

## 6.4 Mammakarzinom Berlin

Uta Stötzer, Constanze Schneider, Jutta Krocke für die Projektgruppe Mammakarzinom Berlin

Die Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums Berlin (TZB) besteht seit dem Jahr 1999 und vereint 65, vornehmlich senologisch tätige Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hämatonkologen und Psychoonkologen der 9 Berliner Brustzentren mit dem Ziel eines fachlichen Austausches zum Zwecke der weiteren Verbesserung der onkologischen Versorgungsqualität.

Aufgaben der Projektgruppe ([www.tzb.de](http://www.tzb.de)):

1. Verbreitung interdisziplinär erstellter Therapieleitlinien
2. Bereitstellung und Implementierung praxisbezogener Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge unter Berücksichtigung unterschiedlicher Vorgehensweisen aus dem Routinealltag
3. Evaluierung und Qualitätssicherung einer leitliniengerechten, patientenorientierten Versorgung
4. Intensive Auseinandersetzung mit den verlaufs begleitenden Behandlungsdaten der klinischen Register
5. Unterstützung und Koordination von lokalen Studien im Verbund mit überregionalen und internationalen Studien
6. Studienübersichten erstellen
7. Informationsbroschüren und Flyer erstellen
8. Fachveranstaltungen des TZB begleiten
9. Austausch zwischen niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten und Klinikärztinnen und Klinikärzten

Zum Punkt 4 fanden seit dem Inkrafttreten des Staatsvertrages insgesamt 3 Treffen mit dem Klinischen Krebsregister statt, ein weiteres zusammen mit der Arbeitsgruppe Brustkrebs Brandenburg.

Die Projektgruppe hat in 2018 drei versorgungsrelevante Fragestellungen an das Klinische Krebsregister gestellt.

1. Erfolgt die Therapie von Patientinnen mit positivem Her2/neu-Status und mit triple-negativem invasivem Mammakarzinom leitliniengerecht?
2. Wie häufig wird in der klinischen Alltagssituation die Axilladisektion bei positivem Sentinel-Lymphknoten durchgeführt?
3. Wie häufig wird in der klinischen Alltagssituation die Strahlentherapie der Axilla (Level I–III) nach adäquater Axilladisektion ( $\geq 10$  entfernte Lymphknoten aus der Axilla) bei befallenen axillären Lymphknoten durchgeführt?

Frau Dr. med. Jutta Krocke, Chefärztin des Brustzentrums am Sana Klinikum Lichtenberg und Leiterin der Berliner Projektgruppe, hat die Ergebnisse der Registerdaten in der Projektgruppe analysiert und interpretiert und auf der 1. Gemeinsamen Qualitätskonferenz am 12.12.2018 in Potsdam vorgestellt.

Im Folgenden werden die aus den vorliegenden Krebsregisterdaten erstellten Ergebnisse zu den Fragestellungen der Projektgruppe Mammakarzinome des Tumorzentrums Berlin gezeigt. Der Registerdatenstand ist der 09.10.2018. Alle Zahlen beziehen sich auf Fälle des Behandlungsortes Berlin, eingeschlossen wurden hierfür Fälle, die in Berlin an einem Mammakarzinom oder einem Frühstadium (DCIS) operiert wurden oder, falls keine Tumorresektion erfolgte, in Berlin diagnostiziert wurden. Für das 2. Halbjahr 2016 und das Jahr 2017 wurden insgesamt 5.850 in Berlin operierte oder diagnostizierte Fälle eines invasiven Karzinoms (C50) bzw. eines DCIS (D05) im Klinischen Krebsregister erfasst (Abb. 6.4.1).

