

Projekt der Deutschen Krebshilfe:

Bevölkerungsbezogene Auswirkungen des
Mammographie-Screenings auf die
Verteilung der Tumorstadien und Folgen für
Therapie und Versorgung von
Brustkrebspatientinnen in Bayern

Projektnummer: 108234

Abschlussbericht

Ulrike Braisch, Simone Schrodi, Karla Geiss, Martin Radespiel-Tröger,
Dieter Hölzel, Sylvia Heywang-Köbrunner,
Martin Meyer, Jutta Engel

Dezember 2010

Projektpartner:

- Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern – Registerstelle, Erlangen
- Alle sechs klinischen Krebsregister in Bayern
 - Tumorzentrum Augsburg
 - Klinikregister Bayreuth
 - Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg
 - Tumorregister München
 - Tumorzentrum Regensburg
 - Tumorzentrum Würzburg
- Institut für med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Referenzzentrum Mammographie München

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	5
1. ZIELE DES PROJEKTES.....	7
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1. Beobachtungszeitraum.....	8
2.2. Untersuchungskollektive	10
2.3. Screeningdaten.....	13
2.4. Krebsregisterdaten	14
2.4.1. Epidemiologische Daten	14
2.4.2. Klinische Daten	15
2.5. Verwendete Methoden	15
2.5.1. Methoden für die Analyse der Auswirkungen auf die Stadienverteilungen.....	15
2.5.2. Methoden für die Analyse der Auswirkungen auf die Therapien	16
3. ERGEBNISSE.....	18
3.1. Ausgangssituation vor Beginn des Screenings.....	18
3.1.1. Die Bevölkerungsstruktur.....	18
3.1.2. Das mediane Erkrankungsalter.....	20
3.1.3. Stadienverteilung in verschiedenen Altersgruppen	20
3.1.4. Verteilung der Tumorarten in verschiedenen Altersgruppen.....	22
3.1.5. Mortalitätsrate in verschiedenen Altersgruppen	25
3.2. Trends der bevölkerungsbezogenen Teilnehmeraten	26
3.3. Bevölkerungsbezogene Auswirkungen auf die Stadienverteilungen.....	28
3.3.1. Entwicklung der Bevölkerung in verschiedenen Altersgruppen	28
3.3.2. Trend des Erkrankungsalters	31
3.3.3. Verteilung der TNM-Kategorien als Trend für verschiedene Altersgruppen	32
3.3.4. Stadienverschiebungen je nach histologischem Tumortyp in verschiedenen Altersgruppen	46
3.3.5. Korrelationen zwischen der Teilnehmerate und den Stadienverschiebungen.....	54
3.3.6. Trend der Mortalitätsraten in verschiedenen Altersgruppen	60
3.3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den T-Kategorien	62
3.4. Bevölkerungsbezogene Auswirkungen auf die Therapie.....	63
3.4.1. Trends therapierelevanter Prognosefaktoren in verschiedenen Altersgruppen	64
3.4.2. Trends lokoregionärer Therapien in verschiedenen Altersgruppen	66
3.4.3. Trends systemischer Therapien in verschiedenen Altersgruppen	69
3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse zu Therapietrends	72
4. DISKUSSION.....	73
4.1. Diskussion der Ergebnisse zu den Auswirkungen auf die Stadienverteilungen.....	73
4.2. Diskussion der Ergebnisse zu den Auswirkungen auf die Standardtherapien	77
4.3. Limitationen.....	81

5. AUSWIRKUNGEN DER STUDIENERGEBNISSE AUF KLINIK UND PRAXIS	83
6. PUBLIKATIONEN.....	83
LITERATUR.....	84

Zusammenfassung

Einleitung / Hintergrund:

Für Brustkrebs, die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation Screening-Programme zur Früherkennung. Das Hauptziel des Screenings liegt darin, die Sterblichkeit an Brustkrebs nachhaltig zu senken. Dabei gilt das Mammographie-Screening zurzeit als die einzige Früherkennungsmethode, die nachweislich dieses Ziel erreicht, wobei ein qualitätsgesichertes, bevölkerungsbezogenes, organisiertes und systematisches Mammographie-Screening-Programm empfohlen wird. Diese Langzeiteffektivität des Mammographie-Screenings wurde bereits in mehreren Ländern und Studien nachgewiesen. In Bayern ist allerdings nur eine Betrachtung der Kurzzeiteffekte möglich, da das Screening erst im Jahr 2003 eingeführt wurde. Ziel dieses Projektes ist die bevölkerungsbezogene Analyse der Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Verteilung der TNM-Kategorien und die damit verbundenen Folgen für Therapie und Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Bayern.

