

6.1 Das Mammakarzinom in Brandenburg

Frank Schauder, Constanze Schneider, Christiane Richter-Ehrenstein für die Arbeitsgruppe Brustkrebs Brandenburg

6.1.1 Arbeitsgruppe Brustkrebs Brandenburg

Die Arbeitsgruppe Brustkrebs des KKRBB widmete sich 2018 der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms in den Jahren 2005–2017 in Brandenburg.

Der Fokus lag dabei auf:

- den UICC Stadien I–III
- den Diagnosejahren 2005–2012
- der Leitlinienadhärenz
- dem Potenzial, mit Krebsregisterdaten die Behandlungsrealität abzubilden

Der letztgenannte Aspekt ist von besonderem Interesse, denn die antihormonelle Therapie (AHT) erfolgt über einen längeren Zeitraum und häufig sind mehrere behandelnde Ärztinnen und Ärzte an ihr beteiligt. Damit stellt die Abbildung der antihormonellen Therapie mit Krebsregisterdaten eine besondere Herausforderung dar.

Bis Juni 2016 erfolgte in Brandenburg die Meldung von Behandlungsdaten auf freiwilliger Basis. Im Juli 2016 wurde mit dem Ziel der dauerhaften Gewährleistung einer guten Datenqualität eine Meldepflicht eingeführt. Naturgemäß wirkt sich diese noch nicht auf die hier betrachteten Diagnosejahre 2005–2017 aus. Damit liefern die hier vorgestellten Daten auch eine Grundlage für zukünftige Untersuchungen des Meldepflicht-Effekts auf die Datenqualität.

6.1.2 Allgemeine Merkmale des Patientenkollektivs

Patientenkollektiv

Betrachtet werden Personen mit Mammakarzinom und In-situ-Karzinom der Mamma, diagnostiziert in den Jahren 2005 bis 2017, die ihren Wohnort in Brandenburg hatten und in Brandenburg behandelt wurden.

Für die weiteren Betrachtungen wurde der Behandlungsort wie folgt definiert:

Behandlungsort = Brandenburg: operierte Fälle mit OP in Brandenburg
nicht-operierte Fälle mit Diagnose in Brandenburg

Behandlungsort = nicht Brandenburg: alle anderen Fälle

In 2005–2017 wurde bei 27.276 Personen mit Wohnort in Brandenburg ein Mammakarzinom (C50) oder ein In-situ-Karzinom (D05) neu diagnostiziert (Abb. 6.1.1), 82,6% (n=22.539) davon hatten ihren Behandlungsort in Brandenburg. Die Behandlung der übrigen 17,4% (n=4.747) Fälle erfolgte zu 75% (n=3.559) in Berlin (Abb. 6.1.2). Eine Erhöhung des Anteils der außerhalb Brandenburgs behandelten Fälle für die Diagnosejahre 2016 und 2017 ist vermutlich auf eine erhöhte Meldeaktivität der Berliner Melder seit Einführung der Meldepflicht zurückzuführen. Der prozentuale Anteil der in Brandenburg behandelten Fälle sinkt zwar für diese Jahre, nicht hingegen aber die absolute Fallzahl der Behandlungen in Brandenburg.

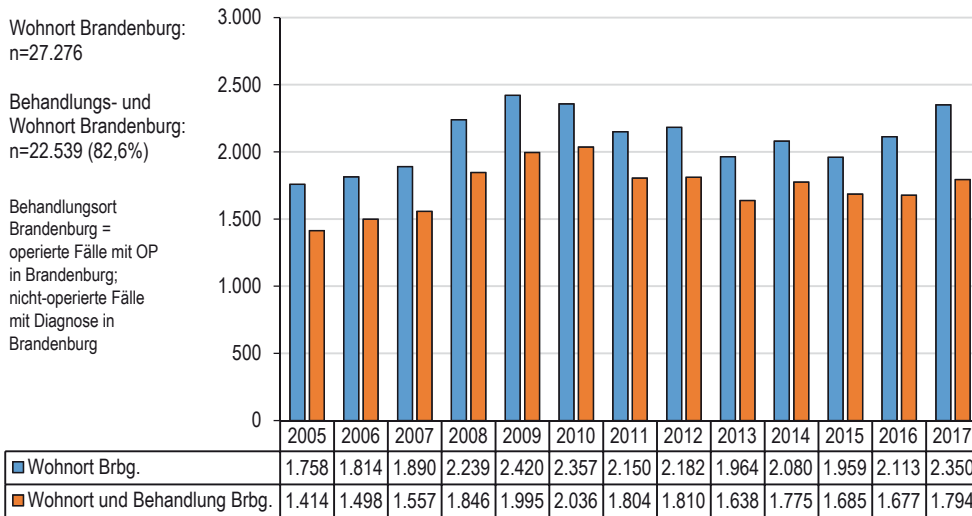


Abbildung 6.1.1: Neuerkrankungen Mammakarzinom und In-situ-Karzinom (C50/D05) bezogen auf Wohnort und Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2017

