleitende Datenübermittlung .....	12
Rückkopplung von Ergebnissen .....	12
<b>Risikomodulierende Faktoren – Genetik, Lebensstil, Hormone</b>	
<i>N. Ditsch, M. B. Köpke, T. Baumgartner, H. Budiman, S. Grill, A. Hester, V. Steinke-Lange, C. HöB</i> .....	17
Genetische und nichtgenetische Risikofaktoren für ein Mammakarzinom .....	17
Nichtgenetische Risikofaktoren .....	17
Genetische Risikofaktoren .....	17
Spezielle Risikerkennung bei familiärer Belastung .....	19
BRCA1 und BRCA2 („BRCAst Cancer“) .....	21
PALB2 .....	22
Mammakarzinomrisiko bei anderen Tumorprädispositions-Syndromen .....	22
Das Mammakarzinom des Mannes .....	24
Prävention .....	24
Primäre Prävention .....	25
Zusammenfassung Primäre Prävention .....	34
Sekundäre Prävention .....	34
Tertiäre Prävention (Therapie, Begrenzung von Krankheitsfolgen) .....	36
Psychoonkologische Betreuung bei familiärer Belastung .....	37
Risikomodulation durch Hormone .....	37
Hormonale Kontrazeptiva .....	37
Hormonsubstitution .....	39
Unterschiedliche Substanzen .....	39
Hormonersatztherapie bei Trägerinnen einer krankheitsverursachenden BRCA-Variante .....	41
Infertilität und Kinderwunsch bei Patientinnen mit einer krankheitsverursachenden Keimbahnvariante .....	42
<b>Bildgebende und interventionelle Diagnostik</b>	
<i>S. Grandt, J. C. de Waal, D. Rjosk-Dendorfer, S. Heywang-Köbrunner, K. Hellerhoff</i> .....	51
Brustkrebsfrüherkennung .....	51
Deutsches Mammografie-Screening-Programm .....	51
Screening-Effektivität und Mortalitätsreduktion .....	53
Potenzielle Nebenwirkungen von Screening und Früherkennung .....	55
Screening bei Hochrisiko .....	56
Mammografie .....	59
Tomosynthese .....	61

Anwendung künstlicher Intelligenz (KI) in der digitalen Vollfeldmammografie und Tomosynthese (Geras 2019) .....	63
Kontrastmittelgestützte Mammografie .....	64
Galaktografie .....	65
Dokumentation und Qualitätssicherung .....	65
Mammasonografie .....	65
Technische Weiterentwicklungen .....	66
Duktussonografie .....	67
Präparatsonografie .....	67
Sonografie der Axilla .....	67
Magnetresonanztomografie (MRT) .....	68
PET/CT .....	70
Minimalinvasive Diagnostik .....	72
Wahl der Lokalisationsmethode .....	72
Wahl der Interventionsmethode .....	72
Treffsicherheit und Verlässlichkeit .....	73
Markierungsclips .....	75
Präoperative Lokalisation .....	75
Sonderfälle .....	77
Diagnostik bei sezernierender Mamille .....	77
Morbus Paget .....	80

**Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma**

<i>D. Mayr, E. Schmoeckel, V. Kanitz, A. Hester, M. Beer</i> .....	91
Histopathologische Klassifikation und Graduierung .....	92
Benigne epitheliale Proliferationen und Vorläuferläsionen .....	92
Papilläre Neoplasien .....	95
Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bei ADH, LN, FEA und Papillomen im Update der S3-Leitlinie .....	97
Fibroepitheliale Tumoren .....	97
Duktales Carcinoma in situ (intraduktales Karzinom, duktales intraepitheliale Neoplasie) .....	98
Invasive Karzinome .....	101
Residualtumor(R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände .....	106
Peritumorale Lymphgefäßinvasion .....	107
Besonderheiten bei Stanz- und Vakuumbiopsien .....	108
Bearbeitung von Operationspräparaten .....	109
Voraussetzungen .....	109
Schnellschnittuntersuchung .....	110
Tumorexzisionsbiopsien und Segmentexzidate .....	110
Mastektomiepräparate .....	111
Lymphknoten .....	112
Zusatzuntersuchungen .....	116
Hormonrezeptorbestimmung und humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) .....	116
Molekulare Typisierung invasiver Mammakarzinome .....	120
Molekulargenetische Typisierung mittels Oncotype DX <sup>®</sup> , EndoPredict <sup>®</sup> , MammaPrint <sup>®</sup> oder Prosigna <sup>®</sup> .....	121

Archivierung .....	123
pTNM-Klassifikation .....	124
pT-Klassifikation .....	124
pN-Klassifikation .....	125
pM-Klassifikation .....	128
Resektionsstatus .....	128

### **Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom inkl. DCIS**

<i>D. Dian, A. Andrulat, B. Baier, I. Bauerfeind, E. Bensmann, F. Ebner, F. Hagemann, C. Hanusch, M. Kolben, M. Mosner, M. Pazos, G. Schmidt, M. Schwoerer, E. Weiß, C. Wolf</i> .....	139
Operationsverfahren .....	139
Brusterhaltende Therapie (BET) .....	141
Behandlung bei Fernmetastasierung .....	142
Resektion nicht palpabler Gewebeveränderungen .....	142
Mastektomie .....	143
Interventionen der Axilla .....	144
Axilläre Lymphonodektomie (ALND) .....	145
OP-Planung bei primärer systemischer Chemotherapie .....	149
Rekonstruktionsverfahren der Brust nach Mastektomie .....	149
Rekonstruktion mit Expander- und Silikonimplantaten .....	150
Rekonstruktion mit Gewebetransfer .....	152
Autologe Fetttransplantation .....	153
Zeitwahl .....	154