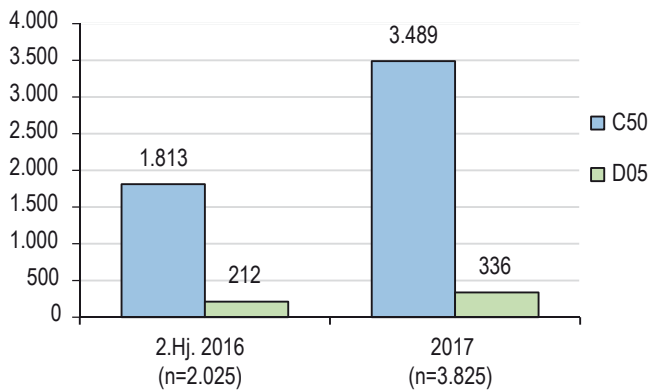


Abb. 6.4.1: Anzahl der erfassten invasiven Karzinome (C50) und in-situ-Karzinome (D05), Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017 (Datenstand: 09.10.2018)

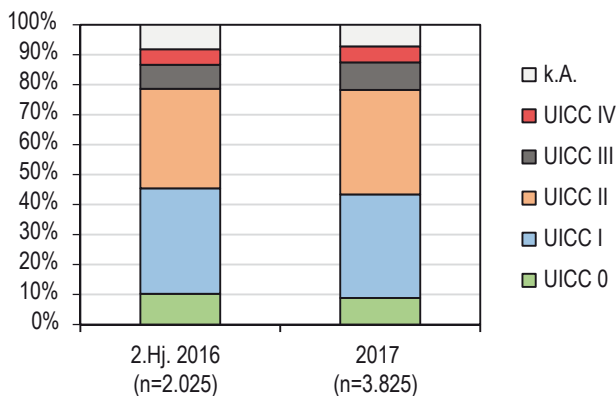


Abb. 6.4.2: Stadienverteilung nach UICC der erfassten invasiven Karzinome (C50) und in-situ-Karzinome (D05), Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017 (Datenstand: 09.10.2018)

In der Grafik 6.4.2 sind die Tumorstadien dargestellt. Das UICC-Stadium 0 stellt die Frühstadien dar (Carcinoma in situ, ICD-10 D05), das UICC-Stadium IV zeigt die bereits zu Diagnosestellung fernmetastasierten Fälle und der Terminus ‚keine Angabe‘ zeigt jene Fälle, von denen bisher kein pathologisches oder klinisches Tumorstadium gemeldet wurde. Das kann zum Beispiel auch eine pathologische Meldung der Stanzbiopsie sein, bei der die Ausbreitungsdiagnostik (klinisches Staging) noch nicht gemeldet wurde.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der ersten versorgungsrelevanten Fragestellungen dargestellt.

#### 6.4.1. Therapie von Patientinnen mit positivem Her2/neu-Status und mit triple-negativem invasivem Mammakarzinom

Die Projektgruppe wollte wissen, ob die Behandlung der Patientinnen mit positivem Her2/neu-Status und bei triple-negativem Mammakarzinom in Berlin leitliniengerecht erfolgt. Die zum Zeitpunkt der Auswertung gültigen Empfehlungen der S3-Leitlinie sind in Abbildung 6.4.3 und 6.4.4 aufgeführt (S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 3, 2012).

QI Nr. 8 – Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Befund		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p><b>Z:</b> Alle Patientinnen, die eine (neo-) adjuvante Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr erhalten haben</p> <p><b>N:</b> Alle HER2-positiven (immunohistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) Patientinnen mit Primärerkrankung invasives Mammakarzinom <math>\geq</math> pT1 c</p>	<p>LOE 1b, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Die Durchführung der Trastuzumab-Therapie bei möglichst vielen HER2-positiven Patientinnen mit der Primärkrankung <math>\geq</math> pT1 c</p> <p>Sollvorgabe: <math>&gt; 95 \%</math></p>	<p><i>a. Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser <math>\geq 1</math> cm (immunohistochemischer Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.</p> <p><i>b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Adj-17a-c</p> <p><i>c. Evidenzgrundlage</i> NICE 2009; NZGG 2009; Petrelli, F et al. 2011</p>

Abb. 6.4.3: Qualitätsindikator Nr. 8 zur Antikörpertherapie bei HER2/neu-positiven Tumoren aus der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012