Material und Methoden:

In die Evaluation der Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Stadienverteilungen wurden insgesamt 62.572 Brustkrebsfälle integriert, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes 2002 bis 2008 diagnostiziert wurden und wovon 31.896 Fälle (51%) der Screening-Population - also der Altersgruppe der 50 bis 69-Jährigen - zugehörig sind. Für die Betrachtung der Screeningeffekte auf die Therapien des Mammakarzinoms dagegen wurden die Trends der Jahre 2000 bis 2008 ausgewertet und insgesamt 75.475 Fälle in die Analysen eingeschlossen, wovon 38.765 Patientinnen (51,4%) auf die Zielbevölkerung entfallen. Die Daten zur Anzahl der Screening-Teilnehmerinnen stammen vom Referenzzentrum Mammographie München. Um die Verteilung der TNM-Kategorien und der Therapievarianten zu bestimmen, wurden je nach Situation und Fragestellung die jährlichen prozentualen Anteile und/oder die Inzidenzraten berechnet und als Trend grafisch dargestellt. Für einen Altersgruppenvergleich wurden zusätzlich zur Screening-Population auch die Trends der 15 bis 49-Jährigen und der über 69-Jährigen ermittelt. Darüber hinaus wurden Inzidenz-Differenzen und ihre 95%-Konfidenzintervalle berechnet, um signifikante Trends von nicht signifikanten unterscheiden zu können. Zusätzlich wurden die Beziehungen zwischen Teilnehmerate und Stadienverschiebungen in der Zielbevölkerung mit Hilfe von Korrelationskoeffizienten bestimmt und durch Grafiken verdeutlicht. Für die Interpretation der Therapietrends wurden 95%-Konfidenzintervalle sowie univariate Logistische Regressionen berechnet.

Ergebnisse:

Die Teilnehmerate des Screenings ist zwar noch nicht sehr hoch, steigt aber immer weiter an. Des Weiteren ist bei den Tumoren bis 10 mm und insbesondere bei den in situ Karzinomen ein starker Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen, was wohl auch dazu geführt hat, dass bei der Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren nach einem kurzen Anstieg schon ein Abfall ab dem Jahr 2005 zu beobachten ist. Dass diese Ergebnisse nun tatsächlich auf das Mammographie-Screening zurück geführt werden können, ergibt sich aus den signifikanten Korrelationen zwischen der Teilnehmerate und den Stadienverschiebungen, und daraus, dass diese Trends in anderen Altersgruppen nur kaum bis gar nicht zu sehen sind.

Ein weiterer Hinweis auf die Kausalität ergibt sich aufgrund der Unterschiede zwischen den histologischen Tumortypen. Denn während bei den duktalem Karzinomen die oben beschriebenen Stadienshifts zu beobachten sind, ist bei den lobulären Karzinomen nur eine Stagnation der Inzidenz für jede T-Kategorie festzustellen. Dies ergibt sich aus der bekannten Tatsache, dass lobuläre Karzinome in einem Mammogramm schwerer erkennbar sind und das Mammographie-Screening bei diesem Tumortyp nicht so große positive Effekte zeigen kann. Die Trends der Standardtherapien zeigen, dass die beobachteten Stadienverschiebungen wohl dazu beigetragen haben, dass zum einen schonendere Operationsverfahren wie beispielsweise die brusterhaltende Operation oder die Sentinel-lymphknoten-Biopsie angewendet werden können. Die Zunahme der durchgeführten Strahlentherapien ist dabei zum Teil als Folge der zunehmenden brusterhaltenden Operationen zu sehen. Zum anderen ist aufgrund der günstigeren Stadienverteilung und somit günstigeren Verteilung weiterer klassischer Prognosefaktoren auch ein Trend zu schonenderen systemischen Therapien zu beobachten: Die Zunahme endokriner Therapien geht einher mit einer Abnahme durchgeführter Chemotherapien.

Diskussion / Schlussfolgerungen:

Auf Grund der beobachteten Stadienverschiebungen und der Trends bei den Standardtherapien lassen sich in Bayern tatsächlich schon erste Erfolge des Mammographie-Screening-Programms belegen. Je nach Brustkrebstyp gibt es aber Unterschiede. Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit gezeigten Screeningeffekte ist allerdings noch anzumerken, dass die positiven Auswirkungen des Mammographie-Screenings vermutlich deutlich unterschätzt werden, da zum einen die Teilnehmeraten im beobachteten Zeitraum noch relativ gering sind, zum anderen aufgrund des sog. „grauen Screenings“ wahrscheinlich schon vor der Einführung des Screening-Programms positive Stadienshifts stattgefunden haben. Ob das Mammographie-Screening-Programm in Bayern das angestrebte Ziel einer Reduktion der Brustkrebsmortalität erreicht, kann im Rahmen der vorliegenden Studie auf Grund der relativ kurzen Beobachtungszeit nicht belastbar beantwortet werden und bleibt abzuwarten.

1. Ziele des Projektes

Für Brustkrebs, die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland [Krebs in Deutschland, 7.Ausgabe], empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation Screening-Programme zur Früherkennung [WHO, 2010]. Das Ziel von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen liegt darin, den Krebs in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken, sodass schonende Operationsverfahren und weniger belastende Behandlungen möglich sind, was die Lebensqualität der Patientin erheblich verbessern kann.

Mit Hilfe eines Screening-Programms zur Früherkennung von Brustkrebs soll auf lange Sicht nicht nur die Überlebenszeit einer Patientin verlängert werden, sondern vielmehr die Sterblichkeit an Brustkrebs gesenkt werden, also die Heilungschancen verbessert werden. Denn die Überlebenszeit einer Patientin, definiert durch den Zeitraum zwischen Diagnose und Tod, wird durch die Vorverlagerung des Diagnosezeitpunkts auch dann verlängert, wenn der Erkrankungsverlauf durch den früheren Therapiebeginn nicht beeinflusst wird. Daher kann die Wirksamkeit einer Früherkennungsuntersuchung nicht an Hand von Überlebenszeiten gezeigt werden, sondern sollte mit Hilfe der Mortalitätsrate untersucht werden.

