

6.2 Mammakarzinom Brandenburg – Strahlentherapie

Constanze Schneider, Uta Stötzer, Stephan Koswig für die AG Mammakarzinom Brandenburg

Im Flächenland Brandenburg gibt es derzeit sieben Standorte für die strahlentherapeutische Versorgung der für die Diagnosejahre 2015–2017 jährlich durchschnittlich 2.140 Neuerkrankungen mit invasivem Mammakarzinom. Im Hinblick auf die Strahlentherapie wurden von der Arbeitsgruppe Mammakarzinom Brandenburg im Jahr 2018 folgende Fragen zur Versorgungssituation in Brandenburg von bei Erkrankung über 75-jährigen Patientinnen und Patienten formuliert, dabei sollte der Zeitraum 2005 bis 2017 betrachtet werden. Letztendlich sollte überprüft werden, ob die im Krebsregister erfassten Daten als Qualitätswerkzeug verwendet werden können.

- Wie hoch ist der Anteil der Patientinnen > 75 Jahre?
- Wie hoch ist in dieser Altersgruppe das Verhältnis bestrahlter zu nicht bestrahlten Patientinnen nach BET?
- Wie hoch ist in dieser Altersgruppe das Verhältnis bestrahlter zu nicht bestrahlten Patientinnen nach Mastektomie?
- Wie hoch ist die Rate der nicht bestrahlten Patientinnen trotz Empfehlung zur Radiatio im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz?
- Welche Fraktionierungsschemata werden verwendet (Hypofraktionierung versus konventionelle Fraktionierung)?
- Wie häufig wird eine Boostbestrahlung vorgenommen?
- Wie sehen die Therapieergebnisse in dieser Altersgruppe aus (hinsichtlich Überleben)?

Durch den Auswertebereich des Klinischen Krebsregisters für Brandenburg und Berlin (KKRBB) erfolgten Auswertungen zu diesen Fragen, der Datenstand im Krebsregister ist der 09.10.2018. Alle Darstellungen beziehen sich auf im Land Brandenburg behandelte Fälle mit Wohnort Brandenburg (dies aufgrund der Melderichtlinien bis Inkrafttreten des Staatsvertrages im Juli 2016). Der Behandlungsort wurde dabei als Ort der Tumorsektion und bei Fällen ohne Operation als Ort der Diagnose definiert. Herr Dr. Stephan Koswig, Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Helios Klinikum Bad Saarow, stellte auf der Qualitätskonferenz des KKRBB am 12.12.2018 die Ergebnisse vor.

6.2.1. Leitlinienempfehlungen

Folgende aktuelle Therapieempfehlungen sind in der interdisziplinären S3-Leitlinie Mammakarzinom [1,2,3] und in den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [4] für die adjuvante Strahlentherapie beim Mammakarzinom formuliert. Als Grundlage für die Beurteilung der Jahre 2005–2017 müssen auch die Empfehlungen früherer Leitlinien herangezogen werden.

Die wesentlichen Postulate für die adjuvante Bestrahlung sind:

- Die postoperative Strahlentherapie (RT) nach brusterhaltender Therapie (BET) ist sowohl beim invasiven als auch beim In-situ-Karzinom der Mamma indiziert, da das Lokalrezidivrisiko dadurch signifikant gesenkt werden kann.
- Die lokale Dosisaufsättigung (Boostbestrahlung) im Bereich des ehemaligen Tumorbettes ist für alle Patientinnen mit einer verbesserten lokalen Kontrolle verbunden, d.h. es treten im Langzeitverlauf weniger Rezidive in der Mamma auf. Dieser Effekt gilt in allen Altersgruppen, nimmt aber mit zunehmenden Alter ab, sodass eine Boostbestrahlung mit zunehmendem Alter nicht mehr zwingend erforderlich ist. Die lokale Dosisaufsättigung kann heute mit unterschiedlichen Methoden erreicht werden: der intraoperativen Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder Elektronen, der Brachytherapie mit Bestrahlung über Hohlkatheter, zumeist aber als simultaner oder sequentieller Boost im Rahmen der Behandlung der gesamten Brust.
- Lange galt die postoperative adjuvante Bestrahlung der Mamma mit einer konventionellen Bestrahlung mit 25–28 Bestrahlungen à 2,0 bzw. 1,8 Gy, 5x pro Woche appliziert bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy als Goldstandard bezüglich Verträglichkeit, Sicherheit des Ergebnisses und möglicher Spätfolgen. Jüngere Studien haben aber gezeigt, dass mit moderner Strahlentherapietechnik eine sogenannte Hypofraktionierung (Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf ca. 3–3,5 Wochen aufgrund höherer täglicher Einzeldosen) mit gleichen Ergebnissen und Sicherheit durchgeführt werden kann. Diese Hypofraktionierung wurde in die Leitlinien zunächst erst als Alternative, seit 2017 sogar als bevorzugte Therapie aufgenommen.
- Bei prognostisch sehr günstigen Tumoren ist auch eine Teilbrust-Bestrahlung möglich.