QI Nr. 9 – Durchgeführte Chemotherapien bei steroidrezeptornegativen Tumoren		
Qualitätsindikator	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LOE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Mammakarzinom im Hinblick auf: a. Bedeutung für das Gesundheitssystem b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012 c. Evidenzgrundlage
<p><b>Z:</b> Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben</p> <p><b>N:</b> Alle Patientinnen mit steroidrezeptornegativen Tumoren bei histologisch gesicherter Primärerkrankung invasives Mammakarzinom</p>	<p>LOE 1a, Empfehlungsgrad A</p> <p><i>Qualitätsziel:</i> Möglichst viele Patientinnen, die eine systemische (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten haben bei Vorliegen von steroidhormonrezeptornegativen (Östrogen und/oder Progesteronrezeptor) Tumoren und unabhängig vom Nodalstatus</p> <p>Sollvorgabe: <math>&gt; 80 \%</math></p>	<p><i>a. Bedeutung für das Gesundheitssystem</i> Patientinnen mit steroidrezeptornegativen Tumoren sollen eine neo-/adjuvante Chemotherapie erhalten. Bei der Indikationsstellung für eine solche Therapie müssen das biologische Alter und die Komorbiditäten beachtet werden</p> <p><i>b. Quelle zugrunde liegendes Statement aus der Leitlinie 2012</i> Statement Adj-9a</p> <p><i>c. Evidenzgrundlage</i> EBCTCG 2010; NICE 2009; NZGG 2009</p>

Abb. 6.4.4: Qualitätsindikator Nr. 9 zur Chemotherapie bei hormonrezeptornegativen Tumoren aus der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012

In den folgenden Grafiken 6.4.5 und 6.4.6 sind die für die risikoadaptierte Therapie wichtigen Parameter Hormonrezeptor- und Her2/neu- Status bei den invasiven Mammakarzinomen für den Beobachtungszeitraum 2016–2017 dargestellt.

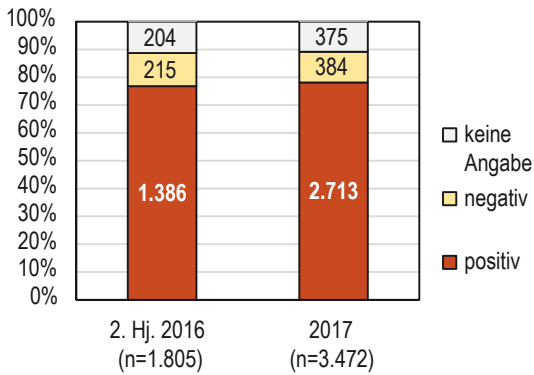


Abb. 6.4.5: Hormonrezeptor, invasive Mammakarzinome, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=5.277

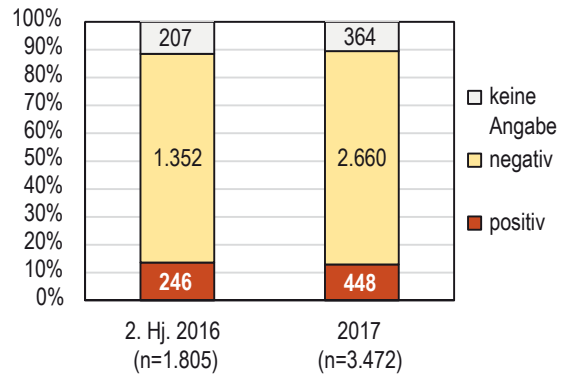


Abb. 6.4.6: Her2-Rezeptor, invasive Mammakarzinome, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=5.277 („keine Angabe“ enthält auch Fälle mit Her2-Score 2+ ohne FISH-Test, n=31)

Für die Beantwortung der Fragestellung wurden alle Her2/neu-positiven Tumoren herangezogen und entsprechend der Fragestellung davon die kleinen cT1a (<1cm), die primär metastasierten und die älteren Fälle über 70 Jahre ausgeschlossen (n=466).