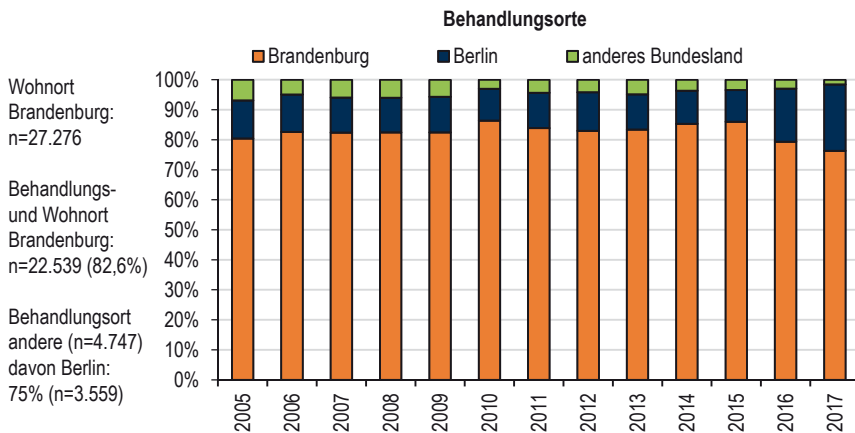


Abbildung 6.1.2: Behandlungsort des Mammakarzinoms und In-situ-Karzinoms (C50/D05) bei Wohnort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2017

Im Folgenden werden nur noch Fälle mit Wohn- und Behandlungsort in Brandenburg betrachtet.

UICC-Stadien

Für die Diagnosejahre 2005–2017 sind die UICC-Stadien der invasiven Mammakarzinome und der In-situ-Karzinome (C50/D05) (n=22.529) sowie der invasiven Mammakarzinome allein (n=20.415) in den Abbildungen 6.1.3 und 6.1.4 dargestellt. Wohn- und Behandlungsort ist jeweils Brandenburg. Von den invasiven Mammakarzinomen (n=20.415) entfallen 99,06% auf Frauen (n= 20.224) und 0,94% (n=191) auf Männer.

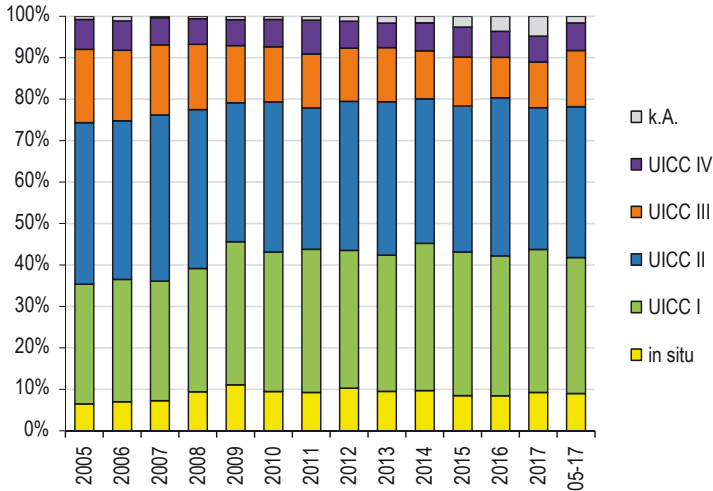


Abbildung 6.1.3: UICC-Stadien der invasiven Mammakarzinome und In-situ-Karzinome (C50/D05), Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2017, n=22.529

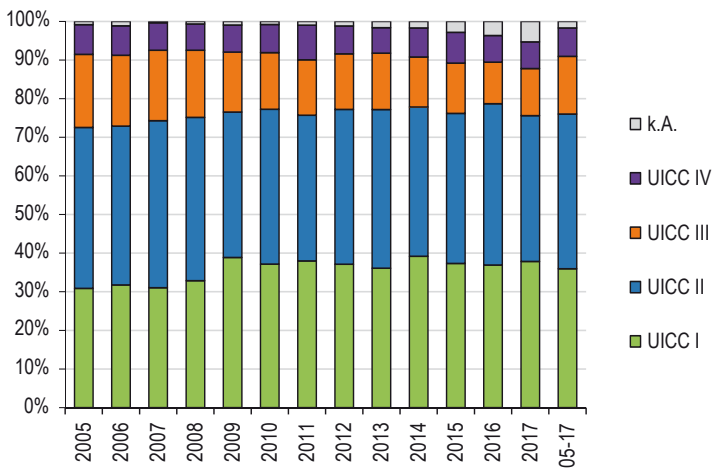


Abbildung 6.1.4: UICC-Stadien der invasiven Mammakarzinome (C50), Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2017, n=20.415

Hormonrezeptor-Status

Beim invasiven Mammakarzinom der Diagnosejahre 2005–2017 ($n=20.415$) waren 82,7% ($n=16.880$) Hormonrezeptor-positiv und 15,4% ($n=3.141$) Hormonrezeptor-negativ (Abbildung 6.1.5). In 1,9% der Fälle ($n=394$) lagen keine Angaben zum Hormonrezeptor-Status vor. Dieser gute Wert fiel in den Diagnosejahren 2016 und 2017 ab (5,8%), denkbar ist hier ein Zusammenhang mit der Umstellung auf neue Meldeabläufe im Juli 2016.