- Bei sehr hohem Alter und prognostisch günstigen Tumoren kann in Absprache mit der Patientin oder dem Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiko sogar auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden, wenn die Nachsorge gewährleistet ist.
- Nach der kompletten Entfernung der Brust (Mastektomie, Ablatio mammae) ist bei Risikofaktoren eine Nachbestrahlung der Brustwand erforderlich.
- Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege (supraklavikulärer Lymphabfluss) ist bei mehr als drei tumorbefallenen Lymphknoten indiziert, bei 1 bis 3 positiven Lymphknoten kann eine Radiatio diskutiert werden. Eine Differenzierung der einzelnen Lymphknotenregionen (axillär, supraklavikulär, mamma interna) ist dabei wichtig.

6.2.2. Alter bei Diagnosestellung eines invasiven Mammakarzinoms

Für die Diagnosejahre 2005 bis 2017 wurden für den Wohn- und Behandlungsort Brandenburg im Klinischen Krebsregister 4.333 Neuerkrankungen mit einem invasiven Mammakarzinom bei Patientinnen mit einem Alter über 75 Jahre erfasst, das entspricht 21,2% aller invasiven Mammakarzinome in diesem Zeitraum (n=20.415). Der Anteil der Neuerkrankungen mit >75 Jahren ist in den Jahren 2009/2010 etwas geringer und steigt danach kontinuierlich an (Abb. 6.2.1). Mit inzwischen 27,4% in 2017 handelt es sich um eine relevante Therapiegruppe, die nicht zu vernachlässigen ist.

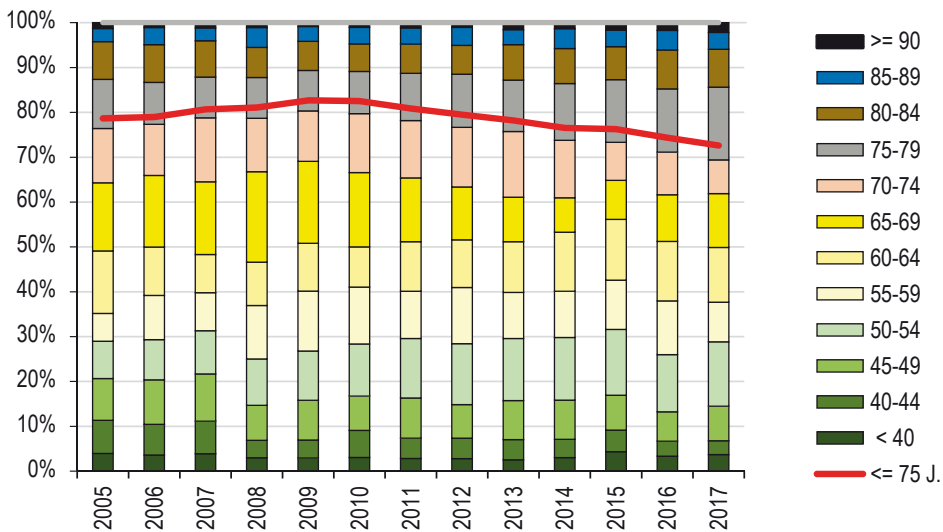
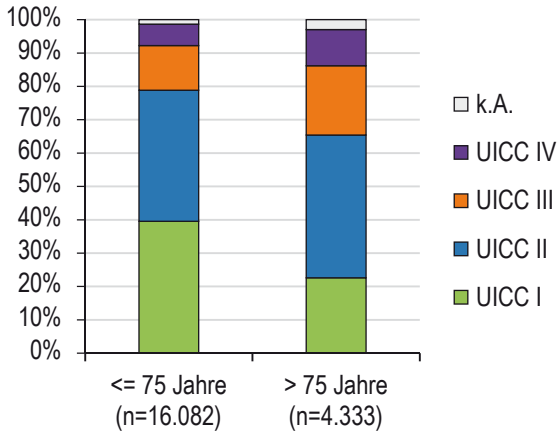