Nach vorliegenden Daten erhalten von den 2016 diagnostizierten Fällen 54,8% (n=91) eine neoadjuvante Chemotherapie, für 2017 sind es 48,0% (n=144) (Abb. 6.4.7). Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass die Rate an nicht gemeldeten neoadjuvanten Therapien viele Gründe haben können (z.B. Patientenpräferenz, Kontraindikation gegen die Chemotherapie). Es ist aber in hohem Maße davon auszugehen, dass diese Daten dem Klinischen Krebsregister bisher nicht gemeldet worden sind.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den sogenannten triple-negativen Mammakarzinomen, das bedeutet, dass der Tumor keine Hormonrezeptoren aufweist und Her2/neu-negativ ist. Auch hier wurden Patientinnen über 70 Jahre, mit cT1a-Tumoren oder Fernmetastasen ausgeschlossen. Für die Diagnosejahre 2016 und 2017 findet sich ein Anteil von 59,2% (n=167) mit neoadjuvanten Chemotherapien, die Unterschiede zwischen den Jahren sind gering (Abb. 6.4.8). Für die Interpretation gelten hier ebenfalls die oben genannten Einschränkungen. Verlässliche Daten sind nur dann gewährleistet, wenn alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Ärztinnen und Ärzte ihre Daten vollzählig und vollständig melden.

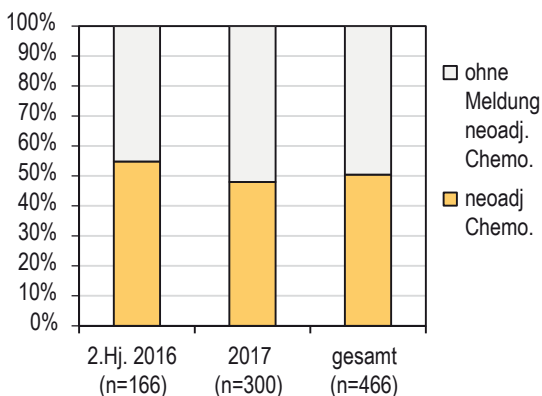


Abb. 6.4.7: Neoadjuvante Chemotherapie bei Her2-positiven invasiven Mammakarzinomen unter Ausschluss von >70 Jahre, cT1a, M1, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=466

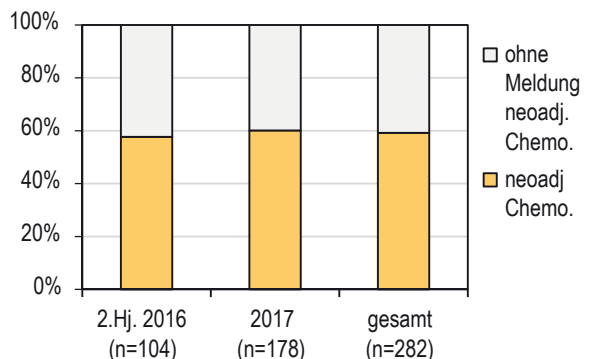


Abb. 6.4.8: Neoadjuvante Chemotherapie bei triple-negativen invasiven Mammakarzinomen unter Ausschluss von >70 Jahre, cT1a, M1, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=282

## 6.4.2. Axilladissektion bei positivem Sentinel-Lymphknoten

Die S3-Leitlinie Mammakarzinom (November 2017) sagt zur axillären Therapie positiver Sentinel-Lymphknoten: „Nach der derzeitigen Studienlage verbleibt eine Unsicherheit darüber, bei welchen Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten ohne Risiko auf eine weitere axilläre Therapie durch Dissektion (oder Strahlentherapie) verzichtet werden kann. Bei mehr als 2 befallenen Sentinel-Lymphknoten und nicht erfolgter Axilladissektion ist die erweiterte axilläre Bestrahlung klar zu empfehlen. Bei 1–2 befallenen Lymphknoten ist die Indikation unbedingt im interdisziplinären Tumorboard abzusprechen. Liegen nur Mikrometastasen vor, kann auf eine weitere axilläre Therapie verzichtet werden.“ In der S3-Leitlinie 2017 wird hierfür ein Qualitätsindikator formuliert, der Anteil von Fällen Axilladissektion oder Radiatio der axillären Lymphabflussgebiete bei invasivem Mammakarzinom und pN1 soll unter 5% betragen (QI 6).