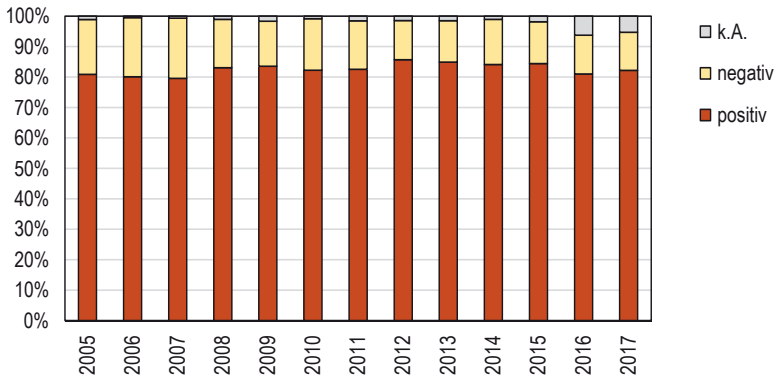


Abbildung 6.1.5: Hormonrezeptoren invasive Mammakarzinome, Diagnosejahre 2005–2017, Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, $n=20.415$

6.1.3 Antihormonelle Therapie invasiver Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome

Antihormonelle Therapie 2005–2016

a) UICC-Stadien

Die in den Diagnosejahren 2005–2016 erfassten invasiven Mammakarzinomen ($n=15.389$) mit positivem Hormonrezeptor verteilten sich zu 92,9% ($n=14.308$) auf Stadium I–III und zu 7,2% ($n=1.081$) auf Stadium VI (Abbildung 6.1.6). Der Anteil an Stadium VI (M1-Situation) ist mit 7,5% auffallend hoch. Im Stadium IV ist von einer palliativen Therapie auszugehen, im Stadium I–III von einer adjuvanten antihormonellen Therapie. Im Weiteren werden nur die UICC-Stadien I–III berücksichtigt.

b) Antihormonelle Therapie – Angabe von Beginn und Ende der Therapie

Für den Diagnosezeitraum 2005–2016 ist für das Stadium I–III ($n=14.308$) die antihormonelle Therapie wie folgt erfasst, Abbildung 6.1.6.:

- 34,8% ($n=4.947$): Beginn und Ende der Therapie
- 52,2% ($n=7.476$): Beginn der Therapie
- 8,4% ($n=1.208$): keine Meldung zur Therapie
- 4,7% ($n=677$): geplante Therapie

In 87% der Fälle lagen damit Angaben zum Therapiebeginn vor. Bei 13% der Fälle fehlten Meldungen zum Beginn einer antihormonellen Therapie. Dieser Anteil steigt zu jüngeren Diagnosejahren deutlich an. Denkbar ist hier ein Zusammenhang mit der Umstellung auf neue Meldeabläufe im Juli 2016. Für die Diagnosejahre ab 2013 ist der hohe Anteil an lediglich als begonnen gemeldeten Fällen begründbar. Nach Leitlinie wird eine antihormonelle Therapie von mindestens 5 Jahren empfohlen. Es können daher viele der ab 2013 begonnenen Therapien bis zum Zeitpunkt der Auswertung, Oktober 2018, noch nicht beendet sein (Abbildung 6.1.6).

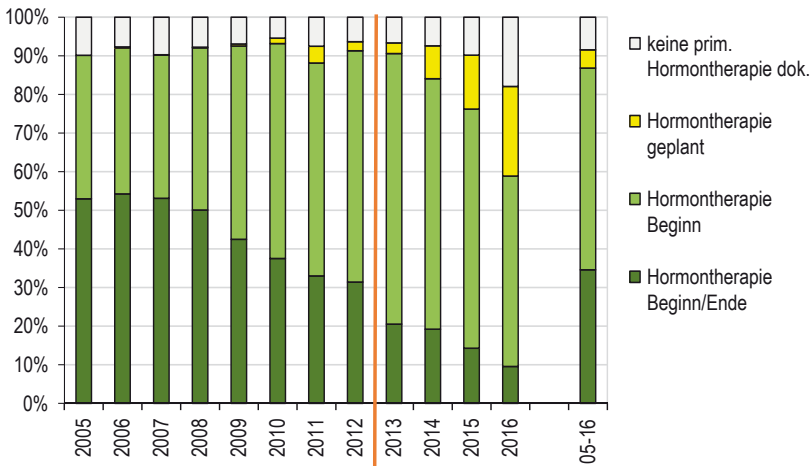
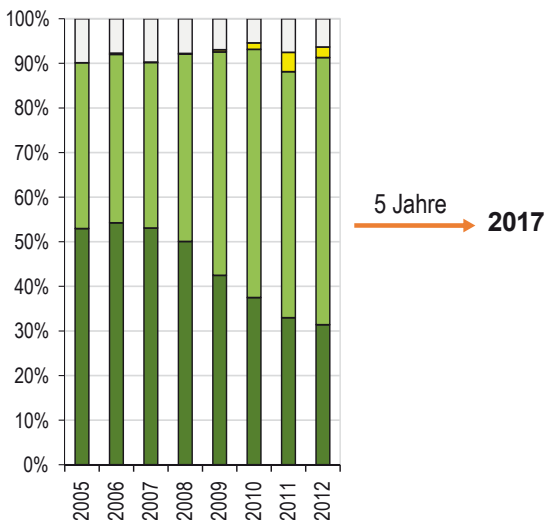