### **Radioonkologische Behandlung**

<i>K. J. Borm, S. Behzadi, R. Moser, M. Pazos, S. U. Pigorsch, M. Riepl, S. Schönecker</i> .....	161
Adjuvante Radiotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms & DCIS .....	161
Grundlagen der Bestrahlungstechnik .....	161
Strahlentherapie – DCIS .....	164
Technik und Dosierung der Strahlentherapie bei DCIS .....	165
Boost .....	165
Intervall zwischen Operation und Bestrahlung .....	165
Strahlentherapie – invasives Mammakarzinom .....	166
Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation .....	166
Rationale der Radiotherapie .....	166
Fraktionierung .....	167
Dosisaufsättigung des Tumorbettes .....	168
PBI: Partial Breast Irradiation – partielle Brustbestrahlung .....	170
Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie (PMRT) .....	171
Strahlentherapie nach Rekonstruktion .....	172
Strahlentherapie der regionären Lymphknoten .....	173
Indikation zur Radiotherapie nach primär systemischer Therapie (PST) .....	176
Zeitliche Abstimmung zwischen Operation, Strahlentherapie und adjuvanter systemischer Therapie .....	177
Akut- und Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie .....	178

Strahlentherapie in der Rezidivsituation ..... 179  
 Re-Bestrahlung nach erneuten BET ..... 179  
 Bestrahlung des Lymphabflusses ..... 180  
 Strahlentherapie beim metastasierten Brustkrebs ..... 180

**Medikamentöse Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms**

*C. Scholz, V. Aivazova-Fuchs, A. Androlat, M. Braun, J. Dorn, F. Hagemann, C. Hanusch, N. Harbeck, S. Hasmüller, A. Hester, G. Michl, V. Milani, C. Wolf* ..... 189

Einleitung ..... 189

Allgemeine Aspekte der neoadjuvanten Therapie bzw. Primär Systemischen Therapie (PST) ..... 191

    Ziele und Vorteile ..... 191

    Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pathologischen Komplettemission (pCR) und eines negativen Nodalstatus ..... 192

Fertilitätsershalt bei jungen Frauen ..... 192

Endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ..... 193

    Definitionen ..... 193

    Indikationsstellung ..... 193

    Beginn und Dauer der endokrinen Therapie ..... 193

    Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ..... 194

    Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen ..... 195

    Stellenwert der PARP-Inhibition in der Adjuvanz ..... 197

    Primäre endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ..... 198

    Kurze präoperative endokrine Therapie zur Bestimmung des endokrinen Ansprechens und zur tumorbiologischen Risikostratifizierung ..... 199

Chemotherapie ..... 200

    Indikationsstellung ..... 200

    Beginn und Dauer einer Chemotherapie ..... 200

    Substanzen ..... 202

    Dosisdichte und dosisintensivierte Chemotherapie ..... 203

    Triple-negatives Mammakarzinom ..... 204

Anti-HER2-Therapie ..... 206

    Trastuzumab ..... 206

    Pertuzumab ..... 207

    T-DM1 ..... 208

    Neratinib ..... 208

Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten ..... 209

**Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**

*A. König, V. Aivazova-Fuchs, M. Braun, N. Harbeck, F. Kotzur, A. K. Krämer, D. Kurz, G. Michl, V. Milani, A. Stefan* ..... 215

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, hormonrezeptorpositiv, HER2/neu negativ bzw. HER2-low-Status ..... 217

    Anti-endokrin wirksame Medikamente ..... 217

    Zielgerichtete Kombinationspartner ..... 218

    Erstlinientherapie des metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinoms ..... 221

PARP-Inhibitoren beim BRCA-positiven metastasierten Mammakarzinom .....	222
Camizestrant (C) vs. Fulvestrant (F) bei ESR1-Mutation (SERENA-2) .....	227
Bei Vorliegen einer endokrinen Resistenz .....	229
Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei HER2/neu-Positivität (HER2/neu Score 3+ bzw. pos. FISH/oder CISH) .....	231
Anti-HER2-Therapie .....	231
ZNS-Wirksamkeit der Anti-HER2-Therapie .....	237
Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei triple-negativer Tumorbilogie (ER und PR negativ, HER2/neu negativ) .....	239
Immuntherapie beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom .....	239
Sacituzumab Govitecan (SG) .....	241
Zytostatische Therapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	242
Therapieführung .....	242
Verfügbare Medikamente .....	243
Anti-angiogenetisch wirksame Therapie .....	246
Therapie mit osteoprotektiven Substanzen .....	247
Indikation .....	247
Verfügbare Medikamente .....	247
Gemeinsame Nebenwirkungen von osteoprotektiven Substanzen .....	248
Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von RANKL-Inhibitoren .....	249
Molekulare Tumordiagnostik beim metastasierten Mammakarzinom .....	249

### **Ergänzende therapeutische Maßnahmen**

<i>M. Braun, W. Abenhardt, V. Aivazova-Fuchs, I. Bauerfeind, H. Budiman, O. Dathe, H. Falk, K. Härtl, R. Haidinger, A. Hartmann, K. Hermelink, C. Höß, C. Jakob-Ertel, J. Klein, D. Paepke, C. Riedner, H. Sommer, A. Stefan</i> .....	263
Psychoonkologie in der Brustkrebstherapie .....	264
Belastungen durch die Erkrankung und Therapie .....	264
S3-Leitlinie Psychoonkologie .....	264
Subjektive Krankheitstheorien .....	265
Kinder sind mitbetroffen .....	266
Wichtige Funktion des Behandlungsteams in Bezug auf die Kinder der Erkrankten ..	267
Das Fatigue-Syndrom .....	268
Brustkrebs bei Männern .....	269
Psychoonkologische Interventionen .....	269
Entspannungsverfahren, Visualisierungstechniken, achtsamkeitsbasierte Verfahren ..	270
Körperliche Bewegung und Sport .....	271
Psychotherapeutische Interventionen .....	271
Selbsthilfegruppen, Patientinnenorganisationen und Brustkrebsorganisationen .....	273
Hochschulambulanzen und Beratungsstellen .....	273
Apps und Onlinecoaching .....	275
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen und Rehabilitation .....	276
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen in der postoperativen Phase .....	276
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen nach Abschluss der adjuvanten Therapie ..	277
Spezielle Probleme .....	280
Das sekundäre Lymphödem .....	282
Neurologische Nebenwirkungen .....	285

