

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



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
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

Epidemiologie und die Rolle klinischer Krebsregister

<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

Risikomodulierende Faktoren – Genetik, Lebensstil, Hormone

<i>N. Ditsch, M. B. Köpke, T. Baumgartner, H. Budiman, S. Grill, A. Hester, V. Steinke-Lange, C. Höß</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

Bildgebende und interventionelle Diagnostik

<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 [®] , EndoPredict [®] , MammaPrint [®] oder Prosigna [®]	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. Androlat, 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

<i>C. Scholz, V. Aivazova-Fuchs, A. Andrulat, M. Braun, J. Dorn, F. Hagemann, C. Hanusch, N. Harbeck, S. Hasmüller, A. Hester, G. Michl, V. Milani, C. Wolf</i>	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 Komplettremission (pCR) und eines negativen Nodalstatus	192
Fertilitätserhalt 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

<i>A. König, V. Aivazova-Fuchs, M. Braun, N. Harbeck, F. Kotzur, A. K. Krämer, D. Kurz, G. Michl, V. Milani, A. Stefan</i>	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
Sondersituationen:	
Schwangerschaft (PABC), Kinderwunsch, Mammakarzinom des Mannes (MBC)	
<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
Stichwortverzeichnis	367
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	373
Krebsberatungsstellen – eine Auswahl von Adressen im Großraum München	381

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.

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**

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).

epidemiologische
Basiszahlen für
Deutschland

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).

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)*

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

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

10-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	67,7/79,9
Sterbefälle		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland ^a (absolut)	2020	18.425
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland ^a (%)	2020	17,6
Rohe Mortalität (Deutschland ^a) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	43,7
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	21,8
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Welt-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	14,6
Rohe Mortalität (TRM ^b) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	41,8
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Europa-Standard) je 100.000 Frauen/Jahr	2020	23,2
Mortalitätsrate (TRM ^b) (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.
^a Robert Koch-Institut (2019) und Online-Datenbankabfrage (ZfKD 2023).
^b 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 Versorgungsaltag 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 %).

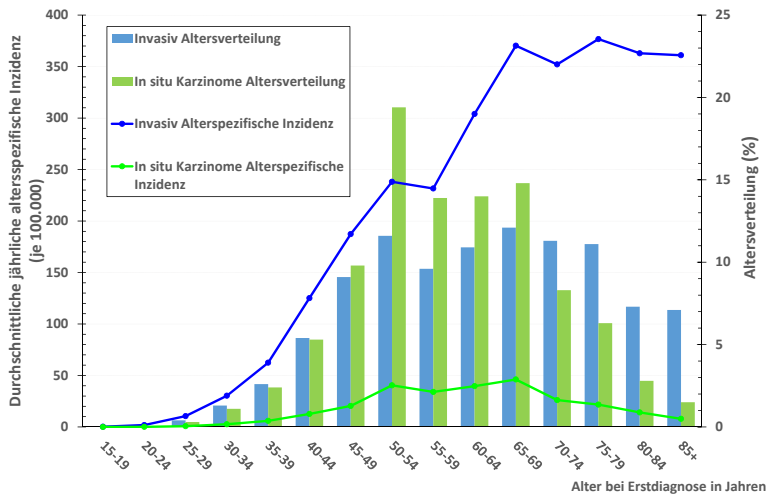


Abbildung 1 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen 2010–2020 inklusive DCO-Fälle für Frauen mit invasiven Karzinomen ($n = 42.367$) und In-situ-Karzinomen ($n = 4300$)

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 Tumorstadium 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)

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

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)

	Luminal-A-like	Luminal-B-like (HER2–)	Luminal-B-like (HER2+)	HER2+ non-luminal	Triple-negativ
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
Gesamt	36,2	41,5	9,2	3,9	9,2

* 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.

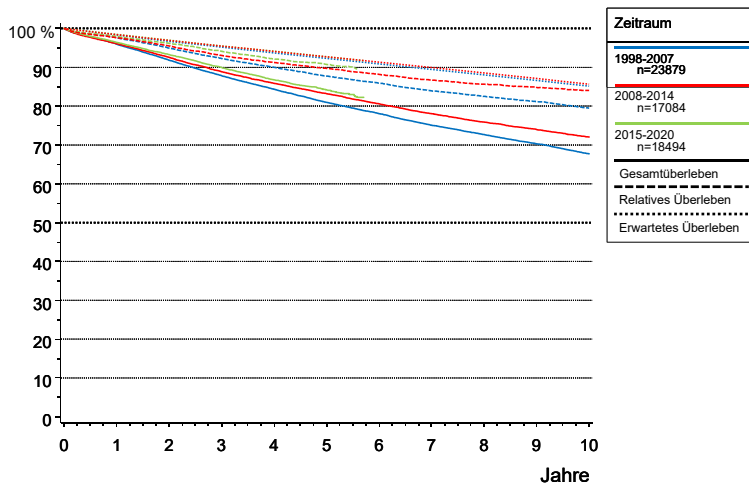


Abbildung 2 Gesamtüberleben und relatives Überleben im Einzugsgebiet des TRM aufgeteilt nach drei Zeitabschnitten (inkl. in situ)

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, wird der Einfluss des Alters auf das relative Überleben erst in der Altersklasse ≥ 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.