Das Mammographie-Screening gilt zurzeit für die Zielbevölkerung der 50 bis 69-jährigen Frauen als die einzige Früherkennungsmethode von Brustkrebs, die nachweislich das Ziel der Mortalitätsreduktion erreicht, wobei ein qualitätsgesichertes, bevölkerungsbezogenes, organisiertes und systematisches Mammographie-Screening-Programm empfohlen wird [IARC, 2002 und IARC, 2008]. Liegt die Teilnahmerate des Screenings bei über 70%, so wird in der Zielbevölkerung eine langfristige Reduktion der Sterblichkeit von ungefähr 20% erwartet [IARC, 2008].

Diese Langzeiteffektivität des Mammographie-Screenings wurde bereits in mehreren Ländern und Studien nachgewiesen (z.B. [Anderson, 2006; Hakama, 1997; Olsen, 2005; Shapiro, 1982; Tabar, 2003] u.a.), erfordert aber eine Beobachtungszeit von mehr als zehn Jahren. Da allerdings in Bayern das Screening erst im Jahr 2003 eingeführt wurde, ist bislang nur eine Betrachtung der Kurzzeiteffekte möglich.

Das Ziel dieses Projektes ist die bevölkerungsbezogene Analyse der Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Verteilung der TNM-Kategorien und die damit verbundenen Folgen für Therapie und Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Bayern. Dabei wird auch auf die Unterschiede zwischen den histologischen Tumortypen hinsichtlich der Screeningeffekte eingegangen. Alle Ergebnisse werden mit Hilfe von Grafiken veranschaulicht.

2. Material und Methoden

2.1. Beobachtungszeitraum

Grundlage für die Wahl des Beobachtungszeitraumes sind die Entwicklung der Vollständigkeit von Brustkrebs (C50) und die Einführung der beiden Screeningprogramme in Bayern (Abbildung 1). Die Werte der Vollständigkeit sind Schätzungen und beruhen auf dem für alle deutschen Krebsregister einheitlich verwendeten Verfahren des Robert-Koch-Instituts. Um aussagekräftige Auswertungen erstellen zu können, ist ein Erfassungsgrad von mindestens 90% erforderlich. Da erst ab dem Diagnosejahr 2002 eine flächendeckende Erfassung der Brustkrebsfälle in Bayern vorliegt, befindet sich der Erfassungsgrad im Jahr 2001 weit unter der 90%-Marke, nämlich bei nur 43%. Auf Grund dessen kann das Diagnosejahr 2001 nicht in die Auswertungen integriert werden. Im Jahr 2002 liegt die Schätzung der Vollständigkeit von Brustkrebs (C50) zwar noch knapp unterhalb der geforderten 90%, für die Ausgangssituation von Stadienverteilungen ist dieser Jahrgang jedoch gut verwertbar. Für das Diagnosejahr 2009 liegt noch keine Vollständigkeitsschätzung vor.