Operative Möglichkeit bei Armödem .....	285
Heilmittel .....	286
Ergotherapie .....	289
Medizinische Rehabilitation .....	289
Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation .....	290
Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation .....	290
Besondere Inhalte von Reha-Maßnahmen .....	292
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation als Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) .....	292
Ambulanter Rehabilitationssport nach Krebserkrankungen .....	296
Therapieempfehlungen nach Mammakarzinomerkrankung .....	297
Kontrazeption .....	297
Fertilitätsprotektion .....	298
Schwangerschaft .....	298
Vasomotorische Beschwerden .....	298
Mammakarzinom-Patientinnen und HRT .....	299
Nichthormonelle Maßnahmen bei klimakterischen Beschwerden .....	300
Therapie der urogenitalen Atrophie .....	306
Gewicht – Ernährung .....	309
Lifestyle .....	309
Ernährung und Gewicht .....	309
Integrative Medizin .....	312
Integrative Medizin .....	312
Komplementärmedizin (CAM) .....	313
Alternativmedizin .....	313
Anwendung integrativer Therapieverfahren .....	313
Homöopathie .....	314
Anthroposophische Medizin .....	315
Mind-Body-Medizin .....	317
Phytotherapeutika in der Onkologie .....	318
Hyperthermie .....	319
Orthomolekulare Medizin .....	320

**Nachsorge**

<i>W. Abenhardt, O. Dathe, R. Haidinger, A. Scharl, C. Schindlbeck, H. Sommer, J. C. de Waal</i> .....	333
Einleitung .....	333
Ziele der strukturierten Nachsorge .....	333
Nachsorgeleitlinien .....	334
Spätrezidive des MC .....	337
Nachsorge hinsichtlich Lokalrezidiv .....	337
Nachsorge nach Strahlentherapie .....	339
Risikoadaptierte Nachsorge .....	340
Intensivierte Nachsorge .....	341
Metastasensuche – apparative Diagnostik .....	342
Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) LoE 5D .....	342

Tumormarker .....	343
Zirkulierende Tumorzellen/Liquid Biopsy/cell-free DNA .....	343
Bedeutung von Bewegung und Sport in der Nachsorge .....	344
Ernährung in der Tumornachsorge .....	344
Aufklärungsgespräch .....	345
Nachsorgekalender .....	345
Digitale Anwendungen (Apps) in der Nachsorge .....	346
Mammakarzinomnachsorge: Merkblatt für betroffene Frauen .....	347
<b>Sondersituationen:</b>	
<b>Schwangerschaft (PABC), Kinderwunsch, Mammakarzinom des Mannes (MBC)</b>	
<i>A. Andrulat, M. Braun, M. Burgmann, J. Dorn, C. Kern, J. Klein, N. Rogenhofer, C. Scholz</i> .....	349
Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom (pregnancy associated breast cancer, PABC) .....	349
Häufigkeit .....	349
Prognose .....	350
Diagnostik .....	351
Staging .....	352
Lokoregionäre Therapie .....	352
Systemische Therapie .....	353
Schwangerschaft nach Therapie eines Mammakarzinoms .....	354
Amenorrhö-Rate nach Systemtherapie .....	355
Fertilitätserhaltende Maßnahmen .....	356
Ovarprotektion durch GnRH-Analoga .....	357
Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose des Mammakarzinoms .....	358
Stillen nach Mammakarzinom .....	359
Kontrazeption während und nach Therapie eines Mammakarzinoms .....	359
Das Mammakarzinom des Mannes (male breast cancer, MBC) .....	360
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	<b>367</b>
<b>Autoren und Mitglieder der Projektgruppe</b> .....	<b>373</b>
<b>Krebsberatungsstellen – eine Auswahl von Adressen im Großraum München</b> .....	<b>381</b>

# Das Patientenhaus am CCC München

PATIENTENHAUS



## Die zentrale Anlaufstelle für Beratung und Unterstützung von Krebspatienten und deren Angehörigen in München

Die Diagnose Krebs ist eine große Herausforderung, die Fragen, Sorgen und Ängste hervorruft. In dieser Situation möchten wir Sie nicht alleine lassen. Als interdisziplinäres Team mit starken Projektpartnern stellen wir eine niedrigschwellige und patientennahe Anlaufstelle für Betroffene dar und unterstützen Sie individuell, bedarfsgerecht und kostenfrei.

Melden Sie sich gerne unter 089 4400 57431 oder [ccc-muenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:ccc-muenchen@med.uni-muenchen.de).

## Diese Angebote finden Sie im Patientenhaus:



- Psychoonkologische Beratung
- Familiensprechstunde (mit den Projekten Bergfuchse und FreiRAUM)
- KiA - Krebs im Alter
- Sozialberatung



- Beratungsstelle für Ernährung und Krebs
- Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde



- Anlaufstelle für Selbsthilfegruppen
- Gruppenangebote für Patienten und Angehörige
- Informationsveranstaltungen für Patienten, Angehörige und Interessierte
- Weitervermittlung bei medizinischen Fragestellungen

Zugriff auf alle neuen  
Manuale

Einfach Suchen, Lesen,  
Bearbeiten

Video-Aufzeichnung  
der letzten Symposien

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

### Manuale Online

Hier geht es zum **Portalguide**, der die Funktionen von Manuale Online erklärt. Sie finden ihn auch im Menü unter „Themen“. In der mobilen Version finden Sie das Menü rechts oben, dargestellt durch drei horizontale schwarze Balken.

#### Datenbank für interdisziplinäre Projektgruppen

Manuale Online ist die Datenbank des Zuckschwerdt Verlags für Hämatologen und Onkologen des Tumorzentrums München. Sie dient der Erstellung, Verwaltung und Publikation der Blauen Manuale.

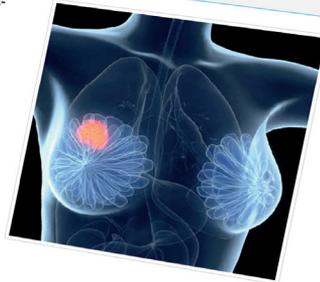
Manuale Online ermöglicht den Projektgruppen des TZM

- sich untereinander zu verbinden
- Online und Offline Nachschlagen, Lesen und Bearbeiten
- Hohe Aktualität

Mit Manuale Online können Anwender ihre Inhalte gemeinsam erstellen, verwalten, publizieren.

Manuale Online bietet

- einen einheitlichen Zugang auf sämtliche Inhalte aller neuen Manuale
- Suchmöglichkeiten nach Band, Artikel, Verfasser, Schlagwort
- Ausdruck-Funktionen
- Download-Optionen auf den eigenen Rechner



#### LOGIN

Sie sind als Benutzer Testzugang eingeloggt.