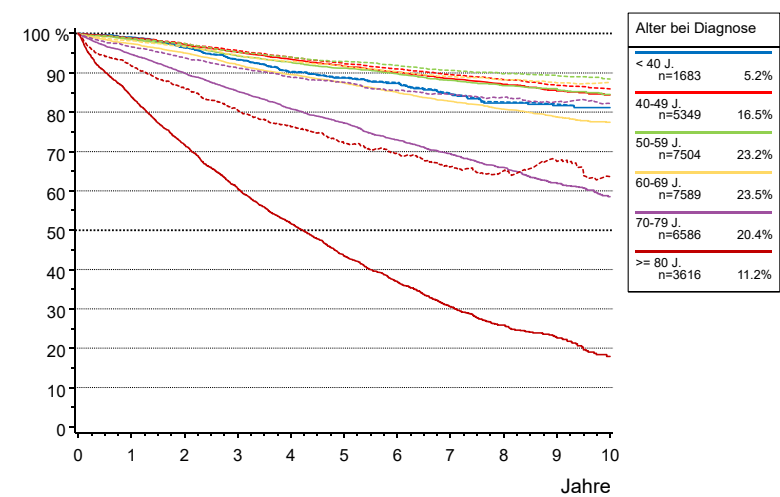


Abbildung 3 Überleben nach Alter bei Diagnose invasives Mammakarzinom (ohne DCO, 2010–2020, n = 32.327). Die durchgehenden Linien zeigen jeweils das Gesamtüberleben und die gestrichelten Linien das relative Überleben.

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.

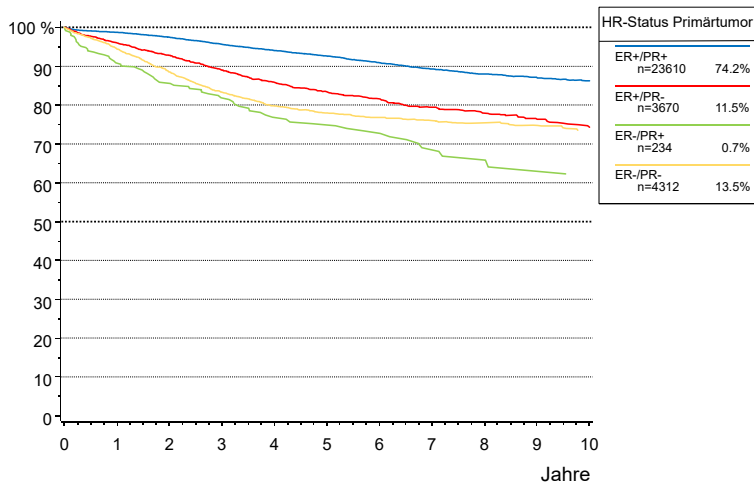


Abbildung 4 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (2010–2020, n = 31.826)

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

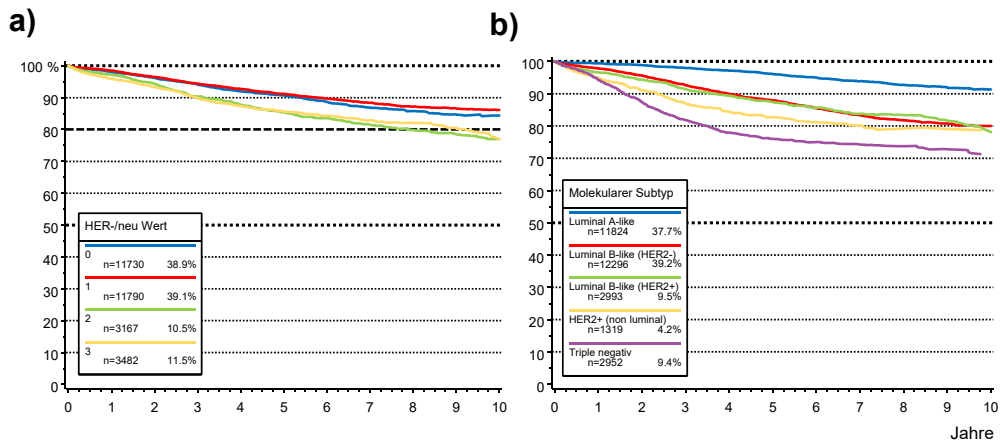


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom (a) HER2/neu-Wert (n = 30.169) und von (b) molekularen Subtypen (n = 31.384, beide 2010–2020)

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).