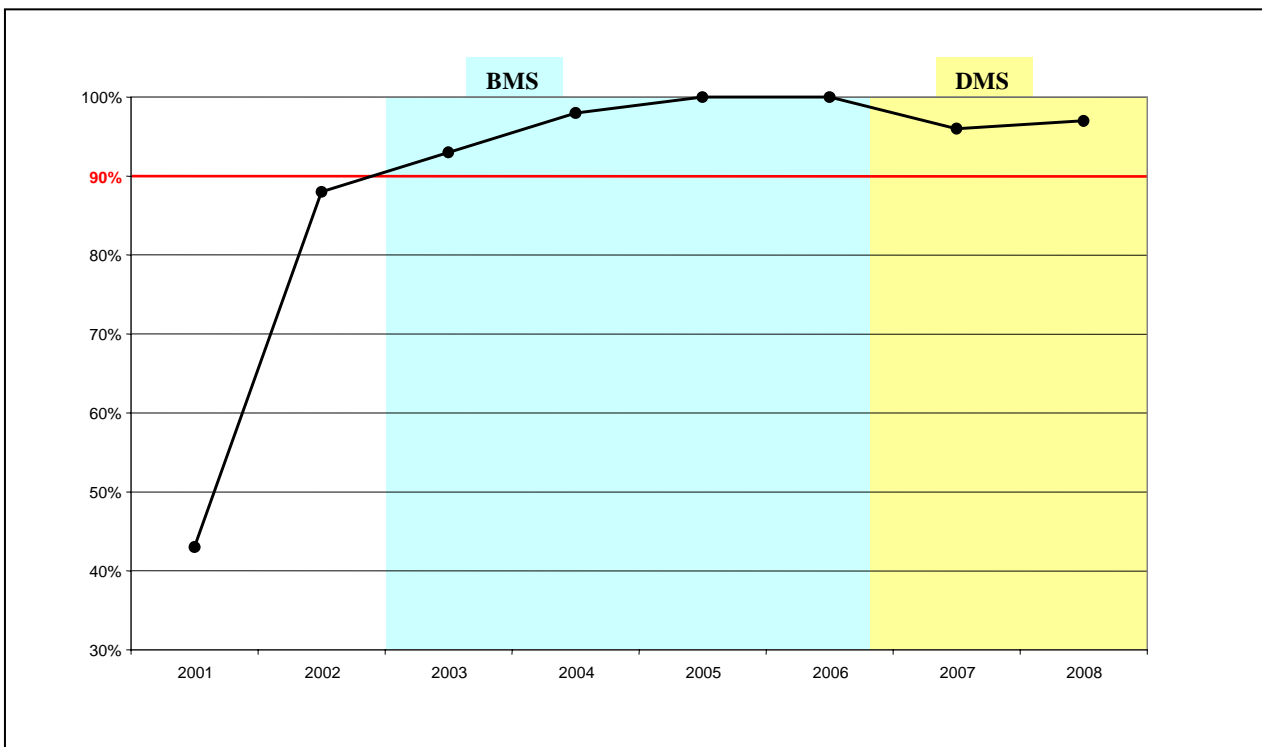


Abbildung 1: Entwicklung der Vollständigkeit von Brustkrebs (C50) in Bayern

Die farblich hinterlegten Bereiche in den Abbildungen sollen zusätzlich veranschaulichen, wann welches Mammographie-Screening-Programm durchgeführt wurde. Abbildung 2 zeigt hierfür eine Zeitschiene mit den wichtigsten Punkten hinsichtlich des Mammographie-Screening-Programms in Bayern. Danach wurde 2003 zunächst das Bayerische Mammographie-Screening (BMS) eingeführt und Ende 2006 in das Deutsche Mammographie-Screening (DMS) nach Krebsfrüherkennungsrichtlinien überführt. Um die Situation vor Beginn des Screenings mit der Entwicklung seit Einführung des Screenings vergleichen zu können, beginnt der Beobachtungszeitraum - unter Beachtung oben beschriebener Gesichtspunkte - im Jahr 2002.

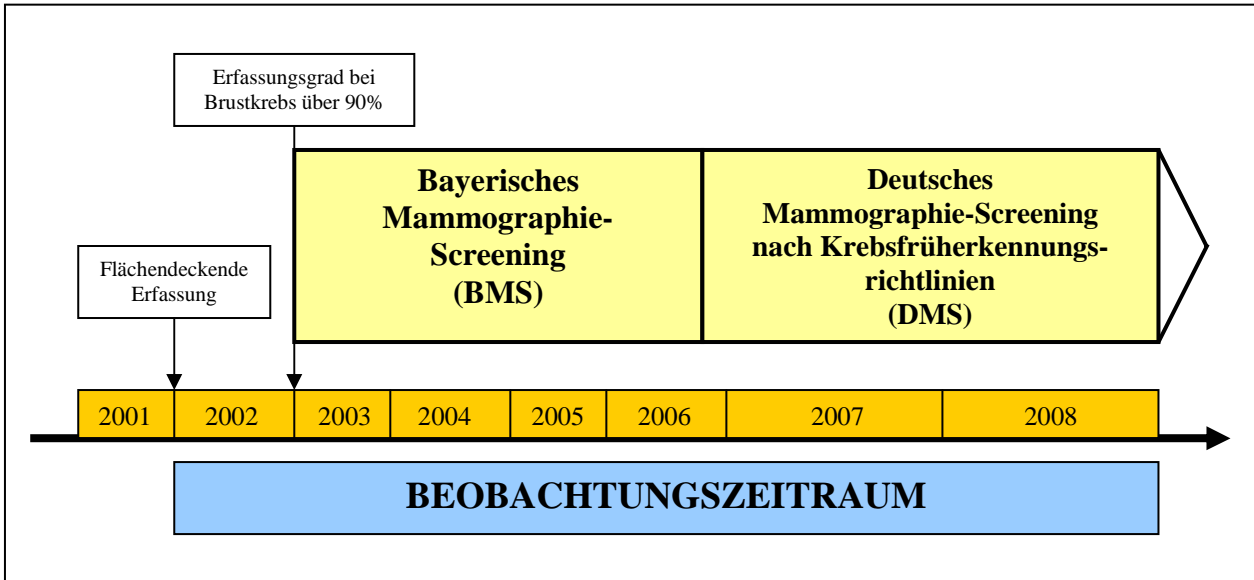


Abbildung 2: Zeitschiene mit markanten Punkten des Screening-Programms in Bayern

In die Auswertungen des hier vorgestellten Projekts fließen somit die Daten zu Brustkrebsfällen bei Frauen der Diagnosejahre 2002 bis 2008 ein.

2.2. Untersuchungskollektive

In Deutschland haben alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf Leistungen im Rahmen des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms. Das heißt, jede Frau zwischen 50 und 69 Jahren wartet entweder auf die Einladung zu einer Mammographie-Screening-Untersuchung, die sie alle zwei Jahre erhalten soll, oder sie kommt ihrer systematischen Einladung zuvor, indem sie auf Eigeninitiative einen Termin bei der zuständigen Zentralen Stelle vereinbart (sog. Selbsteinladung). Um sich ein Bild von der Screening-Population machen zu können, wird in den folgenden Abbildungen die Entwicklung der Bevölkerungsstruktur in Bayern und in den einzelnen Screening-Einheiten dargestellt. Zunächst wird in *Abbildung 3* die Entwicklung der durchschnittlichen Bevölkerung (gemeint sind jetzt und im Folgenden die Bevölkerungszahlen im Jahresdurchschnitt) der anspruchsberechtigten Frauen in Bayern abgebildet. Demnach ist in ganz Bayern die Zielbevölkerung des Mammographie-Screening-Programms von 2002 bis 2008 um ca. 69.000 Frauen gestiegen, was einem Wachstum von ca. 4,7% entspricht.