Abb. 6.2.1: Wohn- und Behandlungsort Brandenburg, invasive Mammakarzinome, Diagnosejahre 2005–2017, nach Alter, n=20.415

6.2.3. UICC-Stadien und Operationsumfang

Im Vergleich zu den jüngeren Patientinnen zeigt sich bei Patientinnen mit einem Alter über 75 Jahren bei Diagnosestellung ein geringerer Anteil mit Stadium I und ein höherer Anteil der Stadien II, III und IV. (Abb. 6.2.2, Tab. 6.2.1)



Tab. 6.2.1. Invasive Mammakarzinome, UICC-Stadien nach Alter, Diagnosejahre 2005–2017, n=20.415

	≤ 75 Jahre	> 75 Jahre
UICC I	39,5%	22,6%
UICC II	39,3%	42,8%
UICC III	13,4%	20,7%
UICC IV	6,4%	10,8%
k.A. Stadium	1,3%	3,0%

Abb. 6.2.2: Invasive Mammakarzinome, UICC-Stadien nach Alter, Diagnosejahre 2005–2017, n=20.415

Wie Abbildungen 6.2.3 und 6.2.4 veranschaulichen, nimmt der Anteil einer brusterhaltenden Therapie bei Patientinnen mit höherem Lebensalter ab, wohingegen der Anteil einer Mastektomie zunimmt. Für die brusterhaltende Therapie steht über alle Stadien bei den über 75-Jährigen ein Anteil von 39,2% einem Anteil von 71,2% bei den jüngeren Patientinnen und Patienten gegenüber. Auch der Anteil von nicht operierten Fällen nimmt ab 75 Jahren deutlich zu.

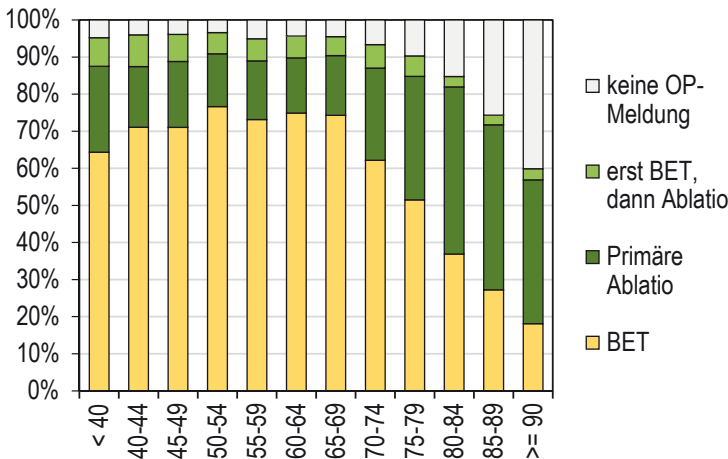


Abb. 6.2.3: Operationsumfang in Abhängigkeit vom Alter, invasive Mammakarzinome, Diagnosejahre 2005–2016, n=18.793

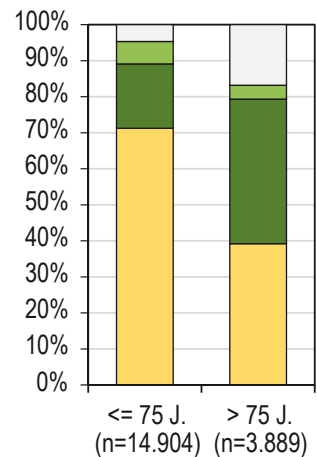


Abb. 6.2.4: Operationsumfang in Abhängigkeit von Altersgruppe, invasive Mammakarzinome, Diagnosejahre 2005–2016, n=18.793

6.2.4. Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie (BET)

Erwartungsgemäß bestätigen die Daten des Klinischen Krebsregisters, dass hinsichtlich der adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie eines invasiven Karzinoms der Anteil der Patientinnen mit einem Alter über 75 Jahre mit 74,8% geringer ist als bei jüngeren Patientinnen (bis 75 Jahre). Für die letztere Patientengruppe beträgt der Anteil für die Diagnosejahre 2005–2016 94,6% (Abb. 6.2.5). Betrachtet man die Altersgruppe > 75 Jahre nach einzelnen Jahrgängen, so liegt der Anteil bei den 81-Jährigen noch bei 80%, mit zunehmendem Alter wird der Anteil erwartungsgemäß immer geringer (Abb. 6.2.6).