In der zum Zeitpunkt der Behandlung gültigen Leitlinie 2012 gab es diesen Qualitätsindikator jedoch nicht. Bei Sentinel-negativen Patientinnen ist die Sentinelbiopsie hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladissektion gleichwertig, die Morbidität jedoch bei Sentinelbiopsie signifikant reduziert. Bei Mikrometastasierung in den Sentinel-Lymphknoten soll in der Regel keine weitere Therapie an der Axilla folgen. Die Projektgruppe wollte wissen, wie die Versorgung in Berlin 2016 und 2017 aussah.

In der nachfolgenden Tabelle 6.4.1. sind die invasiven Mammakarzinome mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsien dargestellt: 3.117 Fälle haben ausschließlich eine (Wächter-)Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) erhalten und bei 253 Fälle erfolgte zusätzlich nach SLNB eine Axilladissektion (7,5%).

Tab. 6.4.1. Anzahl der operierten Mammakarzinome mit Sentinel-Lymphknoten, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017

	Häufigkeit	Prozent
SNB	3.117	92,5
SNB + Axilla	253	7,5
Gesamt	3.370	100,0

Tab. 6.4.2. Anzahl befallener Sentinel-Lymphknoten bei operierten Mammakarzinomen mit Sentinel-Lymphonodektomie, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017

	Häufigkeit	Prozent
0	2.619	77,7
1	511	15,2
2	163	4,8
3	48	1,4
4	14	0,4
5	6	0,2
6	1	0,0
7	1	0,0
8	2	0,1
9	1	0,0
12	1	0,0
k.A.	3	0,1
Gesamt	3.370	100,0

748 Fälle haben nach vorliegenden Daten mindestens einen positiven Sentinel-Lymphknoten, bei 3.370 Sentinel-Lymphonodektomien für die Diagnosejahre 2016 und 2017, das entspricht 22,2% der Sentinel-Lymphonodektomien. Davon haben 15,2% einen positiven Lymphknoten, 4,8% 2 positive Lymphknoten und 1,4% 3 oder mehr positive Lymphknoten (Tab. 6.4.2.). Von allen Fällen mit mindestens einem positiven Sentinel-Lymphknoten erhalten für das Diagnosejahr 2016 32,0%, für 2017 22,3% ebenfalls eine Axilladissektion, eine Nichterfassung der nachfolgenden Axilladissektion im Klinischen Krebsregister aufgrund von Meldelücken ist nicht ausgeschlossen (Abb. 6.4.9).

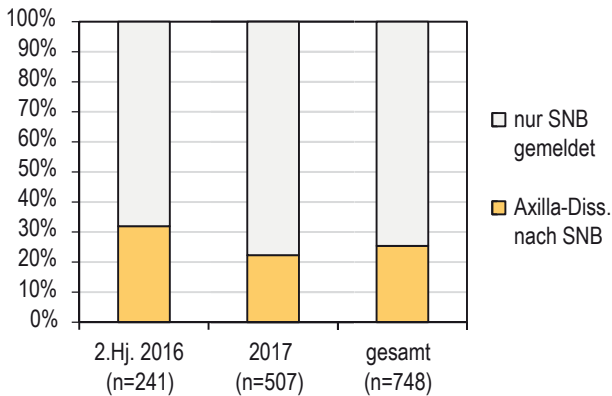


Abb. 6.4.9: Axilladisektion bei invasiven Mammakarzinomen mit Sentinel-Lymphonodektomie und befallenen Sentinel-LK, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=748

### 6.4.3. Strahlentherapie der Axilla (Level I–III) nach adäquater Axilladisektion (>= 10 entfernte Lymphknoten aus der Axilla) bei pN+