Abmelden

► Zugang über die TZM-Website:  
[www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)  
direkt: [www.blaue-manuale.de](http://www.blaue-manuale.de)



# Epidemiologie und die Rolle klinischer Krebsregister

G. Schubert-Fritschle, K. Halfter, A. Schlesinger-Raab

## Schlagwörter

Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Subtypen • Gesamtüberleben • relatives Überleben • Zeit bis Progression • Überleben ab Progression • Qualitätssicherung • Qualitätsmanagement • klinische Krebsregister • Prozessqualität • Ergebnisqualität • Benchmarking • Zertifizierung

## 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 Regionen 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*

Region	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

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

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 weiterhin keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene nach wie vor nur geschätzt werden. Die aktuellen Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2019 vor. Das Robert Koch-Institut gibt 71.375 Neuerkrankungsfälle an invasivem Brustkrebs für das Jahr 2019 an, das sind 30,0 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Brustkrebs ist zudem die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (vor dem Lungenkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom). Im Jahr 2020 starben insgesamt 18.425 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 17,6 % (Robert Koch-Institut 2023).

*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 den Brustkrebs der Frau und wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Robert Koch-Institut 2023, 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, zeigt sich bislang nicht (Robert Koch-Institut 2020).

## Klinische Daten aus dem Tumorregister München (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 5,16 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). Ende 2021 wurden die Daten des Tumorregisters München in das zentrale Bayerische Krebsregister migriert, seit 2022 ist die Datenerfassung im TRM eingestellt.

*Einzugsgebiet des TRM*

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

<b>Kennzahlen</b>	<b>Kollektiv</b>	<b>Wert</b>
<b>Neuerkrankungen</b>		
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland <sup>a</sup> (absolut)	2019	71.375
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen <sup>a</sup> (%)	2019	30,4
Rohe Inzidenz (Deutschland <sup>a</sup> ) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	169,6
Inzidenz (Deutschland <sup>a</sup> ) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	114,6
Inzidenz (Deutschland <sup>a</sup> ) (ASR** Welt-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	83,9
Rohe Inzidenz (TRM <sup>b</sup> ) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	142,7
Inzidenz (TRM <sup>b</sup> ) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	101,1
Inzidenz (TRM <sup>b</sup> ) (ASR** Welt-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2019	73,3
<b>Alter</b>		
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland <sup>a</sup> ) (Jahre)	2018	64
Medianes Erkrankungsalter (TRM <sup>b</sup> ) (Jahre)	2019	65,6
Erkrankungsalter (10 %/90 %-Perzentil***) (TRM <sup>b</sup> ) (Jahre)	2019	46,7/82,8
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM <sup>b</sup> ) (Jahre)	2019	74,3
<b>Überleben</b>		
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland <sup>a</sup> ) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2017/2018	79/88
10-Jahres-Überlebensrate (Deutschland <sup>a</sup> ) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2017/2018	67/83
5-Jahres-Überlebensrate (TRM <sup>b</sup> ) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	81,1/88,0

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

10-Jahres-Überlebensrate (TRM <sup>b</sup> ) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	67,7/79,9
<b>Sterbefälle</b>		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland <sup>a</sup> (absolut)	2020	18.425
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland <sup>a</sup> (%)	2020	17,6
Rohe Mortalität (Deutschland <sup>a</sup> ) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	43,7
Mortalitätsrate (Deutschland <sup>a</sup> ) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	21,8
Mortalitätsrate (Deutschland <sup>a</sup> ) (ASR** Welt-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	14,6
Rohe Mortalität (TRM <sup>b</sup> ) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	41,8
Mortalitätsrate (TRM <sup>b</sup> ) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	23,2
Mortalitätsrate (TRM <sup>b</sup> ) (ASR** Welt-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	15,5

\* 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 46,7 Jahre, 10 % sind älter als 82,8 Jahre.

<sup>a</sup> Robert Koch-Institut (2019) und Online-Datenbankabfrage (ZfKD 2023).

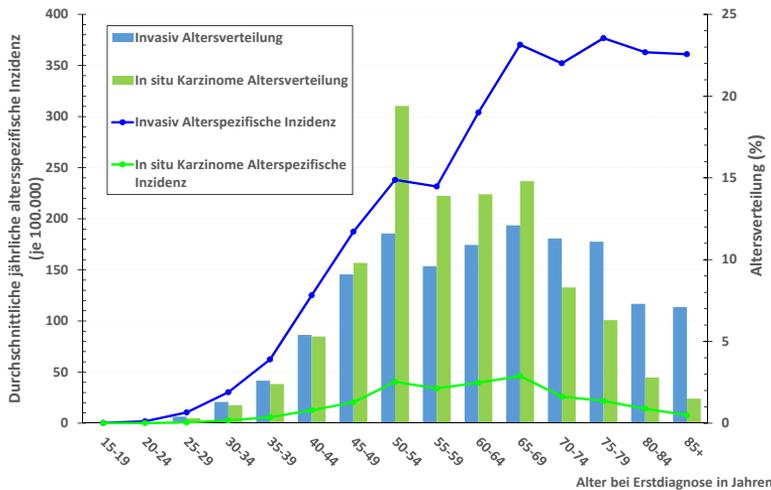
<sup>b</sup> Tumorregister München (TRM) (12/2021).

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 zeigt für invasive Karzinome und In-situ-Karzinome jeweils die prozentuale Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die altersspezifischen Inzidenzen für die Jahrgangskohorten 2010–2020. 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 64,7 Jahren und einem Median von 65,3 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).

Die prozentuale Altersverteilung der In-situ-Karzinom-Patientinnen zeigt mit 19,3 % einen Gipfel in der Altersklasse 50–54 Jahre, mit einem Mittelwert von 59,7 Jahren und einem Median von 58,8 Jahren ist das Kollektiv um ca. 5 Jahre jünger. Mit dem Alter nimmt die Häufigkeit stetig ab und liegt bei den über 84-Jährigen bei 1,5 % (invasiv 7,1 %).