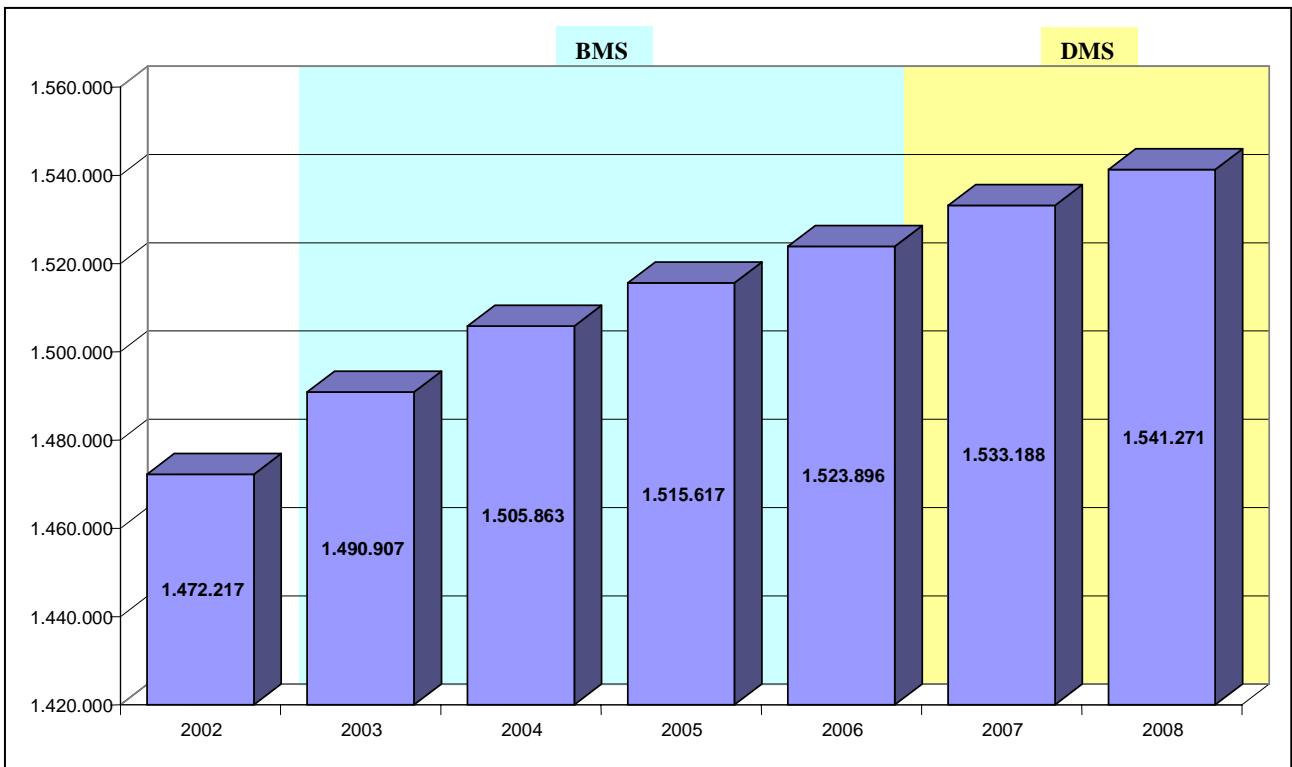


Abbildung 3: Anspruchsberechtigte Frauen in Bayern (im Jahresdurchschnitt)

In Bayern sind 14 Screening-Einheiten angesiedelt, wobei jeder von ihnen ca. 100.000 anspruchsberechtigte Frauen zugewiesen werden.