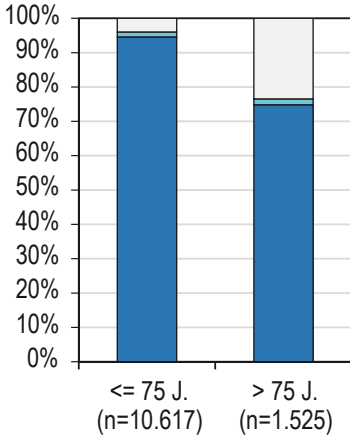


Abb. 6.2.5: Invasive Mammakarzinome mit BET, postoperative Radiatio in Abhängigkeit von Altersgruppe, Diagnosejahre 2005–2016, n=12.142

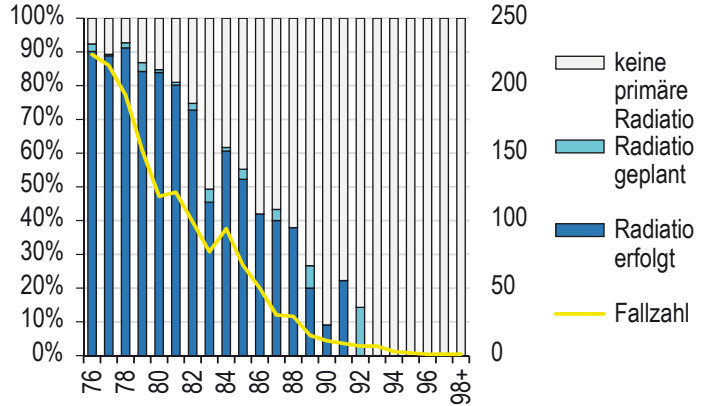


Abb. 6.2.6: Invasive Mammakarzinome > 75 Jahre mit BET, postoperative Bestrahlung in Abhängigkeit vom Alter, Diagnosejahre 2005–2016, n=1.525

In den Abbildungen 6.2.5, 6.2.6 und 6.2.10 dargestellt ist jeweils auch ein kleiner Anteil von Fällen, bei denen das Krebsregister Kenntnis über eine geplante Strahlentherapie erhalten hat, bisher aber keine Therapiemeldung erfolgt ist. Dies ist nicht gleichzusetzen mit einem Tumorkonferenzbeschluss ohne Therapie, weil dieser für die Jahre bis Juni 2016 kein regelmäßiger Meldeinhalt war. Seit Inkrafttreten des Staatsvertrages besteht ebenfalls keine Meldepflicht zu Inhalten des Tumorkonferenzbeschlusses, da diese nicht Bestandteil des Basisdatensatzes sind. Die Fragestellung der Arbeitsgruppe Mammakarzinom, wie hoch die Rate der nicht bestrahlten Patientinnen trotz Empfehlung zur Radiatio im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz ist, lässt sich somit mit vorliegenden Krebsregisterdaten nicht beantworten.

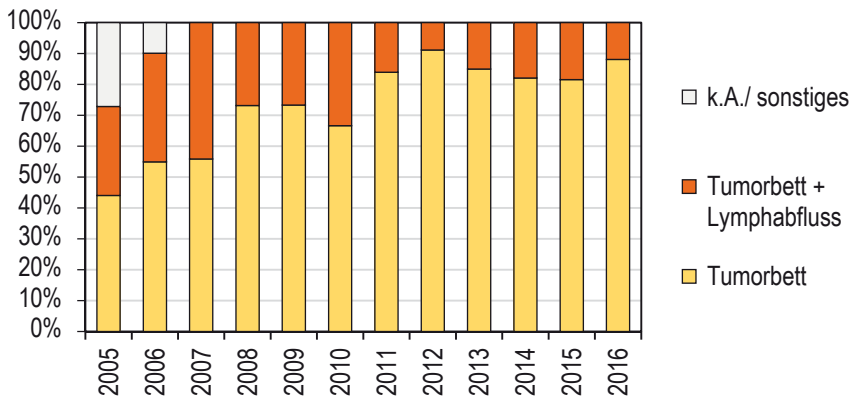


Abb. 6.2.7: Bestrahlungsvolumen nach BET, Pat. > 75 Jahre, invasive Mammakarzinome mit BET und Radiatio, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=1.112