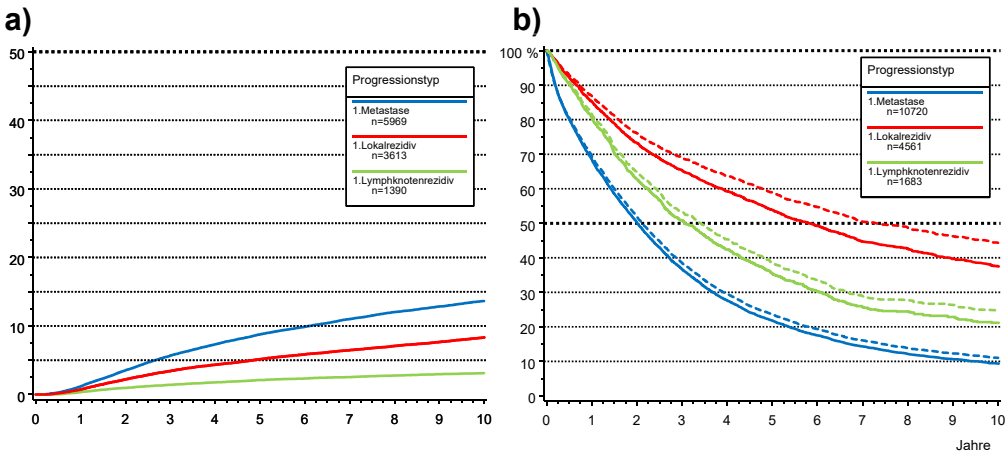


Abbildung 6 (a) Zeit bis zur 1. Progression (TTP) nach Progressionstyp (kumulative Inzidenz) (primär M0, 1998–2020, n = 56.725), (b) Gesamt- und relatives Überleben nach Progressionstyp (n = 16.964)

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.

einrichtungsüber-
greifendes Daten-
management

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.

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, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status.
- Auch die molekularen Subtypen, die aus den Surrogatparametern Hormonrezeptorstatus, 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.
- Da die Versorgung von Krebspatienten interdisziplinär und intersektoral erfolgt, ist eine Vernetzung der Daten über ein einrichtungsübergreifendes Datenmanagement durch klinische Krebsregister sinnvoll.
- Nach der Zusammenführung der Daten durch ein klinisches Krebsregister können neben Kasuistiken auch klinikspezifische Daten sowie aggregierte Daten der gesamten Region dargestellt werden. Dies erlaubt eine Analyse verschiedener Aspekte der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität.
- Die Rückkopplung von Ergebnissen kann via Internet auf verschiedenen Ebenen, in der Regel passwortgeschützt für behandelnde Ärzte und Kliniken, erfolgen; einige aggregierte Auswertungen sollten der Öffentlichkeit auch frei zur Verfügung stehen.

Literatur

- Bray F, Colombet M, Mery L et al (Hg) (2017) Cancer Incidence in Five Continents, Vol XI electronic version). Lyon: International Agency for Research and Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.fr> [letzter Zugriff: 04.05.2023]
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al (2015) Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26(8): 1533–46
- Globocan (2020) Cancer Today. Cancer fact sheets. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> [letzter Zugriff: 04.05.2023]
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al (2011) Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22: 1736–47
- Halfter K, Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G et al (2023) Risk of metastasis in breast cancer through delay in start of primary therapy. *Lancet Reg Health Eur.* 29:10045. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100645.
- Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) (2023) <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-krebs-langzeitueberleben.pdf> [letzter Zugriff: 03.05.2023]
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hg) (2021) Krebs in Deutschland 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Schrodi S, Braun M, Androlat A et al (2021) Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Ann Oncol* 32(11):1410–24
- Tumorregister München (TRM) (2021) www.tumorregister-muenchen.de bzw. www.tumorregister-muenchen.de/area.php [letzter Zugriff: 04.05.2021]
- Wiener A, Hanlon BM, Schumacher JR et al (2023) Reexamining Time from Breast Cancer Diagnosis to Primary Breast Surgery. *JAMA Surg* 158 (5):485–492. doi: 10.1001/jamasurg.2022.8388.
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2023) Datenbankabfrage unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [letzter Zugriff: 11.04.2023]

Risikomodulierende Faktoren – Genetik, Lebensstil, Hormone

N. Ditsch, M. B. Köpke, T. Baumgartner, H. Budiman, S. Grill,
A. Hester, V. Steinke-Lange, C. HöB

Schlagwörter

Gendiagnostik • Tumorsuppressor-Gene • familiärer Brust- und Eierstockkrebs • assoziierte Karzinomerkrankungen • Prävention (primär, sekundär, tertiär) • Risikoreduktion • Hormonersatztherapie

Das individuelle Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird von verschiedenen intrinsischen und externen Faktoren bestimmt. Bei risikomodulierenden Faktoren spielen Genetik, Lebensstil und Hormone eine Rolle.