Abbildung 6.1.6: Stad. I–III, antihormonelle Therapie der Hormonrezeptor-positiven, invasiven Mammakarzinome (C50), Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2016, n=14.308

Dieses Argument gilt nicht für den Diagnosezeitraum 2005–2012. Hier ist in 47,6% (n=4.587) der Fälle (n=9.639) lediglich der Therapiebeginn gemeldet. Dies ist ein Hinweis auf ein Meldeproblem vor Inkrafttreten des Staatsvertrages im Juli 2016: Das Therapieende war bis Juni 2016 kein ausdrücklicher Meldeanlass, die Meldevergütung wurde bei über mehrere Jahre dauernden Therapien für die Meldung des Therapiebeginns ausgezahlt. Das Therapieende einer antihormonellen Therapie wurde häufig im Rahmen der regelmäßig gemeldeten Verlaufsuntersuchungen mitgeteilt. Seit Januar 2016 waren aber Verlaufsuntersuchungen ohne Tumorstatusänderungen keine vergütungsfähige Meldung mehr. In 43,6% (n=4.202) der Fälle für den Diagnosezeitraum 2005–2012 liegen Angaben zu Beginn und Ende der Therapie vor.

Zur Beurteilung der antihormonellen Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms Stadium I–III wurde orientierend die Empfehlung der S3 Leitlinie Mammakarzinom (Juli 2012) herangezogen. Der Fokus lag dabei auf der Frage, in wieweit sich die 5-jährige Therapie mit einer Substanz und die antihormonelle Sequenz-Therapie für die Stadien I–III darstellen lässt. Die Eingrenzung des Betrachtungsraums auf die Diagnosejahre 2005–2012 erschien aufgrund der empfohlenen Therapiedauer von mindestens 5 Jahre sinnvoll (Abbildung 6.1.7). In diesem Betrachtungszeitraum wurde bei 91,2% der Fälle eine antihormonelle Therapie begonnen.



S3 Leitlinie Mamma-Ca / Juli 2012

Prämenopausale Frau: TAM 5 Jahre bzw. bis Rezidiv

Sicher postmenopausal: AI 3. Generation ist gegenüber TAM hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen

Endokrine Schemata:

5 Jahre TAM

5 Jahre AI

2-3 Jahre TAM dann AI bis 5-Gesamtjahre

2-3 Jahre AI dann TAM bis 5-Gesamtjahre

5 Jahre TAM dann AI bis 10-Gesamtjahre

TAM: Tamoxifen

AI: Aromatasehemmer

Abbildung 6.1.7: Stad. I–III, antihormonelle Therapie der Hormonrezeptor-positiven, invasiven Mammakarzinome (C50), Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, Diagnosejahre 2005–2012

Antihormonelle Therapie Stadium I–III – 1. Substanz

Eine systemische Therapie wird im klinischen Krebsregister bis zur Substanzebene dokumentiert, daher sind auch Aussagen zur eingesetzten Substanz möglich. Eine antihormonelle Therapie erfolgte in den Diagnosejahren 2005–2016 beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom Stadium I–III in 12.423 Fällen. Begonnen wurde die Therapie zu 55,3% (n=6.872) mit Antiöstrogenen, gefolgt von Aromatasehemmern (42,8%, n=5.312). Tamoxifen war mit 55,3% die am häufigsten eingesetzte Substanz (Tabelle 6.1.1).

Im zeitlichen Verlauf wurden die Antiöstrogene kurzzeitig (Diagnosejahre 2008–2009) von Aromatasehemmern als häufigste erste eingesetzte Substanzklasse abgelöst (Abbildung 6.1.8).

Tabelle 6.1.1: Stad. I–III, Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome mit Hormontherapie, Diagnosejahre 2005–2016, n=12.423, Angabe der 1. Substanz, mit der die Therapie begonnen wurde

1. Antihormonelle Therapie mit:	Anzahl	Prozent	Substanz	Anzahl	Prozent
Aromatasehemmer	5.312	42,8	Anastrozol	2.229	17,9
			Letrozol	2.805	22,6
			Exemestan	225	1,8
			AI o.n.A.	53	0,4
Antiöstrogen	6.872	55,3	Tamoxifen	6.865	55,3
			Fulvestrant	6	0,0
			Raloxifen	1	0,0
GnRH-Analoga	153	1,2			
anderes/Kombi.	30	0,2			
Hormonther. o. n. A.	56	0,5			
Gesamt	12.423	100,0			