Die S3-Leitlinie von 2017 sagt: „Die Bestrahlung der gesamten Axilla ist nur sinnvoll, wenn ein hohes Risiko für den Befall dieser Regionen besteht und keine chirurgische Ausräumung erfolgt ist. Die Indikation zur Bestrahlung der Axilla nach axillärer Dissektion von mind. 10 Lymphknoten und Nachweis eines Lymphknotenbefalls (sn+) ist nach AGO bei verbliebenem Resttumor sinnvoll (Abb. 6.4.10). Da verbackene Lymphknoten oder Lymphknoten mit massiven extrakapsulären Tumorwachstums (ECE) ein Ausschlusskriterium für die Behandlung in der Z0011 Studie waren, sollte das weitere Vorgehen auch in diesen Fällen interdisziplinär abgestimmt werden.“ (S3 Leitlinie, 2017, Giuliano et al., 2011).

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tumorresiduen nach axillärer Dissektion	5	D	++
▪ Sentinel-Lymphknoten negativ	1b	B	--
▪ Axilladissektion nicht indiziert (z.B. cN0 mit pos. SLN; s. operat. Therapie)	2a	B	-
▪ Extrakapsuläres Tumorwachstum (ECS)	2b	B	-
▪ Axilläre Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten	1b	B	--

Abb. 6.4.10: Auszug aus der Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur Strahlentherapie der Axilla (AGO, 2016)

Im Jahr 2016 wurden von den gemeldeten Bestrahlungen 72,3% bei pN+ Fällen der Lymphabfluss mitbestrahlt (Abb. 6.4.11). In 2017 ist die Anzahl der Bestrahlungen inkl. Lymphabfluss geringer, was möglicherweise auf ein Meldefazit zurückzuführen ist. Die Indikation zur Bestrahlung des lokoregionären Lymphabflusses ergibt sich aus der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten. Bei mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten ( $\geq$  pN2) nimmt der Anteil der Bestrahlungen inkl. des Lymphabflusses zu (Abb. 6.4.12). Der Anteil lag bei pN1 (1–3 befallene Lymphknoten) mit 50,0% deutlich unter dem Anteil bei pN2/3 (4 und mehr befallene Lymphknoten) von 82,4% der erfassten Strahlentherapien (Abb. 6.4.12). In der Regel wird der Lymphabfluss nach intra- und supraclaviculär adjuvant bestrahlt, seltener der nach parasternal (=Mammaria interna Lymphknoten).

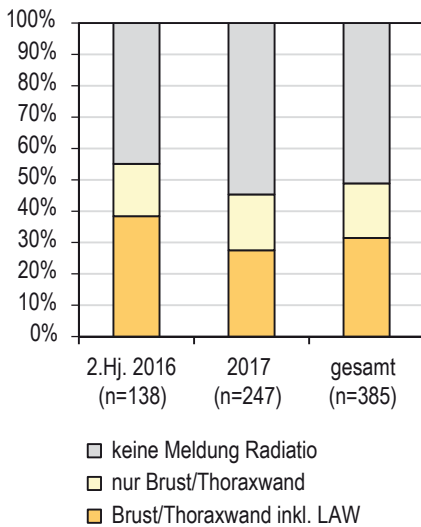


Abb. 6.4.11: Bestrahlung bei pN+ nach Axilladisektion,  $\geq 10$  untersuchte LK, invasive Mammakarzinome, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=385

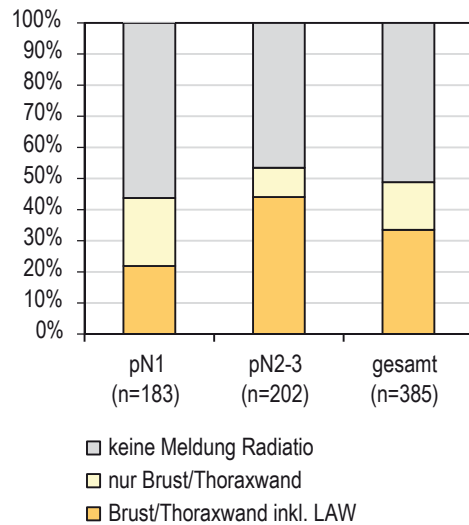


Abb. 6.4.12: Bestrahlung bei pN+ nach Axilladisektion,  $\geq 10$  untersuchte LK, invasive Mammakarzinome, Behandlungsort Berlin, Diagnosejahre 2016–2017, n=385