Genetische und nichtgenetische Risikofaktoren für ein Mammakarzinom

Gruppen von Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko sind wie folgt definiert:

- Frauen mit familiärer Belastung bzw. gesicherter erblicher Brustkrebsprädisposition
- Frauen mit bereits aufgetretenen Brusterkrankungen und Risikoläsionen
- Frauen im höheren Lebensalter (Erkrankungsgipfel > 50. Lebensjahr)

erhöhtes Mammakarzinomrisiko

Darüber hinaus kann das Zusammenspiel genetischer Risikofaktoren und nicht-genetischer Risikofaktoren zu einer multifaktoriellen Risikoerhöhung führen.

Nichtgenetische Risikofaktoren

- Reproduktivitäts- und Zykluscharakteristika
- Ernährungszustand, Body-Mass-Index, körperliche Aktivität
- Vorerkrankungen (z. B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ II)
- Kanzerogene, u. a. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung
- hohe Brustdichte und Veränderungen des Dichtegrades in der Mammografie
- proliferative und präkanzeröse Gewebeveränderungen/Risikoläsionen
- endokrine Störungen während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung

Genetische Risikofaktoren

Für die Entstehung von Brustkrebs wurden eine Reihe hoch- und moderat-penetranter Risikogene beschrieben. Allerdings können auch (in der Bevölkerung häufige) schwache genetische Risikofaktoren (krankheitsassoziierte Single Nucleotide

Polymorphisms – SNPs) im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko verursachen. Dies spiegelt die folgende Abbildung aus der AGO-Leitlinie diesen Jahres (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e. V., 2023) wider (Abbildung 1).

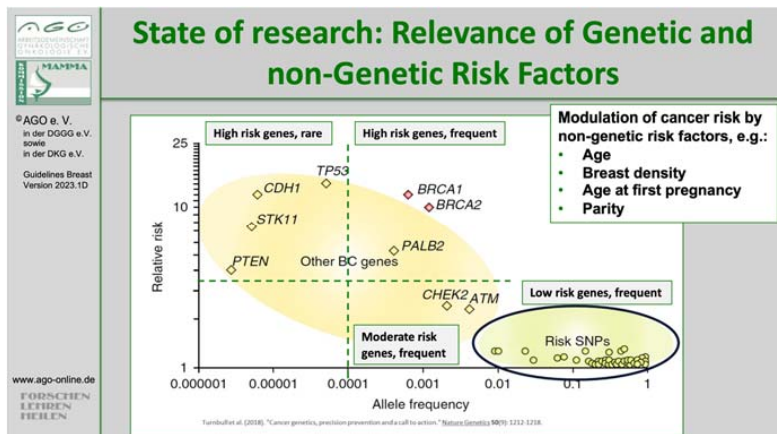


Abbildung 1: Genetische und andere Risikofaktoren führen zu einer Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Mammakarzinoms

Bei einer monogenen Brustkrebsprädisposition ist eine einzelne genetische Veränderung (sog. pathogene bzw. krankheitsverursachende Variante) für die Risikoerhöhung ursächlich. **Pathogene Varianten** in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* führen beispielsweise zu einem deutlich erhöhten lebenslangen Risiko, an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken (Kast et al. 2016; Kuchenbaecker et al. 2017; Mavaddat et al. 2013). Der technische Fortschritt auf dem Gebiet der Genomanalyse durch „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) hat in jüngster Zeit die rasche Identifizierung weiterer Risikogene in translationalen Forschungsprojekten ermöglicht (Breast Cancer Association et al. 2021; Hu et al. 2021). Aktuell kann davon ausgegangen werden, dass ca. 35–40 % aller familiär gehäuften und bis zu 10 % aller Mammakarzinome monogen verursacht werden. Neben Hochrisikogenen gibt es Gene, die mit einem moderaten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms einhergehen. Eine deutlich geringere Wirkung wird den SNPs zugeschrieben, die vor allem in Kombination mit nichtgenetischen Risikofaktoren oder einer zusätzlichen monogenen Prädisposition relevant werden (s. Abbildung 1 und Tabelle 1).

Auswertungen auf neuester Datenbasis zu genetischen und klinischen Aspekten ermöglichen immer genauere Aussagen zum Erkrankungsrisiko und Empfehlungen hinsichtlich Therapie und Früherkennung innerhalb von Leitlinien. Das vorliegende Kapitel fasst die auf dem Boden der aktuellen Datenbasis gültigen Empfehlungen und zukünftigen Ausblicke zu familiär auftretenden Formen des Mammakarzinoms zusammen.

Risikomodelle

Eine sichere Bestimmung des individuellen Erkrankungsrisikos ist (noch) nicht möglich. Risikomodelle zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine momentan gesunde Frau berücksichtigen u. a. Alter, Ethnie, Anzahl von an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades, Alter bei der Menarche und bei

der ersten Lebendgeburt, Zahl der Schwangerschaften, BMI, Alkoholkonsum, die Anwendung von Hormonpräparaten sowie genetische Risikofaktoren (Carver et al. 2021). Führendes **Ziel** soll sein, dass **Präventionsmaßnahmen angepasst an das jeweilige Risiko** durchgeführt werden können. Frauen mit **erhöhtem Risiko** können somit **eine intensivere Früherkennung erhalten, während Frauen mit niedrigem Risiko** im Rahmen des Routine-Screenings untersucht werden. Zur Risikominderung stehen den Lebensstil beeinflussende oder verändernde Maßnahmen sowie unterschiedliche Präventionsstrategien zur Verfügung und werden im Folgenden erläutert.