1. Substanz, mit der die Therapie begonnen wurde

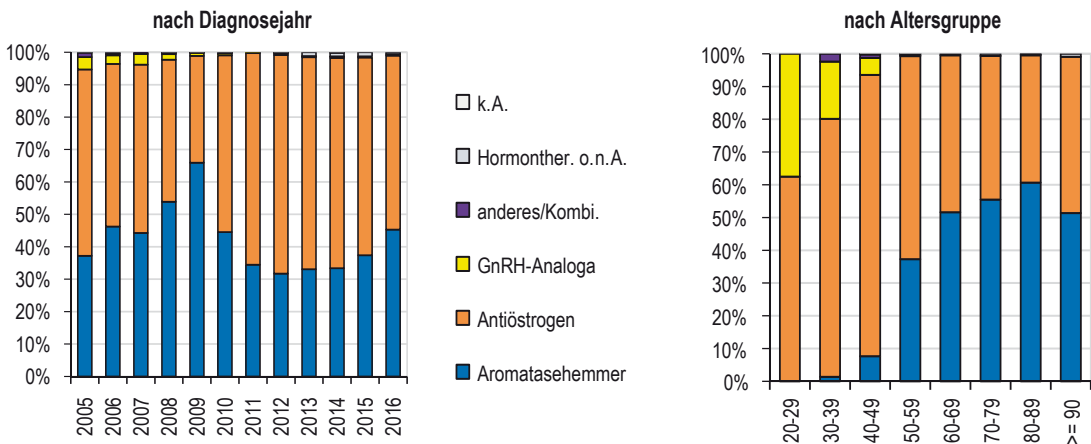


Abbildung 6.1.8: Stad. I – III, hormonrezeptor-positive Mammakarzinome mit Hormontherapie, Diagnosejahre 2005–2016, n=12.423, Angabe der 1. Substanz, mit der die Therapie begonnen wurde

Angaben zum Menopausen-Status liegen nur sehr unvollständig vor. Als Surrogatparameter kann das Alter herangezogen werden. Bei Frauen der Altersgruppe 50–59 Jahre (Abbildung 6.1.8) ist vorwiegend eine postmenopausale Situation anzunehmen. Ab dieser Altersgruppe werden zunehmend Aromatasehemmer der 3. Generation als erste Substanz eingesetzt.

Antihormonelle Therapie Stadium I–III – Protokolle

Die erfassten Protokolle der antihormonellen Therapie sind in Abbildung 6.1.9 dargestellt. Für die weitere Analyse wird aus oben angeführten Gründen lediglich der Diagnosezeitraum 2005–2012 herangezogen.

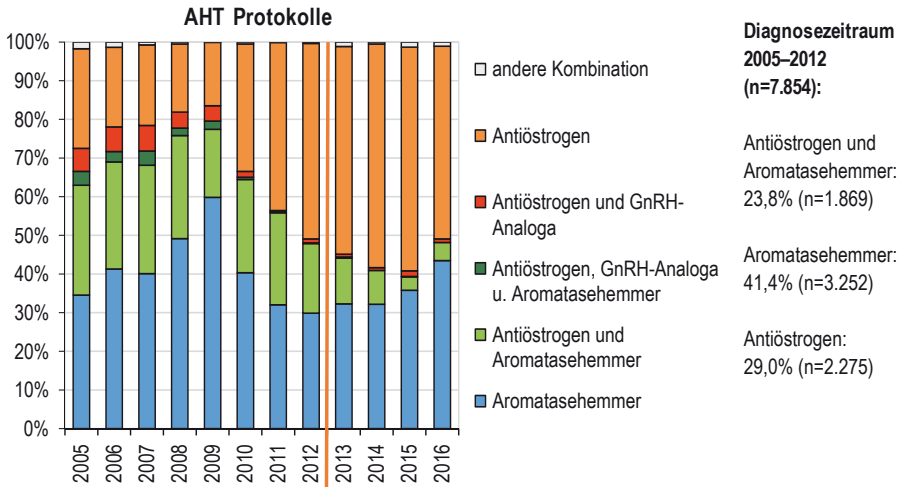


Abbildung 6.1.9: Stad. I – III, hormonrezeptor-positive Mammakarzinome mit Hormontherapie, ohne Rezidiv, Diagnosejahre 2005–2016, n=11.291, Angabe der Protokolle der antihormonellen Therapie

Die Angaben zur Sequenztherapie mit Antiöstrogen/Aromatasehemmer bzw. Aromatasehemmer/Antiöstrogen (23,8%, n=1.869), sind belastbarer als die für die Monotherapien (74,4%, n=5.527). Ein Teil der als Monotherapie erfassten Protokolle dürfte angesichts zunehmender Meldelücken zu einer Sequenztherapie gehören. Darauf deutet auch hin, dass für das Diagnosejahr 2012 der Anteil an erfassten Sequenztherapien mit Antiöstrogen und Aromatasehemmer mit 18,0% (n=194) unter dem Durchschnitt von 23,8% der Jahre 2005–2012 liegt.

Antihormonelle Therapie Stadium I–III mit Tamoxifen als 1. Substanz

Die Protokolle mit Tamoxifen als 1. Substanz der antihormonellen Therapie der Diagnosejahre 2005–2012 wurden analysiert mit Hinblick auf die Varianten:

- A) 5 Jahre Tamoxifen
- B) 2–3 Jahre Tamoxifen, dann Aromatasehemmer bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren

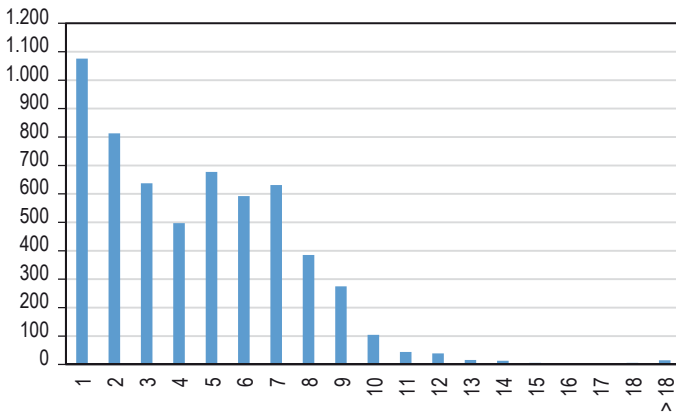


Abbildung 6.1.10: 1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Beginn nach Diagnose in Monaten Stad. I-III, Diagnosejahre 2005–2016, n=6.865 (Tamoxifen zuerst: 6.865 von 12.423 → 55,3%)

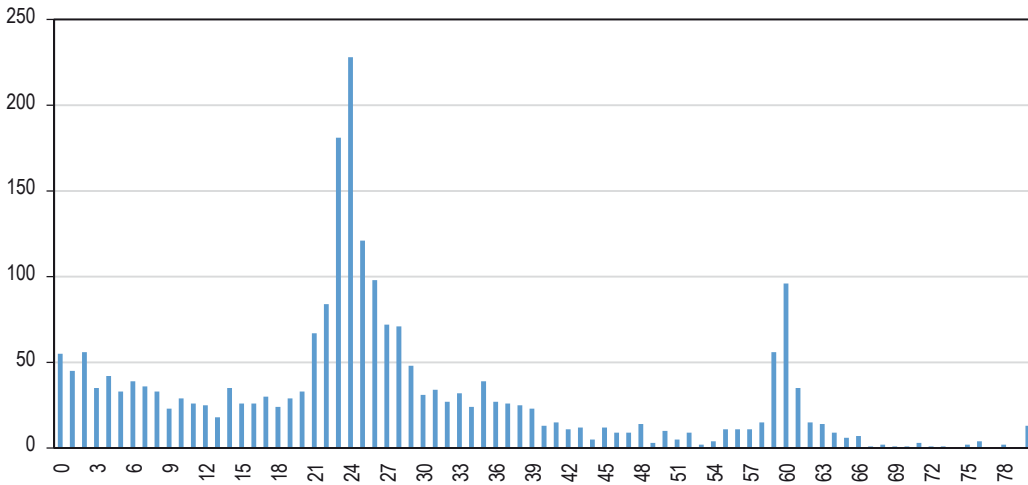


Abbildung 6.1.11: 1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Dauer der Tamoxifen Therapie in Monaten, Stad. I-III, Diagnosejahre 2005–2012, n=2.406 (Angabe Ende vorhanden: 2.406 von 4.605 → 52,2%), fehlende Angabe Ende n=2.199

Abbildung 6.1.10 stellt für die Diagnosejahre 2005–2016 den Beginn der Tamoxifen-Therapie in Abstand zur Diagnose dar. Für die Diagnosejahre 2005–2012 ist in Abbildung 6.1.11 die Dauer der Tamoxifen-Therapie dargestellt. Diese zeigt eine Häufung um 24 Monate (2 Jahre) und 60 Monate (5 Jahre). Eine Häufung um 36 Monate (3 Jahre) ist nicht erkennbar. Bei 52,2% (n=2.406) aller mit Tamoxifen begonnenen Therapien (n=4.605) lag eine Angabe zum Ende der Therapie vor, bei 47,8% (n=2.199) fehlte diese Angabe.

In 47,9% der zuerst mit Tamoxifen behandelten Fälle folgte eine zweite antihormonelle Therapie. Diese wurde zu 82,8% mit einem Aromatasehemmer durchgeführt (Tabelle 6.1.2).

Tabelle 6.1.2: Stad. I – III, hormonrezeptorpositive Mammakarzinome mit Hormontherapie, Diagnosejahre 2005–2012, Angabe der 2. antihormonellen Therapie nach Beginn mit Tamoxifen (n=2.213)

Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III:			
1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, n=4.619			
2. Antihormonelle Therapie in 47,9% (n=2.213) der Fälle			
2. Antihormonelle Therapie mit:	Häufigkeit	Prozent	Prozent 2. Therapie
Aromatasehemmer	1.832	39,7	82,8
Antiöstrogen	18*	0,4	0,8
GnRH-Analoga	353	7,6	16,0
Hormonther. o. n.A.	10	0,2	0,5
k.A.	2.406	52,1	
Gesamt	4.619	100,0	100,0

Bei 93% (n=1.702) der für die Diagnosejahre 2002–2012 erfassten Protokolle Tamoxifen/Aromatasehemmer (n=1.832) erfolgte der Wechsel auf Aromatasehemmer innerhalb von 2 Monaten nach Ende der Tamoxifen-Therapie (Abbildung 6.1.13).