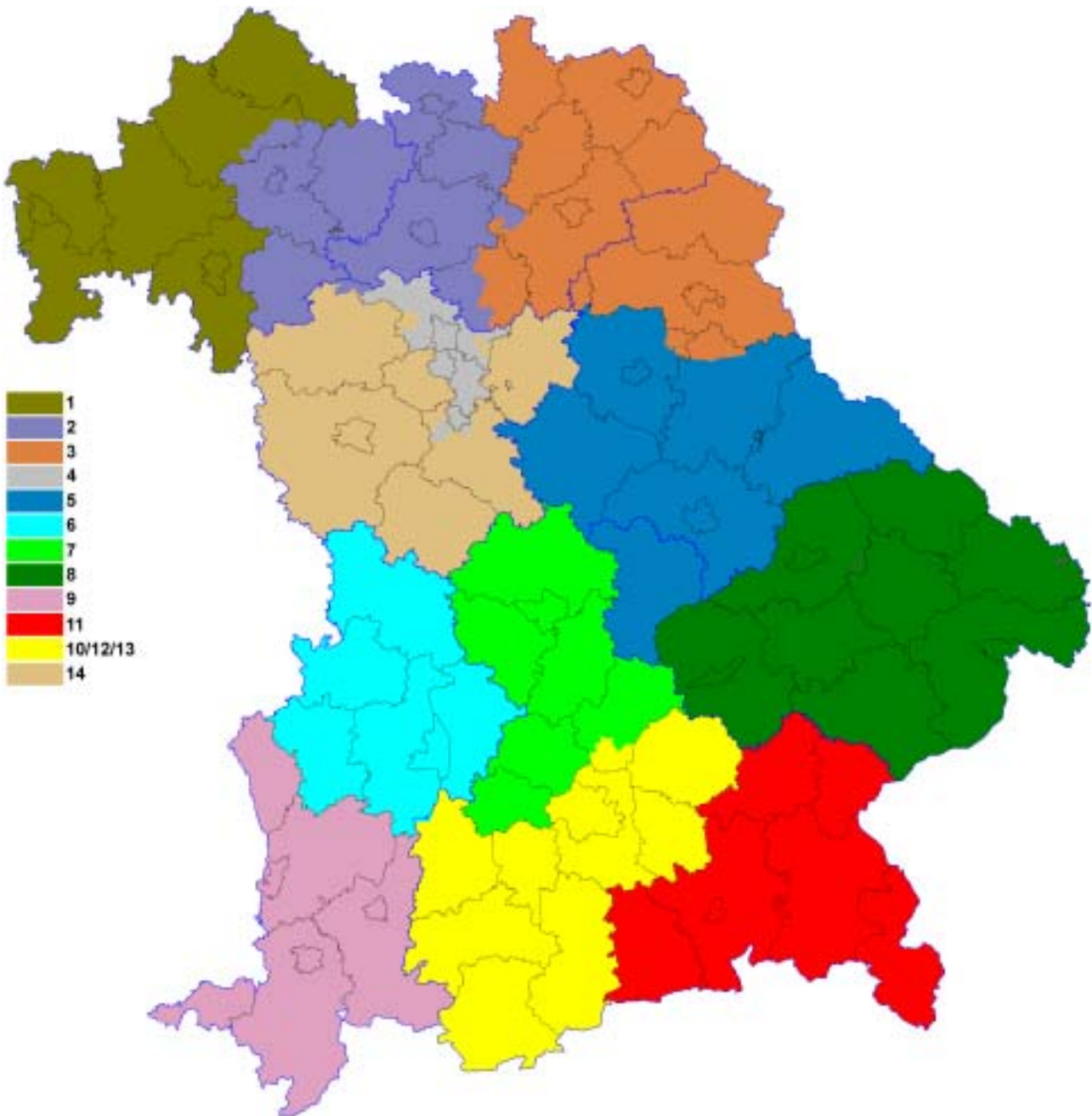


Abbildung 4: Geographische Ausdehnung der 14 Screening-Einheiten bzw. der 12 Auswertungsgebiete in Bayern

Da der Großraum München deutlich mehr als 100.000 Frauen der Zielbevölkerung beherbergt, sind hier drei Screening-Einheiten eingerichtet (KVBAY-10/12/13). Da die Grenzen dieser drei Screening-Einheiten nicht den administrativen Gemeindegrenzen entsprechen, mussten diese Screening-Einheiten zur Auswertung der Krebsregisterdaten zusammengefasst werden (siehe *Abb. 4*). Aus *Abbildung 5* ist ersichtlich, dass die durchschnittliche Bevölkerung der Screening-Population im Auswertungsgebiet des Großraum München innerhalb der ersten sechs Jahre einen deutlichen Anstieg um ca. 6.500 (2,2%) erfährt, wo-

bei die Differenz der Bevölkerungszahlen von Jahr zu Jahr kleiner werden und im Jahr 2008 sogar minimal (um ca. 0,04%) abfallen.