Spezielle Risikoerkennung bei familiärer Belastung

Zur Risikoidentifikation gehört zunächst die klar erhobene Anamnese (Eigen- und Familienanamnese), idealerweise mit der Erstellung eines Stammbaums über 3 Generationen. Eine zügige und einfach anzuwendende Lösung zur Risikoeinschätzung bietet die von der DKG und dem deutschen FBREK (Familiärer Brust- und Eierstockkrebs)-Konsortium erarbeitete und allgemein zur Verfügung gestellte Checkliste, welche die Eigen- und Familienanamnese inkludiert und nach einem Punktescore bewertet. Bei einem Score von ≥ 3 besteht die Indikation zur Beratung. Die Checkliste ist über den QR-Code rechts zu erreichen.



*interdisziplinäre
Beratung*

Entsprechend den deutschen Leitlinien sollen Hochrisikopatientinnen und/oder deren Verwandte an spezialisierte Zentren (Konsortialzentren, Kooperationspartner der spezialisierten Brust- und gynäkologischen Zentren) überwiesen werden. Genau präzierte Anforderungen an diese Zentren gelten seit 2019 für die hochspezialisierte Versorgung im Vertrag des Verbands der Ersatzkassen (VDEK). Das Beratungsgespräch umfasst die Disziplinen Humangenetik und Gynäkologie, mit eingehender Aufklärung über Vererbungsmodus und Darlegung der Wahrscheinlichkeit einer krankheitsverursachenden Variante.

Besteht nach den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien die Indikation zur **genetischen Testung**, erfolgt diese **am Blut**. Hier wird darauf hingewiesen, dass Untersuchungen am Tumor prinzipiell möglich sind (es wird an dieser Stelle auf die weiteren Kapitel verwiesen), jedoch keinen sicheren Nachweis bzw. Ausschluss einer erblichen Tumörprädisposition ermöglichen. Nach wie vor gilt in Deutschland das Gendiagnostikgesetz für genetische Untersuchungen am Menschen. Genetische Untersuchungen bei Erkrankten (sog. diagnostische Untersuchungen) dürfen von jedem approbierten Arzt veranlasst werden, für prädiktive Untersuchungen an Gesunden gelten Einschränkungen bzw. die Erfüllung bestimmter zu erfüllender Qualifikationsnachweise.

*Indikation zur genetischen
Testung*

Tabelle 1: Indikationen für die genetische Testung nach den aktuellen Richtlinien in Deutschland (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e. V., 2023)

Familien mit (je aus einer Familienseite)	
A	mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
B	mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Lebensjahr) erkrankt ist
C	mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
D	mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
E	mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
F	mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter unter 50 J. (= vor dem 51. LJ)
G	mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau unter 35 J.
H	mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs
I	eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahre
J	eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
K	bei therapeutischer Relevanz (e. g. PARPi)

*monogener Erbgang:
eine genetische Variante ist hauptverantwortlich für die Erkrankung*

Die Untersuchung auf Genveränderungen erfolgt in der Regel über Gen-Panel, seltener auch Exomsequenzierung. Ob eine Variante als pathogen eingestuft wird, hängt von der Bedeutung der funktionellen Relevanz ab und wird nach dem folgenden Klassensystem bewertet. Klasse 4 und 5 sind dabei als (wahrscheinlich) pathogen eingestuft, Klasse 3 als unklar (unklare Variante, VUS), Klasse 1 und 2 als (wahrscheinlich) benigne (Richards et al. 2015). Als krankheitsverursachend werden im klinischen Alltag aktuell Varianten der Klasse 4 und 5 angesehen. Die Vererbung erfolgt in der Regel autosomal-dominant, sodass bereits eine heterozygote, also auf einer Genkopie vorliegende pathogene Variante ausreicht, um ein erhöhtes Tumorrisiko zu tragen. Diese wird an männliche und weibliche Nachkommen gleichermaßen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % weitergegeben. In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden viele Genveränderungen gefunden, die, durch statistische Untersuchungen belegt, klar mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom einhergehen. Dabei kann das Risiko abhängig von der zugrunde liegenden Genvariante deutlich unterschiedlich sein. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die am häufigsten gefundenen krankheitsverursachenden Genveränderungen und ihr jeweiliges Risiko für ein Mammakarzinom.