Das Zielvolumen der postoperativen adjuvanten Bestrahlung ist die betroffene Brustdrüse und in Abhängigkeit von der Zahl der befallenen Lymphknoten auch der lokoregionäre Lymphabfluss (Abb. 6.2.8). Hier zeigt sich erwartungsgemäß, dass bei einem Befall von mehr Lymphknoten auch häufiger der Lymphabfluss mittherapiert wird (Abb. 6.2.8 und 6.2.9).

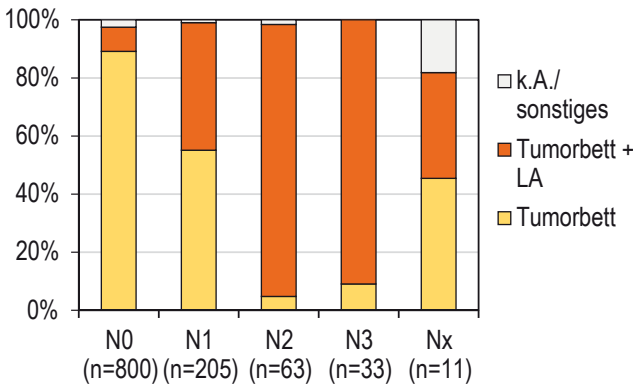


Abb. 6.2.8: Zielvolumen der Bestrahlung in Abhängigkeit vom N-Status, Pat. > 75 Jahre, invasive Mammakarzinome mit BET und Radiatio, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=1.112

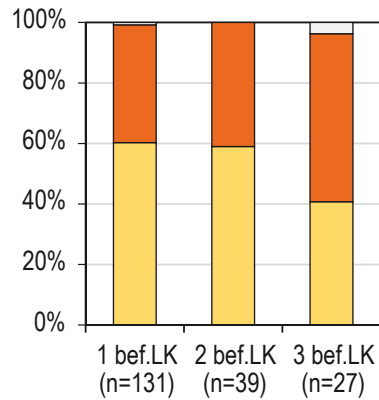


Abb. 6.2.9: Bestrahlung bei (p)N1 in Abhängigkeit von Anzahl befallener LK, >75 Jahre, invasive Mammakarzinome mit BET und Radiatio, Diagnosejahre 2005–2016, n=197 (ohne fehlende Angabe LK-Zahl)

Interessant ist die strahlentherapeutische Behandlung der Lymphabflusswege bei 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (pN1, Abb. 6.2.9), weil die Indikationsstellung noch Gegenstand klinischer Forschung ist. Tendenziell ist die Empfehlung in den internationalen Gremien, auch bei 1–3 befallenen Lymphknoten eine Radiatio durchzuführen.

6.2.5. Bestrahlung nach Mastektomie

Die Indikation zur Radiatio nach erfolgter Mastektomie ist abhängig von bestimmten Risikofaktoren wie Lymphknotenbefall, Größe des Primärtumors, Grading und weiteren Prognosefaktoren. Auch bei der postoperativen Bestrahlung nach Mastektomie bei invasiven Mammakarzinomen mit Lymphknotenbefall und fehlender Fernmetastasierung ist der Anteil der Strahlentherapie bei Patientinnen mit einem Alter über 75 Jahren deutlich geringer (46,1%) als der Anteil bei Patientinnen ≤ 75 Jahre (71,2%) (Abb. 6.2.10).