**Abbildung 1** Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen 2010–2020 inklusive DCO-Fälle für Frauen mit invasiven Karzinomen ( $n = 42.367$ ) und In-situ-Karzinomen ( $n = 4300$ )

Tabelle 3 gibt einen Überblick über Prognosefaktoren wie Altersmittelwert, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, 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 (Hormonrezeptorstatus, 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 41,5 % am häufigsten, gefolgt vom Luminal-A-like-Typ mit 36,2 %. Triple-negative Karzinome kommen hingegen nur in 9,2 % der Fälle vor. Die Prognose ist erwartungsgemäß bei Luminal-A-like-Tumoren am besten, mit 70,6 % pT1-Tumoren, 22,9 % befallenen Lymphknoten und 5,0 % Fernmetastasen, im Vergleich etwa zur HER2+ Non-luminal-Gruppe mit 53,9 % pT1, 20,7 % pN+ und 12,2 % M1-Karzinomen. Auffällig ist der 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 2010–2020 (n = 17.503)*

	<b>pT-Kategorie</b> %	<b>Alter (Mittelwert)</b> <b>Jahre</b>	<b>pN positiv</b> %	<b>G3</b> %	<b>Rezeptor-negativ</b> %	<b>HER2/neu-positiv</b> %	<b>Primär M1</b> %
<b>pTis</b>	12,8	59,7	0,4	–	17,9	28,6	0
<b>pT1</b>	53,3	62,8	17,0	9,8	4,7	5,4	0,5
<b>pT1a</b>	3,7	60,8	5,5	7,6	10,0	12,7	0,5
<b>pT1b</b>	14,8	62,1	9,2	6,1	4,1	5,1	0,3
<b>pT1c</b>	34,8	63,4	21,5	11,7	4,4	4,8	0,5
<b>pT2</b>	27,5	66,7	41,5	24,6	8,1	7,5	2,5
<b>pT3</b>	3,8	68,5	66,5	25,9	12,2	8,4	7,9
<b>pT4</b>	2,7	77,0	75,6	42,5	14,2	12,6	24,4
<b>Gesamt</b>	<b>100,0</b>	<b>64,1</b>	<b>26,7</b>	<b>16,2</b>	<b>7,8</b>	<b>6,7</b>	<b>1,9</b>

Für HER2-negative, hormonrezeptorpositive Tumoren hat eine Analyse von Schrodi et al. im Jahr 2021 ergeben, dass für Tumoren mit niedriger Hormonrezeptor-expression (1–9 %) die Prognose zu hormonrezeptornegativen Tumoren vergleichbar ist. Deshalb sollte die Definition von Hormonrezeptor-Positivität erneut überarbeitet und die Therapie für Patientinnen mit niedriger Hormonrezeptorexpression an das Vorgehen bei triple-negativen Tumoren angepasst werden.

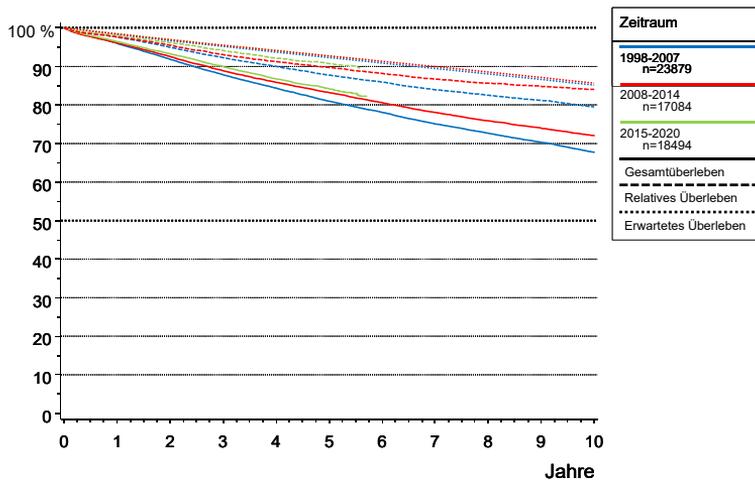
*Tabelle 4 Verteilung pT/pN/M für molekulare Subtypen\* (invasive Karzinome, Jahrgangskohorten 2010–2020, n = 18.802)*

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

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

Die folgenden Survival-Analysen nach Zeitraum beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor in den Jahren 1998–2020 bzw. 2010–2020. In-situ-Karzinome wurden nur in Abbildung 2 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 2 sind die Survival-Kurven für gesamtes (= beobachtetes), relatives ( $\approx$  tumorspezifisches) und erwartetes Überleben für drei verschiedene Zeiträume dargestellt. Aus der Grafik geht hervor, dass in den letzten Jahren (2015–2020) eine leichte Steigerung der gesamten und relativen Überlebensraten erreicht werden konnte. Betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Zeitraum 1998–2007 noch 81,0 % (relativ: 87,7 %), so stieg sie im Zeitraum 2015–2020 auf 84,1 % (relativ 90,7 %). Dies entspricht einer Steigerung des Gesamtüberlebens um 3,1 und des relativen (tumorspezifischen) Überlebens um 3,0 Prozentpunkte.



**Abbildung 2** Gesamtüberleben und relatives Überleben im Einzugsgebiet des TRM aufgeteilt nach drei Zeitabschnitten (inkl. in situ)

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, wird der Einfluss des Alters auf das relative Überleben erst in der Altersklasse  $\geq 80$  Jahre deutlich. Hier liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in einem Kollektiv von 2010–2020 bei 72,1 %, während sie sich in den jüngeren Altersklassen zwischen 92,9 % und 87,6 % bewegt.