Tabelle 2: Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit der krankheitsverursachenden Genveränderungen, angepasst nach (Dorling et al. 2021; Morra et al. 2023)

Lebenszeitrisiko (20 Jahre)	Hohe Frequenz	Niedrige Frequenz
hohes Risiko (³ 40 %)	BRCA1, BRCA2, PALB2	CDH1, PTEN, TP53, STK11
moderates Risiko (20–40 %)		ATM, BARD1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D
moderates Risiko (< 20 %)	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	
unklare klinische Relevanz	BRIP1, CDKN2A, FANCC, MRE11, MUTYH, NBN, NF1, RAD50, RECQL, RINT1, SLX4, SMARCA4, XRCC2, XRCC2	

BRCA1 und BRCA2 („BReast CAncer“)

Als klassische **Tumorsuppressor-Gene** spielen *BRCA1* und *BRCA2* eine wichtige Rolle in zentralen Reparaturvorgängen der DNA (Turnbull & Rahman 2008), sodass eine Mutation hier zum Funktionsverlust und konsekutiver genomischer Instabilität führen kann. Zur vollständigen Inaktivierung kommt es durch den Verlust des zweiten Wildtyp-Allels in einer einzelnen Zelle des Brust- oder Eierstockgewebes. Dies kann im Tumor durch einen Verlust der Heterozygotie nachgewiesen werden. Der Nachweis einer krankheitsverursachenden *BRCA1*-Variante bzw. *BRCA2*-Variante in einer Familie mit mehreren Erkrankungen geht mit einem **Lebenszeitrisiko von bis zu 80 % bzw. 65 % für ein Mammakarzinom** und einem **Lebenszeitrisiko von bis zu 55 % bzw. 25 % für ein Ovarialkarzinom** einher. Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen mit einer *BRCA1*-Variante liegt mit Mitte bis Ende vierzig um eine Lebensdekade niedriger als bei einer *BRCA2*-Variante und sogar um ca. zwei Dekaden niedriger als bei sporadischen Brustkrebsfällen (Antoniou et al. 2003; Engel et al. 2020). Bei beiden Genveränderungen besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Karzinom bzw. ein Lokalrezidiv (Yadav et al. 2023). Letzteres geht nicht mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einher und hat daher meist keine klinische Konsequenz. Zusätzlich besteht (insbesondere bei *BRCA2*) ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome sowie Prostatakarzinome und Mammakarzinome bei männlichen Trägern einer krankheitsverursachenden Variante. *BRCA1/2*-assoziierte Tumoren sprechen in der Regel gut auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren an, sodass der Nachweis einer *BRCA1/2*-assoziierten Tumorprädisposition ggf. auch therapeutische Konsequenzen hat. Insbesondere bei Vorliegen einer *BRCA2*-Variante (ggf. auch einer *BRCA1*-Variante) besteht für Nachkommen ggf. ein Risiko für das Auftreten einer Fanconi-Anämie im Rahmen einer autosomal-rezessiven Vererbung (bei Vererbung einer krankheitsverursachenden Variante von beiden Elternteilen).

PALB2

Das am häufigsten mutierte Hochrisiko-Gen für erblichen Brustkrebs ist nach den Genen *BRCA1* und *-2* das Gen *PALB2* (Hauke et al. 2018). Das Risiko für Brustkrebs bei *PALB2*-Mutationsträgerinnen mit positiver Mammakarzinom-Familienanamnese beträgt bis zum 80. Lebensjahr mehr als 50 % (OR 4–7) (Cybulski et al. 2015; Yang et al. 2020). In der jüngeren Literatur wird bei Trägern einer krankheitsverursachenden *PALB2*-Variante zudem ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome, Pankreaskarzinome sowie Mammakarzinome bei Männern beschrieben (X. Yang et al. 2020). Das lebenslange Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei etwa 5 % (95 %-KI, 2 % bis 10 %), zeigt aber ein breites Konfidenzintervall (Southey et al. 2016; W. C. Yang et al. 2020). Ein signifikant erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko ist somit nicht eindeutig belegt, insbesondere wenn in der Familie bisher kein Ovarialkarzinom aufgetreten ist. Nach wie vor ebenfalls nicht eindeutig geklärt ist, wie hoch das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter ist. Das lebenslange Risiko für männlichen Brustkrebs wird auf 1 % geschätzt mit einem relativen Risiko von 7,34. Das Lebenszeitrisko für ein Pankreaskarzinom wird aktuell mit 2–3 % angegeben (W. C. Yang et al. 2020), eine diesbezügliche Früherkennung wird im Rahmen von Studien an spezialisierten Zentren angeboten. Wie auch bei *BRCA2* und anderen DNA-Reparatur-Genen führen krankheitsverursachende Varianten im Rahmen einer autosomal-rezessiven Vererbung zu einer Fanconi-Anämie (FA).