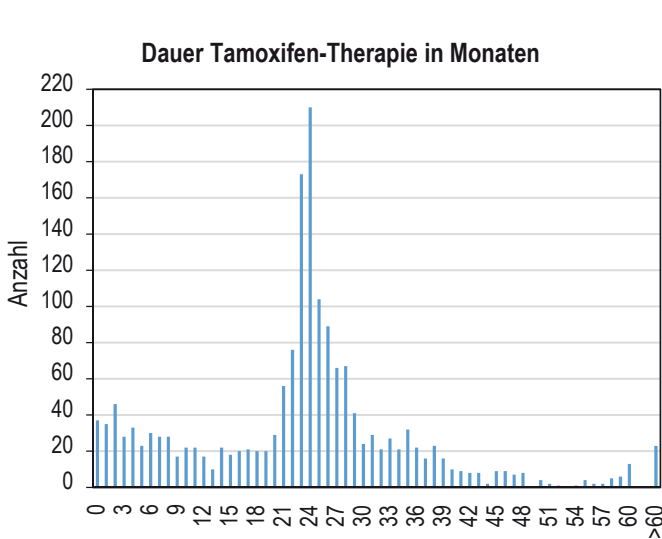


Abbildung 6.1.12: Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III, 1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Dauer Tamoxifen-Therapie in Monaten, n=1.832 (fehlende Angabe Ende n=60)

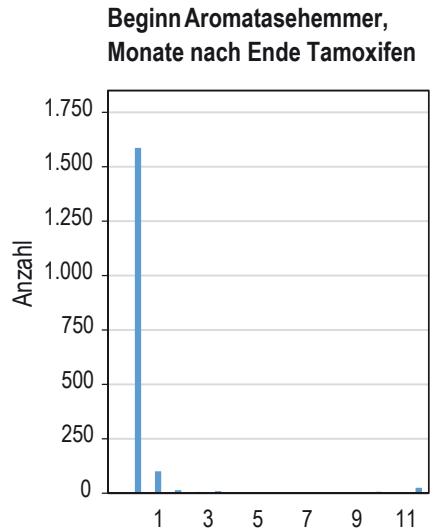


Abbildung 6.1.13: Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III, 1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Beginn Aromatasehemmer, Monate nach Ende Tamoxifen, n=1.759

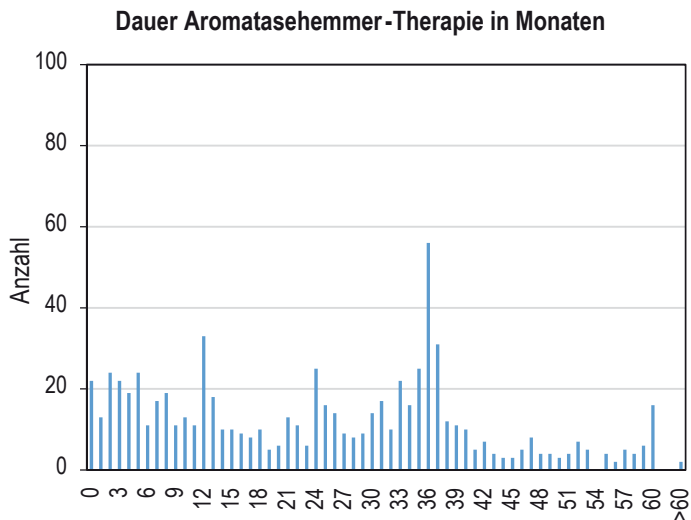


Abbildung 6.1.14: Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III, 1. Antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Dauer Aromatasehemmer-Therapie in Monaten, n=769 (fehlende Angabe Ende n=1.063)

Bei den 1.832 Therapien mit Tamoxifen innerhalb des Protokolls Tamoxifen / Aromatasehemmer fehlte nur in 3,3% (n=60) der Fälle die Angabe zum Ende der Tamoxifen-Therapie. Zum Vergleich fehlte die Angabe des Therapieendes bei allen antihormonellen Therapien mit Tamoxifen als erster Substanz zu 47,8% (vgl. hierzu Abb. 6.1.11). Ein Grund könnte sein, dass mit dem Wechsel auf eine andere Substanz bei Meldung des Wechsels auch das Ende der Verabreichung der ersten Substanz mitgeteilt wird. Die Dauer der anschließenden Aromatasehemmer-Therapie wurde nur in 42,0% mitgeteilt. Dabei ist eine erwartete Häufung bei 36 Monaten zu erkennen. Es gibt jedoch auch häufig kürzere Therapiezeiten. Möglicherweise wird ein Therapieabbruch, zum Beispiel bei Nebenwirkungen oder Patientenwunsch, zuverlässiger gemeldet als das reguläre Ende.

Für die Diagnosejahre 2005–2012 war durch Erfassung von Beginn und Ende der Therapie für das Protokoll Tamoxifen/ Aromatasehemmer insgesamt eine Dauer zu 41%, bei der alleinigen Tamoxifen-Therapie nur zu 18% darstellbar (Abbildungen 6.1.15 und 6.1.16). Die Dauer der Tamoxifen-Aromatasehemmer-Therapie sowie der alleinigen Tamoxifen-Therapie zeigt jeweils eine Häufung bei 60 Monaten (5 Jahren). Diese ist aufgrund der Therapieempfehlungen zu erwarten. Bei einer künftig zu erwartenden vollständigeren Meldung des Therapieendes werden verlässliche Aussagen zum Anteil und den Gründen für eine kürzere als von Leitlinien empfohlene Therapiedauer möglich sein.