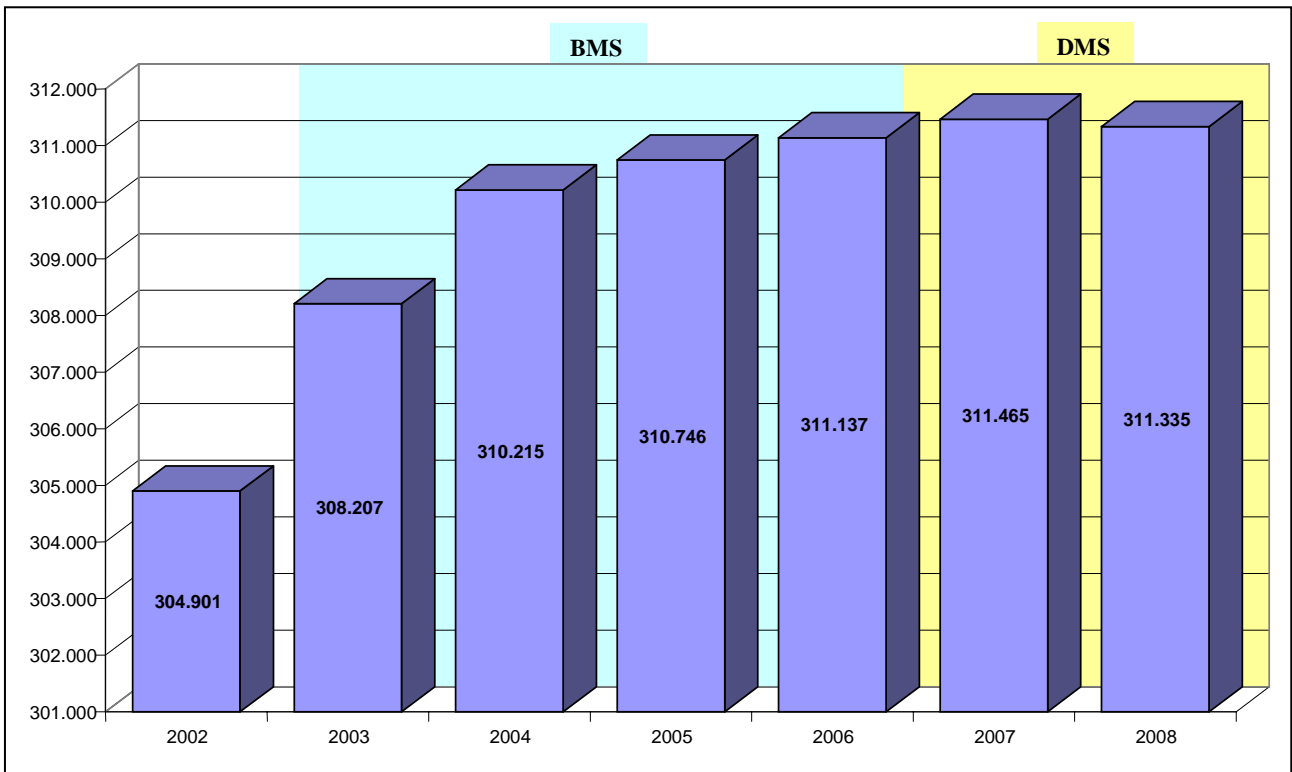


Abbildung 5: Bevölkerungsentwicklung der 50 bis 69-jährigen Frauen im Großraum München

Betrachtet man den Trend der Zielbevölkerung in den restlichen elf Screening-Einheiten (siehe *Abbildung 6*), dann stellt man fest, dass sie mit zwei Ausnahmen in allen Einheiten deutlich wächst. In der KVBAY-04 steigt die durchschnittliche Bevölkerung der Screening-Population zunächst leicht an und stagniert dann, und in der KVBAY-03 ist im Beobachtungszeitraum kaum eine Veränderung bei den Bevölkerungszahlen festzustellen. Auffallend ist, dass die KVBAY-08 deutlich mehr Frauen der Screening-Population umfasst als die anderen Screening-Einheiten. Die Zielbevölkerung befindet sich in Bayern also eindeutig im Wachstum, was unter dem Aspekt der Versorgung eine wichtige Rolle in der Zukunft spielen wird.

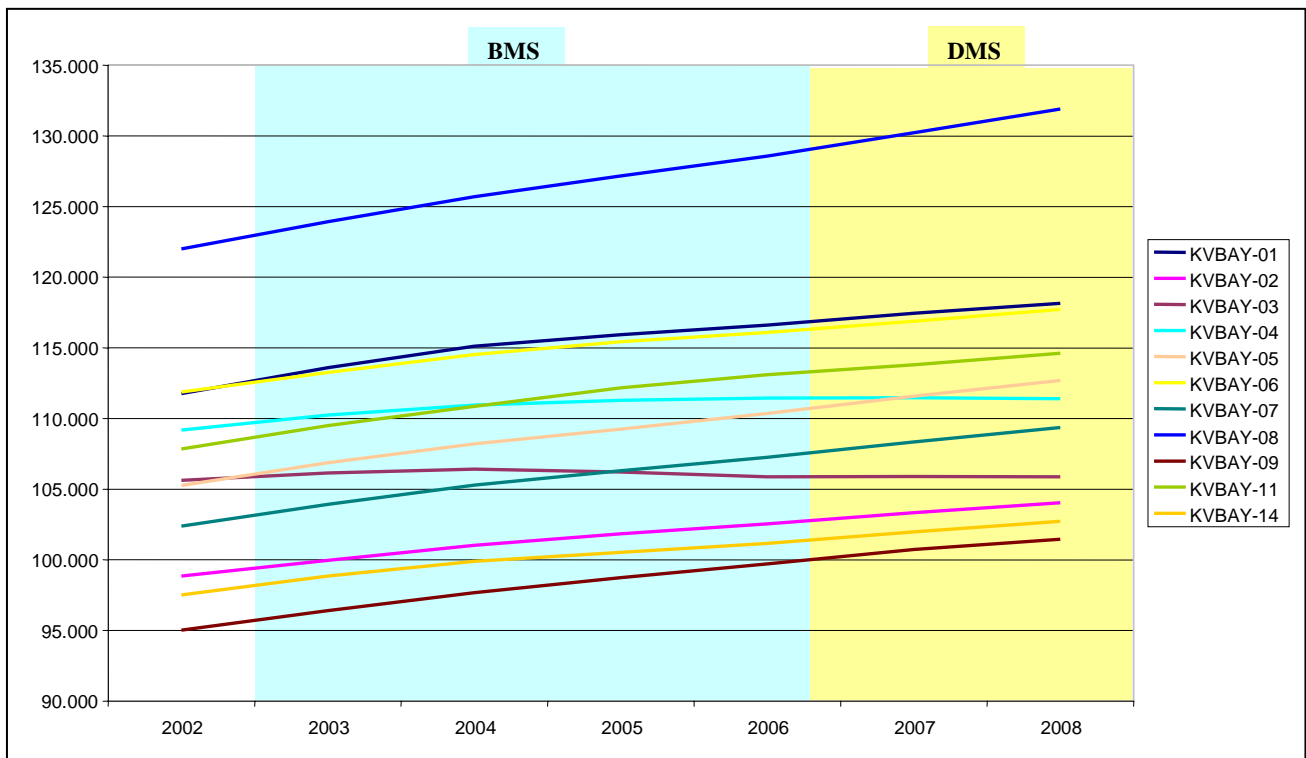


Abbildung 6: Entwicklung der durchschnittlichen Zielbevölkerung in elf Screening-Einheiten