Mammakarzinomrisiko bei anderen Tumorprädispositions-Syndromen

Für die mit erblichen Tumorsyndromen assoziierten Gene *CDH1*, *TP53*, *STK11* und *PTEN* wurde auch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko beschrieben. In der Vergangenheit wurden die Tumorpenetranzen für ein Mammakarzinom aus den Häufigkeiten bei Familien mit hereditärem diffusen Magenkarzinom (*CDH1*), Li-Fraumeni-Syndrom (*TP53*), Peutz-Jeghers-Syndrom (*STK11*) oder Cowden-Syndrom (*PTEN*) abgeleitet. Dabei zeigen sich phänotypisch oftmals deutliche Unterschiede zwischen den typischen syndromassoziierten Familien und Familien, die ausschließlich die Testungskriterien für erblichen Brust- und Eierstockkrebs erfüllen (siehe (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e. V., 2023)9. Es muss folglich von einer genetischen Variabilität ausgegangen werden, wonach krankheitsverursachende Varianten im gleichen Gen zu unterschiedlichen Phänotypen führen können. Dies lässt auf das Vorhandensein von anderen co-segregierenden Genvarianten bzw. modifizierenden Faktoren schließen, welche zu abweichenden Penetranzen in Familien mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs führen.

In Li-Fraumeni-Familien sind Keimbahnvarianten im hochpenetranten *TP53*-Gen verantwortlich für eine Vielzahl von Tumorerkrankungen, u. a. sehr junge Brustkrebserkrankungen und assoziierte Tumoren wie Sarkome, adrenokortikale Karzinome und Hirntumore (Mai et al. 2016). Das Lebenszeitrisko für Tumorerkrankungen insgesamt liegt bei über 80 % (bis zum 70. Lebensjahr). Dabei lassen sich eine Kindheitsphase (22 % aller Tumoren, wie z. B. Nebennierenrindenkarzinom, Rhabdomyosarkom oder Medulloblastom), frühe Erwachsenenphase (51 %, z. B. Brustkrebs, Osteosarkom, Glioblastom) und spätes Erwachsenenalter (27 %, z. B. Pankreas- oder Prostatakarzinom) unterscheiden (Gonzalez et al. 2009). Für Frauen mit einer krankheitsverursachenden *TP53*-Variante ist die häufigste Tumorerkrankung

Brustkrebs, mit 6-fach erhöhtem Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung (McCuaig et al. 2012). Bei Vorliegen einer TP53-assoziierten Tumorprädisposition sollten eine diagnostische bzw. therapeutische Strahlenbelastung sowie der Einsatz genotoxischer Chemotherapeutika nach Möglichkeit vermieden werden.

Bei Trägerinnen einer krankheitsverursachenden PTEN-Variante besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für weitere Tumorerkrankungen, insbesondere Nierenzell-, Endometrium-, Schilddrüsen- und Kolonkarzinome. Bei den Patientinnen wird eine zielgerichtete Therapie mit mTOR-Inhibitoren in Studien angewendet.

Bei Vorliegen einer Variante in einem moderaten Risikogen ist das Erkrankungsrisiko „moderat“ (d. h. mit einer OR von 2–3) erhöht. RAD51C wurde von der Münchner Arbeitsgruppe (Meindl et al. 2010) identifiziert. Es ist insbesondere mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom (OR 5,2 [95%-KI 1,1–24]) assoziiert (Kurian et al. 2016). Biallelische Mutationen in *RAD51C* (FANCO) führen zur autosomal-rezessiv vererbten Fanconi-Anämie (Vaz et al. 2010). Für Brustkrebs besteht ein moderates Risiko, v. a. hinsichtlich triple-negativer Karzinome (Castera et al. 2018) bzw. mit ER-Karzinomen (Breast Cancer Association et al. 2021). Für Trägerinnen einer krankheitsverursachenden *RAD51D*-Variante besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom und ein moderates Risiko für Brustkrebs.

Zu den Risikogenen mit moderater Penetranz (< 30 %) zählen auch *ATM*, *CHEK2* oder *BARD1*, wobei insbesondere Varianten in *CHEK2* und *ATM* in der Bevölkerung relativ häufig sind. Die Veränderungen in diesen Genen determinieren das Brustkrebsrisiko nur teilweise. Für *ATM* und *CHEK2* zeigt sich ein 2- bis 3-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko (Breast Cancer Association et al. 2021; Cybulski et al. 2011; Fletcher et al. 2009). Die Erhöhung des Brustkrebsrisikos ist bei krankheitsverursachenden *CHEK2*-Varianten stark von der familiären Brustkrebsbelastung abhängig, so wird das Risiko bei geringer familiärer Belastung mit einer OR 3,3 angegeben versus 5,0–7,3 bei Vorliegen einer ausgeprägten familiären Belastung (Cybulski et al. 2011). Das Vorliegen der Variante c.1100delC wurde im Falle von Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen mit einem (leicht, OR 2,7) erhöhten Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom assoziiert (Weischer et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass das Risiko durch das zusätzliche Vorliegen niedrig-penetranter Risikovarianten beeinflusst wird. Bei Trägern einer krankheitsverursachenden *CHEK2*-Variante wird auch ein erhöhtes Risiko für weitere Karzinome (insbesondere Nierenzellkarzinome) diskutiert.