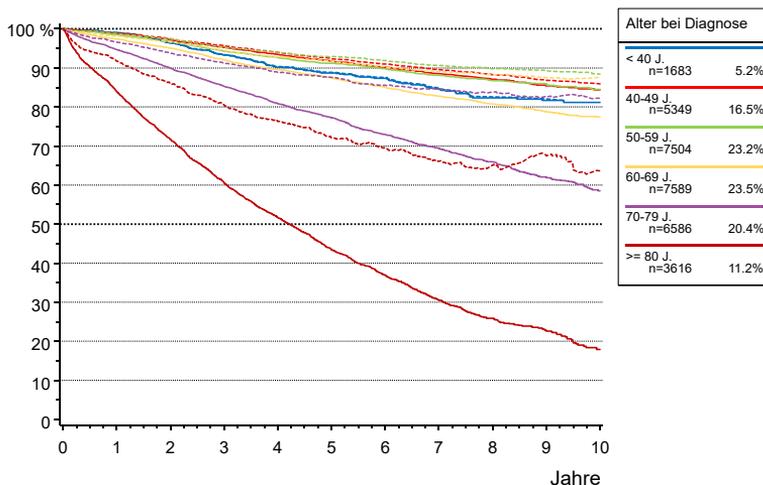


Abbildung 3 Überleben nach Alter bei Diagnose invasives Mammakarzinom (ohne DCO, 2010–2020, n = 32.327). Die durchgehenden Linien zeigen jeweils das Gesamtüberleben und die gestrichelten Linien das relative Überleben.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom ist die Zahl der befallenen axillären Lymphknoten (nicht dargestellt). Während bei negativem Lymphknotenstatus (N0) die relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate 98,9 % bzw. 96,1 % beträgt, werden bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 56,8 % bzw. 38,1 % erreicht.

Überleben nach Hormonrezeptorstatus

Abbildung 4 zeigt die relativen Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, also den Kombinationen aus den Befunden des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR). Erwartungsgemäß weisen ER- und PR-positive Patientinnen mit 92,6 % die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf, Frauen mit ER- und PR-negativem Tumor hingegen mit 77,9 % 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 77,9 % bei Patientinnen mit einem ER-negativen/PR-positiven Tumor.

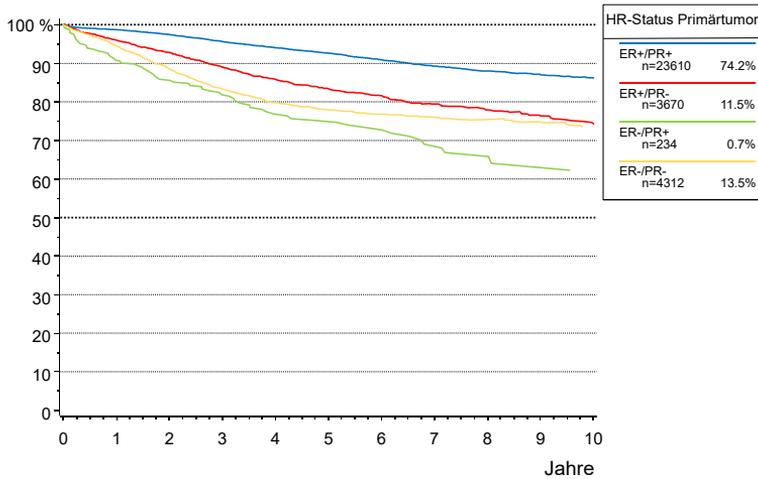


Abbildung 4 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (2010–2020, n = 31.826)

Auch der HER2/neu-Status ist ein wichtiger Prognosefaktor (Abb. 5a). Bei Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Tumor beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 90,7 % und die 10-Jahres-Rate 84,4 %, während die Raten bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Tumor bei 85,6 % bzw. 77,0 % liegen.

Das relative Überleben in Abhängigkeit von den molekularen Subtypen ist in Abbildung 5b dargestellt. Erkennbar ist eine deutlich schlechtere Prognose bei HER2+ Non-luminal-Tumoren sowie bei triple-negativen Tumoren. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt hier 82,7 % bzw. 76,0 %. Patientinnen mit einem Luminal-A-like-Tumor haben hingegen eine sehr gute Prognose. Nach 5 Jahren sind 96,1 % und nach 10 Jahren 91,3 % nicht am Mammakarzinom verstorben. Luminal-B-like (HER2-): 87,9 % bzw. 80,0 %; Luminal-B-like (HER2+): 87,4 % bzw. 78,1 %.

Überleben nach HER2/neu-Status und molekularen Subtypen

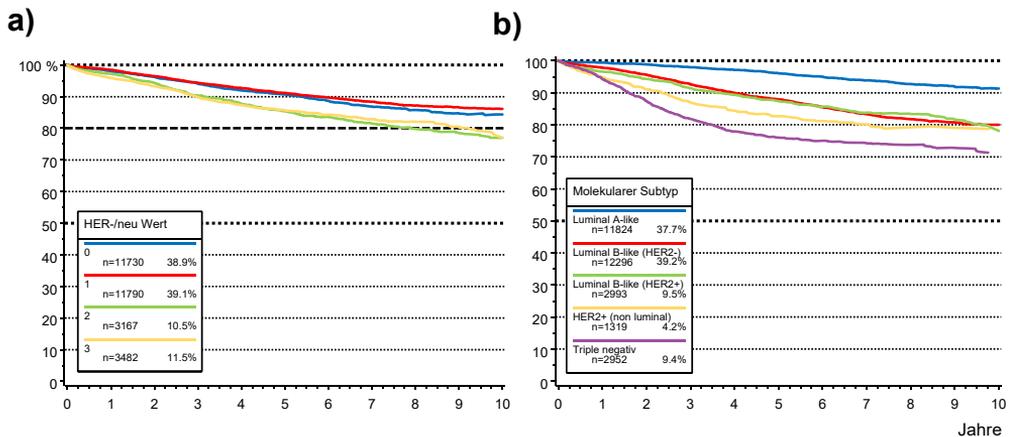


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom (a) HER2/neu-Wert (n = 30.169) und von (b) molekularen Subtypen (n = 31.384, beide 2010–2020)