Die Indikation zur axillären Bestrahlung ist gering. Sie kann als Alternative zur Axilladisektion erfolgen. Sie bringt Vorteile bei unvollständiger Axilladisektion (Abb. 6.4.10). Verbackene Lymphknoten und extrakapsuläres Tumorwachstum, die ggf. eine sogenannte weiche Indikation zur axillären Radiatio sein können, sind keine Variablen des Basisdatensatzes. In tumorspezifischen Arbeitsgruppen können anhand solcher Zahlen Auffälligkeiten diskutiert und mit dem Leistungserbringer nach Einzelfallprüfungen besprochen werden.

Die Fragestellung nach der adjuvanten Radiatio der Axilla lässt sich mit dem aktuellen ADT/GEKID-Basisdatensatz nicht präzise beantworten, da die Meldung und Dokumentation der Strahlentherapie entsprechend des aktuellen ADT/GEKID-Basisdatensatzes nur die Angaben Lymphabflusswege ‚Ja/nein‘ ohne weitere Differenzierung enthält. Abbildung 6.4.13 veranschaulicht die verschiedenen Regionen der lokoregionären Lymphabflusswege der Brustdrüse, die im ADT/GEKID-Basisdatensatzes berücksichtigt werden sollten. Eine Änderung bei der differenzierten Darstellung der strahlentherapeutischen Zielgebiete ist angestrebt. Die Strahlentherapie der Lymphabflusswege ist aktuell Gegenstand klinischer Forschung. Nur vollständige und vollständige Daten ermöglichen es mit Registerdaten valide Rückschlüsse auf die Versorgungsqualität zu ziehen.



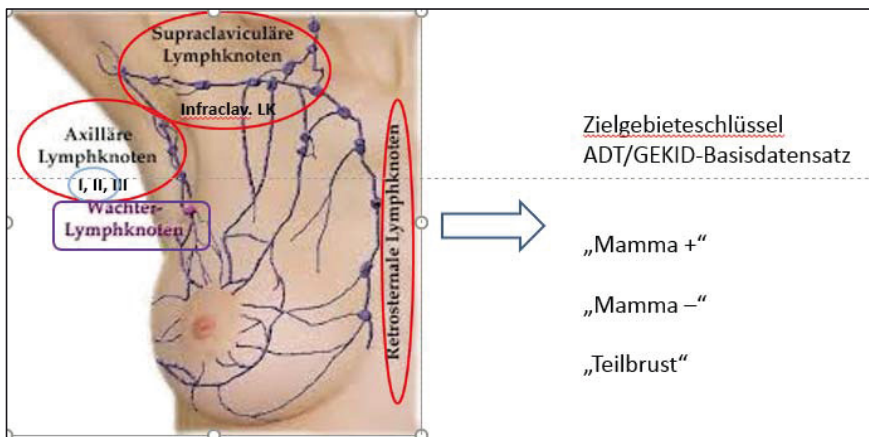


Abb. 6.4.13: Lokoregionäre Lymphabflusswege des Mammakarzinoms (Krebsregister der Universität Bern, Nov. 2015)

### Referenzen:

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 10/2018)
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569–75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, 2012 AWMF Registernummer: 032-045OL.
- 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](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2013_Adjuvante%20Strahlentherapie.pdf), (abgerufen am: 10/2018).
- Abbildung 6.3.13: Krebsregister der Universität Bern, 2015: [http://www.krebsregister.unibe.ch/unibe/portal/microsites/krebsregister/content/e317889/e336472/e336869/Mammakarzinom\\_24.11.15.pdf](http://www.krebsregister.unibe.ch/unibe/portal/microsites/krebsregister/content/e317889/e336472/e336869/Mammakarzinom_24.11.15.pdf), (abgerufen am: 10/2018)