Personen, die eine krankheitsverursachende *ATM*-Variante tragen, haben neben einem erhöhten Risiko für Brustkrebs (auch bei männlichen Anlageträgern) zusätzlich ein erhöhtes Risiko für weitere Karzinome (insbesondere Magenkarzinome und Pankreaskarzinome). Bei Kindern von Betroffenen kann bei Anlageträgerschaft des anderen Elternteils für eine krankheitsverursachende *ATM*-Variante ein Risiko für eine autosomal-rezessive Ataxia teleangiectasia bestehen.

Ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome bei Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom (verursacht durch krankheitsverursachenden Varianten in den Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*) wird insbesondere für *MSH6* diskutiert, ist aber bislang nicht gesichert. Hier stehen andere Karzinome (u. a. Darm, Uterus, Ovarien) im Vordergrund.

Aktuell findet die Analyse von Niedrigrisikovarianten, die in der Regel single-nucleotide variations (SNV) entsprechen, zunehmend Einzug in die klinische Versorgung. Diese Varianten können zwar bei Nichterkrankten wie Erkrankten gefunden werden, kommen aber bei Letzteren signifikant häufiger vor. Während die OR für einzelne Varianten in der Regel gering und die Bestimmung einzelner Varianten kli-

Varianten in moderaten Risikogenen führen nicht „alleine“ zur Erkrankung

Kombinationen von Niedrigrisiko-Varianten können das Erkrankungsrisiko beeinflussen

nisch nicht sinnvoll ist, können Kombinationen der Varianten in Form eines „Polygenic Risk Scores (PRS)“ eine Risikopräzisierung ermöglichen (Mavaddat et al. 2019). Über den PRS könnten zum einen Erkrankungen bei Patientinnen ohne Nachweis einer monogenen Tumorpredisposition erklärt werden. Zum anderen kann der PRS das individuelle Erkrankungsrisiko auch bei einer monogenen Tumorpredisposition mitbeeinflussen und ein Teil der Erklärung sein, weshalb z. B. in *CHEK2*-Familien so unterschiedliche Erkrankungsrisiken beobachtet werden. In vielen klinischen Zentren wird der PRS bereits im Rahmen der Risikokalkulation zusammen mit nichtgenetischen Risikofaktoren berücksichtigt (Carver et al. 2021).

Das Mammakarzinom des Mannes

Mit einer Inzidenz von 1 pro 100.000 pro Jahr in Deutschland stellt das Mammakarzinom des Mannes eine Rarität dar. Nach einer aktuellen Studie besteht für männliche Träger einer krankheitsverursachenden Variante in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* und *PALB2* ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko. Bei etwa 34 % der Patienten wurde (unabhängig von der Familienanamnese) eine krankheitsverursachende Variante in einem dieser Gene identifiziert, vorwiegend in *BRCA1* und *BRCA2* (zusammen ca. 27 %) (Rolfes et al. 2022). Zusätzlich besteht auch bei Männern mit einem Klinefelter-Syndrom (Chromosomensatz 47, XXY) ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko. Das Vorliegen einer krankheitsverursachenden *BRCA2*-Variante ist bei einem Mann mit einem etwa 5- bis 10%igen Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom verbunden, was bei einem Lebenszeitrisiko von weniger als 1 % in der Allgemeinbevölkerung eine relevante relative Risikoerhöhung darstellt (Tai et al. 2007). Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom ist bei männlichen Trägern einer krankheitsverursachenden *BRCA1*-Variante mit 1 % ebenfalls signifikant erhöht (Tai et al. 2007).

Prävention

Das individuelle Risikoprofil bei der Erkrankung an einem Mammakarzinom wird durch endogene und exogene endokrine Faktoren, Zeitabläufe der Familienplanung und den Lebensstil geprägt. Herausragender populationsbezogener Risikofaktor ist das fortgeschrittene Lebensalter.

Grundsätzlich gibt es 3 Wege der Prävention:

- Primäre Prävention: Verhinderung der Erkrankung
- Sekundäre Prävention: Früherkennung
- Tertiäre Prävention: therapeutischer Ansatz bei bereits manifester Erkrankung, um Folgeschäden und Rückfälle zu verhindern, im Sinne einer Rehabilitation

Die Prävention epidemiologisch häufiger Erkrankungen ist zunehmend in den Fokus ärztlicher Bemühungen gerückt (Miller 2004). Gerade bei Brustkrebs mit einem 10–12%-igen kumulativen Erkrankungsrisiko ist die Umsetzung eines risikoadaptierten Früherkennungsprogramms erfolgreich geglückt (Ditsch et al. 2022; Thill et al. 2022). Entsprechend der Risikofaktoren, die genetisch und/oder nichtgenetisch sind, bestehen unterschiedliche Präventionsmaßnahmen.