*Zeit bis zur 1. Progression*

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

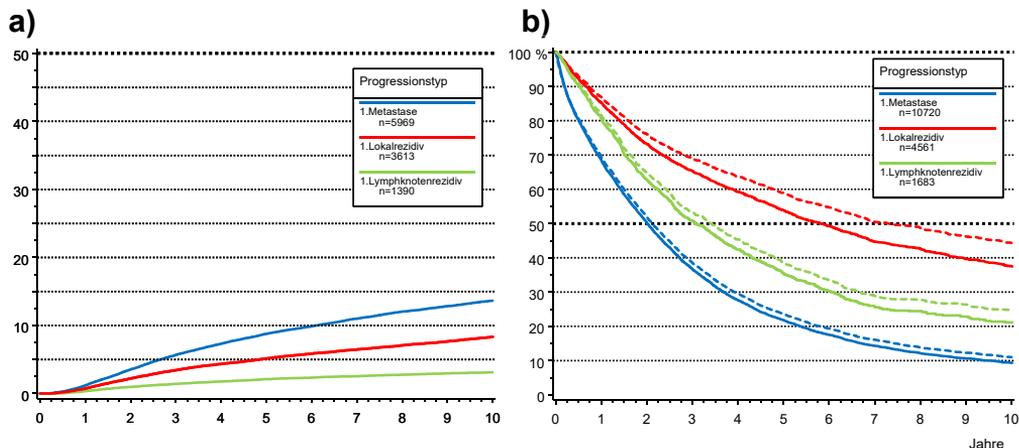


Abbildung 6 (a) Zeit bis zur 1. Progression (TTP) nach Progressionstyp (kumulative Inzidenz) (primär M0, 1998–2020, n = 56.725), (b) Gesamt- und relatives Überleben nach Progressionstyp (n = 16.964)

*Überleben ab Progression*

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 6b. Unter dem jeweiligen Progressionstyp ist generell das erste Ereignis in einem progredienten Krankheitsverlauf subsumiert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Lokalrezidiv 58,49 %, beim Lymphknotenrezidiv 38,5 % und bei einer Metastase als erster Progression 23,6 %.

**Zur Rolle klinischer Krebsregister**

Die Versorgung von Krebspatienten erfolgt in der Regel interdisziplinär, intersektoral und somit fachgruppenübergreifend. Dies gilt auch für Mammakarzinom-Patientinnen. Die meisten Tumoren werden primär von Gynäkologen, Radiologen, Pathologen, Hämatonkologen und Strahlentherapeuten behandelt, die bei Bedarf spezielle Fachgebiete wie plastische Chirurgen, Psychoonkologen, Sozialdienste, Komplementärmediziner und Physiotherapeuten einbeziehen. Inzwischen ist die Behandlung vielerorts auf sogenannte Brustzentren konzentriert, die die Behandlungsfälle in interdisziplinären Tumorkonferenzen diskutieren. Die Vor- und Nachsorge findet in der Regel im niedergelassenen fachärztlichen Sektor statt, auch die Diagnosestellung Mammakarzinom erfolgt zunehmend extern (z. B. im Rahmen des Mammografie-Screenings). Diese Versorgungsträger können letztlich nur über ein einrichtungsübergreifendes Datenmanagement vernetzt werden. Hierzu bieten sich regionale klinische Krebsregister an.

*einrichtungübergreifendes Datenmanagement*

Die regionale Dokumentation der Befunde und Therapien im klinischen Krebsregister gibt Aufschluss über die Prozessqualität, anhand der systematischen, **institutionsunabhängigen** Dokumentation des Krankheitsverlaufs kann die Ergebnisqualität beurteilt werden, da die einrichtungseigene Erfassung des Follow-up oft unvollständig bleibt. Um Daten für die Erfolgsmessung insbesondere aus der Routinebehandlung zu erhalten, müssen die Befunde und Behandlungen aus dieser interdisziplinären, sektorübergreifenden Versorgungskette chronologisch abgebildet werden. Das bedeutet, die Versorgung der einzelnen Patientinnen über Jahre, zum Teil **mehrere Jahrzehnte** zu begleiten. Nur so können bei den großen Fallzahlen zum Mammakarzinom mit einem hohen Anteil kurativ behandelter Patientinnen relevante Verläufe, auch Spätverläufe sowie z. B. Zweitmalignome erfasst werden. Die Nachsorge der insbesondere bei Brustkrebs Langzeitüberlebenden ist zunehmend im Fokus der Medizin (DKFZ 2023). Das Langzeitüberleben kann zur Beantwortung hochaktueller Fragestellungen wichtig sein: So kam es z. B. im Verlauf der Corona-Pandemie zu Verzögerungen bezüglich der Diagnostik (z. B. im Rahmen des Mammografie-Screenings) und damit auch der Therapie. Anhand amerikanischer Daten von 2010–2014 mit einem mittleren Follow-up von 41 Monaten wurde eine Verzögerung von bis zu 8 Wochen zwischen Erstdiagnose und OP als für die Gesamtmortalität unerheblich angesehen (Wiener et al. 2023). Beim Mammakarzinom erscheint allerdings ein Follow-up von 15 bis 20 Jahren nötig, um wirklich belastbare Aussagen dazu machen zu können (Halfter et al. 2023). Mit Sicht auf die Versorgungsträger ist insbesondere in Ballungszentren zu beachten, dass es in einer Region mehrere Krankenhäuser, zum Teil auch mehrere Brustzentren gibt. Die Dienstleistungen klinischer Krebsregister liegen somit u. a. in der kontrollierten Zusammenführung der Daten aus verschiedenen Versorgungseinrichtungen, in der Einarbeitung des „Life Status“ und in der Evaluation klinikspezifischer und regionaler Prozess- und Ergebnisqualität (Stichwort: Vernetzung). Stellenwert und Aufwand eines solchen Datenmanagements in einer definierten, „überschaubaren“ Region sowie der Zeitaufwand für eine sinnvolle Evaluation werden in der Regel deutlich unterschätzt, z. B. der Abgleich mit den Todesbescheinigungen, mit allen malignen pathologischen Befunden und das Zuordnen von Befunden mit deren Behandlung im Krankheitsverlauf.

Eine Herausforderung für klinische Krebsregister ist es, die Daten im Krankheitsverlauf logisch konsistent zusammenzustellen und für die Analyse nach klinischen oder strukturellen Parametern aufzubereiten.

Eine solche Datenbasis kann dann von allen Kooperierenden genutzt werden. Individuelle Patientendaten (Kasuistiken) können von Vor-, Mit- und Nachbehandlern abgerufen werden. Ein Pathologe kann z. B. auf die Tumoranamnese eines Patienten zugreifen, wenn ihm zur angeforderten Befundung keine weiteren anamnestischen Angaben vorliegen. Die Untersuchungen können dadurch im Einzelfall spezifischer geplant werden. Oder eine Klinik kann einfache Abfragen formulieren („Wie viele Patientinnen meiner Klinik haben ein Rezidiv, welche Patientinnen sind verstorben?“) und so auf Kasuistiken zugreifen, aus deren Überprüfung man lernen kann.