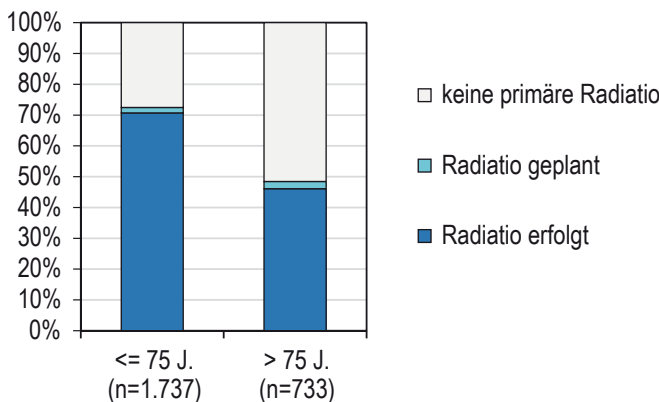


Abb. 6.2.10: Bestrahlung nach Mastektomie bei (p)N+, invasive Mammakarzinome, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=2.470

Abbildung 6.2.11 veranschaulicht das Hauptzielvolumen für die Bestrahlung der oben genannten Mammakarzinome bei Patientinnen über 75 Jahre. Wie zu erwarten ist dies in den allermeisten Fällen die Thoraxwand und der Lymphabfluss (für die Jahre 2005–2016: 81,4%), zu einem deutlich geringeren Teil wird nur die Brustwand bestrahlt (14,7%). Der Anteil einer fehlenden Angabe ist mit 1,7% gering.

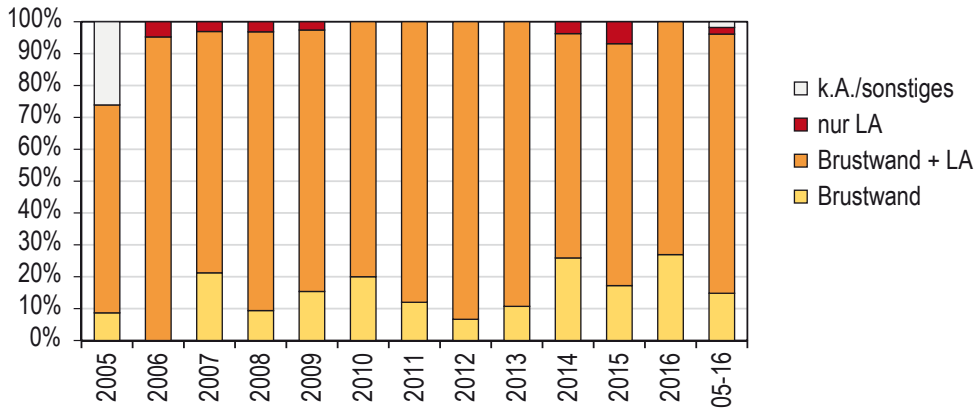


Abb. 6.2.11: Zielvolumen bei Radiatio nach Mastektomie, invasive Mammakarzinome mit (p)N+, Alter > 75 Jahre, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=338

6.2.6. Fraktionierungsschema und Boostbestrahlung

In den ersten Jahren galt die konventionelle Fraktionierung mit 25 x 1,8 Gy über 5 Tage pro Woche und 28 Behandlungstage (5,5 Wochen) mit ggf. anschließendem Boost über 5 Tage als Standard. Die Verkürzung der Gesamtbestrahlungszeit (Hypofraktionierung) auf 3 bis 3,5 Wochen (z.B. 16 x 2,66 Gy) wurde schrittweise in die Versorgung eingesetzt und ist als gut verträglich und sicher einzustufen, so dass in den letzten Jahren diese Form empfohlen und in der neuen S3-Leitlinie 2017 [2] über alle Altersgruppen sogar favorisiert wird. Diese Entwicklung ist auch über die Jahre in den Strahlentherapien des Landes Brandenburgs nachzuvollziehen (Abb. 6.2.12). Mit zunehmenden Alter wurde die Hypofraktionierung häufiger eingesetzt (Abb. 6.2.13).