6.1.3 Zusammenfassung

Mit dem Fokus auf die Diagnosejahre 2005–2012 und die Stadien I–III widmete sich die Arbeitsgruppe Brustkrebs Brandenburg der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms in Brandenburg. Das besondere Augenmerk lag dabei auf der Darstellung der alleinigen Tamoxifen-Therapie sowie der Sequenztherapie Tamoxifen-Aromatasehemmer. Diese sollte orientierend gegen die Therapieempfehlungen geprüft werden.

Die Datenlage ist insgesamt bezüglich der Angabe des Hormonrezeptorstatus und einer antihormonellen Therapie gut. Allerdings ist der Anteil an antihormonellen Therapien, zu denen lediglich der Beginn erfasst ist, hoch. Grund dafür könnte sein, dass bis Juni 2016 die Meldung auf freiwilliger Basis erfolgte und dass ‚Therapieende‘ kein ausdrücklicher Meldeanlass war. Seit Juli 2016 sind Therapiebeginn und Therapieende ausdrückliche und separate Meldeanlässe. Für die Zukunft sind hier, auch aufgrund der Meldepflicht, bessere Daten zu erwarten. Damit werden auch valide Aussagen zum Anteil einer von den Empfehlungen der Leitlinie abweichenden Therapiedauer möglich werden.

Für die Diagnosejahre 2005–2012 wurde insgesamt bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen Stadium I–III (n=9.639) zu 91,2% (n=8.799) eine antihormonelle Therapie als durchgeführt erfasst. Zu 41,4% (n=3.252) ist diese die alleinige Tamoxifen-Therapie, zu 23,8% (n=1.869) die Kombinationstherapie Tamoxifen/Aromatasehemmer. Bei der

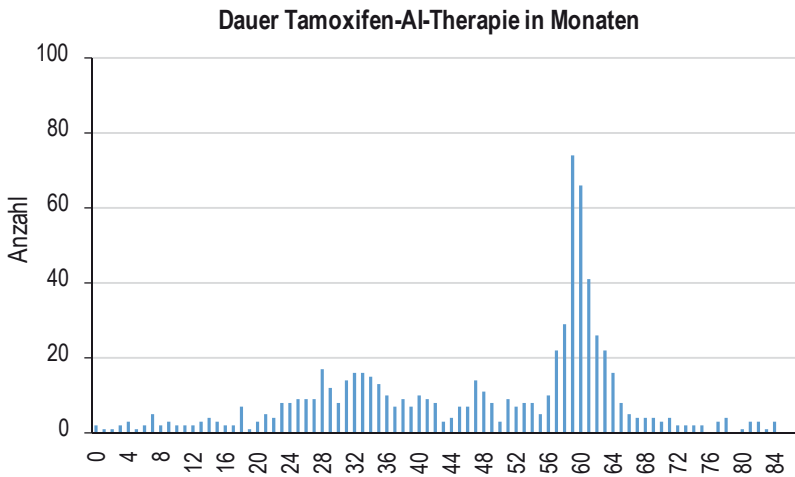


Abbildung 6.1.15: Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III, Dauer Tamoxifen-Aromatasehemmer-Therapie in Monaten, n=748 (fehlende Angabe Ende n=1.084)

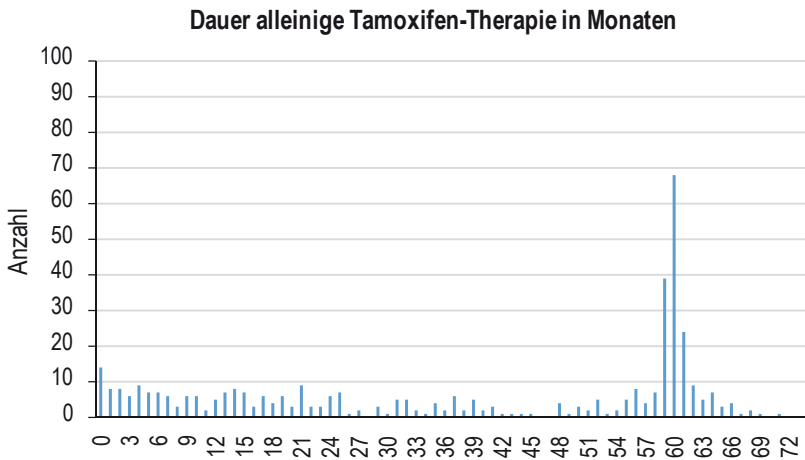


Abbildung 6.1.16: Diagnosejahre 2005–2012, Stad. I–III, Dauer alleinige Tamoxifen-Therapie in Monaten, n=424 (fehlende Angabe Ende n=1.982)

Tamoxifen/Aromatasehemmer-Therapie beginnen die Aromatasehemmer meist nach 2 Jahren. Bei der Gesamtdauer zeigen beide Protokolle entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie eine Häufung bei 60 Monaten (5 Jahre), wobei es auch davon abweichende Angaben zur Dauer gibt.

Exemplarisch kann die Behandlungsrealität für die genannten Stadien schon jetzt gut dargestellt werden. Im Zuge der Meldepflicht ist zu erwarten, dass dies zukünftig noch besser möglich sein wird. Eine vollzählige und vollständige Meldung aller an der Behandlung Beteiligten sind die Voraussetzung, um Fragestellungen zur Versorgungsrealität valide und differenziert beantworten zu können.