Die Evaluation klinischer Daten beginnt beim kritischen Prüfen auffälliger Kasuistiken; Evaluation bedeutet aber auch Nutzung aggregierter Daten verschiedener Patientenkohorten, z. B. im Zentrum oder außerhalb operiert, dem Zentrum nur zur Systemtherapie zugewiesen u. a. m.

Sinnvolle Evaluation erfordert eine differenzierte Sicht auf onkologische Krankheitsverlaufsdaten, die von klinischen Krebsregistern durch sorgfältige Aufberei-

*Untersuchungen können im Einzelfall dadurch spezifischer geplant werden*

*Krankheitsverlaufsdaten*

tung aller Patientendaten erleichtert wird. Faire Klinikvergleiche müssen den unterschiedlichen Patientenkohorten in den Kliniken Rechnung tragen und Alter, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose sowie weitere wichtige tumorassoziierte Prognosefaktoren in multivariaten Analysen berücksichtigen.

Qualitätssicherung lebt von der Transparenz und der Kommunikation, die alle involvierten Interessen betrifft; die Leitlinien sind dabei Orientierungshilfen. Ausgehend vom überprüften Einzelfall führt die Evaluation von Patientenkohorten zu aggregierten, bewerteten Analysen für die Versorgungsträger einer Region, dies auch vergleichend im Sinne des sog. Benchmarkings. Der Sinn ergibt sich erst aus dem Arbeiten mit den Daten und dem Austausch darüber, also aus einer Kommunikation, die solche Lernprozesse empirisch fundiert fördert. Jedes klinische Krebsregister kann und sollte sich „einmischen“ und Ergebnisse für verschiedene Zielgruppen – Patienten, Ärzte, interdisziplinäre Zentren, die Scientific Community – kommunizieren.

### **Versorgungsbegleitende Datenübermittlung**

Vollständigkeit und Vollständigkeit der Dokumentation und eine möglichst niedrige DCO-Rate („death certificate only“ – Krebsfälle, die dem Krebsregister nur aufgrund einer Todesbescheinigung bekannt werden) sind Qualitätskriterien für ein klinisches Krebsregister und spiegeln die Kooperationsbereitschaft von Kliniken und Ärzten einer Region wider.

Im Unterschied zu Studien, in denen die Studienkoordination für die gesamte Dokumentation eines Studienpatienten verantwortlich ist, stellt ein klinisches Krebsregister an jeden Versorgungsträger die Forderung, den eigenen Befund- und Behandlungsbeitrag sowie relevante Verlaufsparemeter versorgungsbegleitend und zeitnah, vollständig und vollständig einzubringen.

Das Erstellen logisch konsistenter und inhaltlich vollständiger Krankheitsverläufe auf diesem Wege setzt außerdem folgende Maßnahmen und Prüfungen voraus:

1. Die Qualität der Daten sollte von der meldenden Klinik Jahrgang für Jahrgang geprüft werden bzw. überhaupt zur Prüfung verfügbar sein, Unzulänglichkeiten sollten korrigiert werden können.
2. Fehler oder Inkonsistenzen, die auch aus der Meldung anderer Fachgebiete resultieren können (Widersprüche, fehlende Angaben etc.), sollten in Kooperation aller involvierten Melder behoben werden.
3. Die Dokumentation oder auch die Fortschreibung des Krankheitsverlaufs kann durch ein WEB-basiertes Meldeportal erleichtert werden.

#### *Datenpflege*

Die Pflege der Daten zu Versorgungsketten ist Teil einer(s) ganzheitlichen Qualitätssicherung bzw. Qualitätsmanagements. Die Nutzung dieses Datenmaterials und die Rückkopplung von Ergebnissen ist auf vielfältige Weise möglich. Vier Beispiele sind im Folgenden genannt.

### **Rückkopplung von Ergebnissen**

1. Die Öffentlichkeit hat über das Internet freien Zugang zu ausgewählten Ergebnissen aus der Region, die ein Abbild der Versorgungsrealität geben.

2. Auf der zweiten Ebene der Rückkopplung (mit Benutzername und Passwort) werden aggregierte Ergebnisse für das gesamte Einzugsgebiet aufbereitet. Auf dieser Ebene legt ein regionales klinisches Krebsregister zum einen sein Arbeitsvolumen offen, wie z. B. die Anzahl der bearbeiteten Dokumente, die gesetzlichen Rahmenbedingungen und die Anforderungen an die Kliniken. Zum anderen werden die Versorgungsergebnisse aus dem gesamten Einzugsgebiet sehr differenziert aufbereitet und bewertet, insbesondere im anonymisierten Klinikvergleich (Benchmarking) und mit multivariaten Analysen. Ergebnisse einzelner Kliniken sind auf dieser Ebene nicht zugänglich (siehe Punkt 3.).
3. Über diese Ebene ist für die Kooperationspartner der Zugriff auf die Auswertungen der eigenen Daten möglich. Auswertungen zum Stand ihres eigenen Klinikkollektivs, zu den übermittelten Dokumenten und zu tumor- und klinikspezifischen Aspekten erlauben es, die Situation in der eigenen Klinik sowie die Qualität der Dokumentation und der Patientenversorgung zu beurteilen. Kliniken, die sich einer Zertifizierung unterziehen möchten, finden hier gesondert bereitgestellte Auswertungen, welche die einzelne Klinik im Zertifizierungsprozess unterstützen. Auch diese Ebene ist über das Internet nur mit klinikeigenem Benutzernamen und Passwort zugänglich.
4. Die heutige Technologie ermöglicht es, über ein Meldeportal den kooperierenden Kliniken und Ärzten (wieder nur mit Benutzernamen und Passwort) Zugriff auf diejenigen Patientendaten zu geben, für die von der anfragenden Klinik auch Befunde und Behandlungen dokumentiert wurden. Der Abruf individueller Krankheitsverläufe und die Fortschreibung dieser Krankheitsverläufe sowie die Erstellung von Patientenlisten nach einzelnen Selektionskriterien (wie Diagnose, Jahr der Diagnosestellung etc.) sind relevante Funktionen für die Dokumentation und Bewertung einer langfristig erforderlichen, sektorübergreifenden Versorgung.

Zugriff auf  
Auswertungen

---

#### Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.