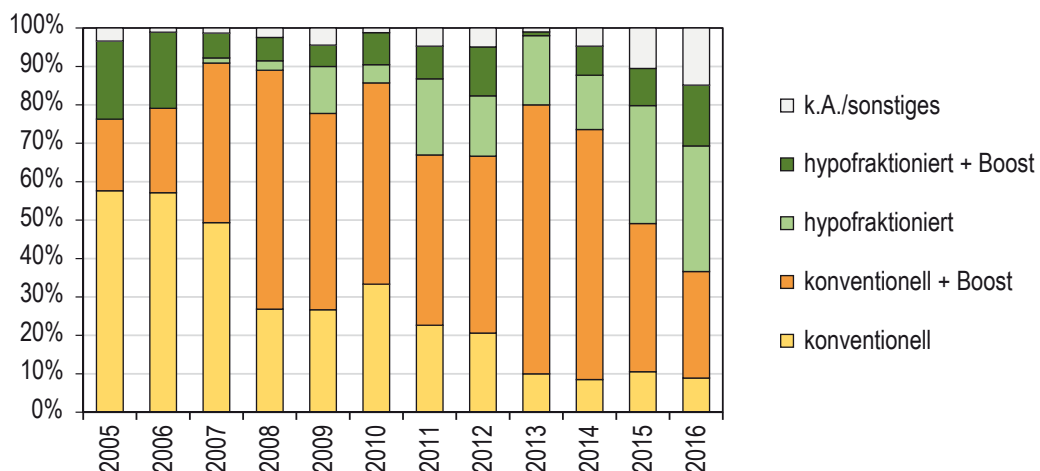


Abb. 6.2.12: Fraktionierungsschema nach Diagnosejahr, Alter >75 Jahre, invasive Mammakarzinome mit BET und Radiatio, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=1.112

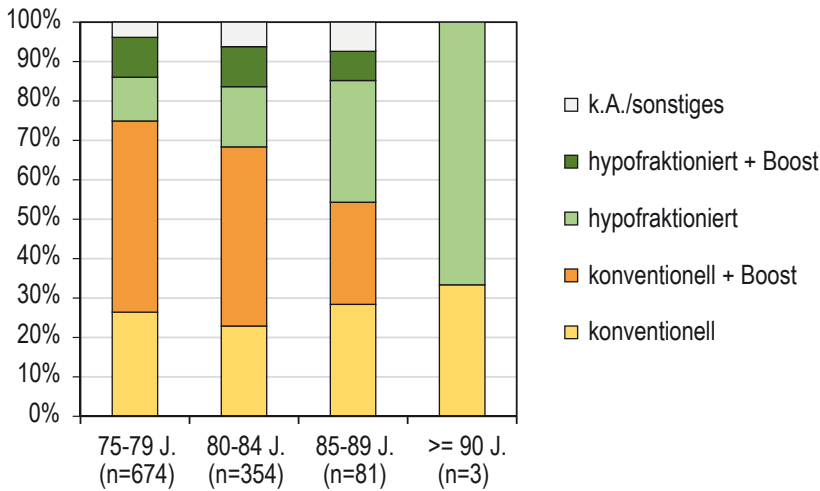


Abb. 6.2.13: Fraktionierungsschema nach Altersgruppe, Alter >75 Jahre, invasive Mammakarzinome mit BET und Radiatio, ohne M1, Diagnosejahre 2005–2016, n=1.112

Die Angaben ‚konventionell‘ und ‚hypofraktioniert‘ sind bisher kein Dokumentationsinhalt. Die Einteilung in die Gruppen ‚konventionell mit Boost‘, ‚konventionell ohne Boost‘, ‚hypofraktioniert mit Boost‘ und ‚hypofraktioniert ohne Boost‘ wurde anhand der Gesamtbestrahlungsdosis und der Bestrahlungsdauer vorgenommen, in fraglichen Fällen wurden weitere Angaben wie die freitextliche Bezeichnung herangezogen.

6.2.7. Überleben in Abhängigkeit einer postoperativen Bestrahlung

Für alle nachfolgenden Überlebensberechnungen wurde als Stichtag der 31.12.2015 gewählt (vgl. hierzu Kapitel 7, Methoden und Kennzahlen).

Wie unter 6.2.4. gezeigt, nimmt die Häufigkeit der Durchführung einer Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation mit höherem Lebensalter ab. Entsprechend der Fragestellung sollte untersucht werden, ob dies nach Datenlage einen Einfluss auf das Überleben hat. Für Patienten mit Alter über 75 Jahren mit invasivem Mammakarzinom nach BET wurden für die Gruppen ‚BET mit Radiatio‘ und ‚BET ohne Radiatio‘ absolute Überlebensraten errechnet. Es ergibt sich für die Gruppe mit Radiatio ein deutlich besseres Überleben, der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant (Abb. 6.2.14). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass andere wichtige Parameter auf das Überleben Einfluss haben, hier sind UICC-Stadium, Alter, Leistungsstadium, aber auch Hormonrezeptorstatus, HER2-neu-Rezeptorstatus oder eine erfolgte Chemotherapie zu nennen.

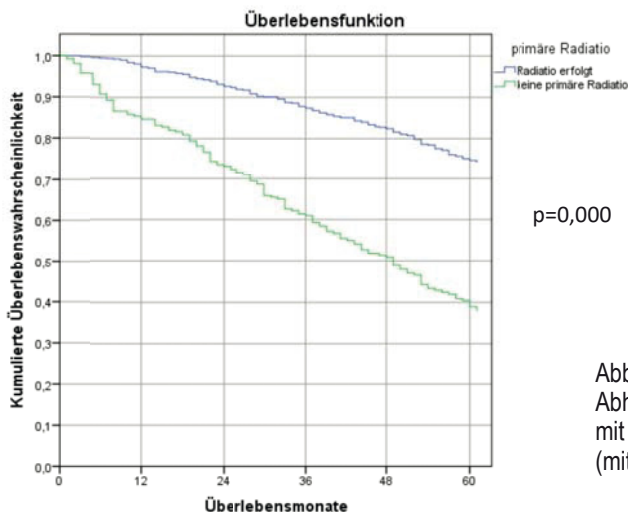


Abb. 6.2.14: Alter >75 Jahre, absolutes Überleben in Abhängigkeit von Radiatio, invasive Mammakarzinome mit BET, Diagnosejahre 2005–2013, n=1.076 (mit Radiatio n=814, ohne Radiatio n=262)

Um weitere möglicherweise auf das Überleben wirksame Parameter mit einzubeziehen und deren unabhängigen Einfluss zu bestimmen, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die Ergebnisse finden sich in Tabelle 6.2.2. Komorbiditäten sind nicht Bestandteil des einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes von ADT und GEKID und waren auch vor Inkrafttreten des Staatsvertrages kein Dokumentationsinhalt im klinischen Krebsregister. Als Einflussgrößen auf das Überleben liegen dem Krebsregister Alter, UICC-Stadium, Leistungsstadium, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu-Rezeptorstatus und eine erfolgte Chemotherapie vor und konnten in der Analyse berücksichtigt werden. Es zeigt sich unter Einbeziehung dieser Faktoren, dass Alter, UICC-Stadium und Leistungszustand, der Hormonrezeptorstatus und auch eine erfolgte Radiatio signifikante Einflussgrößen auf das Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit über 75 Jahren sind.

Tab. 6.2.2. Cox-Regression, Alter >75 Jahre, absolutes Überleben in Abhängigkeit von Radiatio, invasive Mammakarzinome mit BET, Diagnosejahre 2005–2013, n=637

Einflussvariable	Anzahl	Hazard Ratio (KI)	p-Wert
erfolgte Radiatio			p=0,009
Radiatio erfolgt	468	1 (Referenz)	
keine Radiatio	169	1,48 (1,10–2,00)	
ECOG			P<0,001
1	335	1 (Referenz)	
2	225	1,31 (1,00–1,72)	
3	67	2,44 (1,68–3,53)	
4	10	4,75 (2,35–9,57)	
UICC			P<0,001
I	226	1 (Referenz)	
II	302	1,08 (0,82–1,42)	
III	74	1,35 (0,92–1,98)	
IV	35	3,82 (2,48–5,88)	
Hormonrezeptor-Status			p=0,033
positiv	572	1 (Referenz)	
negativ	65	1,57 (1,04–2,37)	
HER2-neu-Status			p=0,842
Her2-neu positiv	89	1 (Referenz)	
Her2-neu negativ	548	0,97 (0,68–1,38)	
erfolgte Chemotherapie			p=0,832
keine Chemotherapie	577	1 (Referenz)	
Chemotherapie erfolgt	60	0,95 (0,59–1,53)	
Alter	637	1,06 (1,03–1,10)	p<0,001
Anzahl früherer Tumoren	637	1,07 (0,81–1,43)	p=0,630

Literatur:

- [1] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF-Registernummer 032-045OL
- [2] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.0, Dezember 2017, Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF-Registernummer 032-045OL
- [3] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1, September 2018, Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF-Registernummer 032-045OL
- [4] Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur adjuvanten Strahlentherapie. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2013_Adjuvante%20Strahlentherapie.pdf (abgerufen am: 10/2018)