Damit gezeigt werden kann, dass die in diesem Bericht dargestellten Trends tatsächlich auf das Mammographie-Screening-Programm zurückzuführen sind, ist es obligatorisch, dass ein Vergleich zwischen der Zielbevölkerung und weiteren Altersgruppen stattfindet. Denn gäbe es in anderen Altersgruppen dieselben Trends wie in der Screening-Population, könnte man die erhaltenen Ergebnisse nicht auf die Einführung des Screening-Programms zurückführen. Als Vergleichsgruppen werden innerhalb dieses Projektes die Altersgruppen unterhalb und oberhalb der Zielbevölkerung verwendet, was der Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen und der Altersgruppe der über 69-Jährigen entspricht. Im Jahr 2002 beispielsweise lebten durchschnittlich ca. 3 Mio. 15 bis 49-jährige Frauen und ca. 1 Mio. über 69-jährige Frauen in Bayern. Als Vergleich dazu lag die durchschnittliche Bevölkerung der Screening-Population in diesem Jahr bei knapp 1,5 Mio. (siehe Abb. 3). Eine nähere Betrachtung der Bevölkerungszahlen und deren Entwicklung in den drei Altersgruppen findet in Abschnitt 3.1.1. und 3.3.1. statt.

2.3. Screeningdaten

Als Screeningdaten liegen dem Krebsregister Bayern die Daten zu der Anzahl der Screening-Teilnehmerinnen in den einzelnen Screening-Einheiten und Diagnosejahren als Tabelle vom Referenzzentrum Mammographie München vor. Aus Datenschutzgründen wurden die Screening-Einheiten bei den Auswertungen zur Teilnehmerate anonymisiert. Detaildaten zu Teilnehmerinnen bzw. Nicht-Teilnehmerinnen sind dem Krebsregister nicht verfügbar, da die dafür notwendigen gesetzlichen Voraussetzungen bis zum Projektabschluss noch nicht gegeben waren.

2.4. Krebsregisterdaten

2.4.1. Epidemiologische Daten

Eine Übersicht über die Anzahl der gemeldeten Brustkrebsfälle in Bayern im Beobachtungszeitraum 2002-2008 findet man in *Tabelle 1*. Die DCO-Fälle wurden innerhalb dieses Projektes ausgeschlossen. Insgesamt wurden also 62.572 Fälle (alle Altersgruppen) in die epidemiologischen Auswertungen dieses Projektes integriert. Davon betreffen 12.752 Fälle (20,4%) die Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen, 31.896 Fälle (51%) die Screening-Population und 17.924 Fälle (28,6%) die Altersgruppe der über 69-Jährigen.

Tabelle 1: Dem Krebsregister Bayern gemeldete Brustkrebsfälle der Diagnosejahre 2002-2008
(Datenstand: 02.07.2010)

<u>Alle Altersgruppen</u>		<u>50 bis 69-Jährige</u>	
Fälle insgesamt:	70.437	Fälle insgesamt:	33.361
..davon DCO-Fälle*:	7.865 (11,2%)	..davon DCO-Fälle*:	1.465 (4,4%)
Fälle insgesamt ohne DCO-Fälle:	62.572	Fälle insgesamt ohne DCO-Fälle:	31.896
..davon invasive Neuerkrankungen (C50):	58.078 (92,8%)	..davon invasive Neuerkrankungen (C50):	29.036 (91%)
..und in-situ Neuerkrankungen (D05):	4.494 (7,2%)	..und in-situ Neuerkrankungen (D05):	2.860 (9%)

* von den Auswertungen ausgeschlossene Fälle

In die epidemiologischen Auswertungen dieses Projektes fließen folgende Daten jeder Brustkrebspatientin ein:

ALTER:	Alter der Patientin bei Erstdiagnose
DIAGNOSEMONAT:	Monat der Erstdiagnose
DIAGNOSEJAHR:	Jahr der Erstdiagnose
DIAGNOSE:	Diagnoseschlüssel nach ICD-10
DIAGNOSESICHERUNG:	Art der Diagnosesicherung
SCREENING-EINHEIT:	Screening-Einheit der Diagnosestellung
TNM_Y:	Y = TNM-Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie
TNM_T:	Ausdehnung des Primärtumors nach TNM-Klassifikation maligner Tumoren
TNM_N:	Regionäre Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation maligner Tumoren
TNM_M:	Fernmetastasen nach TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7.Auflage)
UICC:	UICC-Stadium nach TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7.Auflage)
HISTOLOGIE:	Histologieschlüssel des Tumors nach ICD-O-3
GRADING:	Histopathologisches Grading

Für die Auswertungen der TNM-Kategorien, der UICC-Stadien und des Gradings wurden folgende Fälle ausgeschlossen:

- Fälle, bei denen es keinen Anhalt für einen Primärtumor gibt (TNM_T=T0)
- Fälle, bei denen die TNM-Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie stattfand (TNM_Y=Y)

- Fälle, bei denen die Angabe zum T-, N- und M-Kategorie komplett fehlt

Nach Ausschluss dieser Fälle bleiben noch 59.715 Fälle (95,4%) aller Altersgruppen und 30.567 Fälle (95,8%) der 50 bis 69-Jährigen übrig, die in die oben genannten Auswertungen integriert wurden.

2.4.2. Klinische Daten

Für die Evaluation der Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Therapie des Mammakarzinoms wurden im November 2009 die Daten der sechs klinischen Krebsregister in Bayern zusammengetragen.

Um für diesen Teil der Auswertung auch Daten mit einem längeren Beobachtungszeitraum vor der Einführung des Screenings zu erhalten, wurden die Therapietrends der Jahre 2000 bis 2008 ausgewertet. Insgesamt wurden 75.475 Fälle in die Analyse eingeschlossen. Davon entfallen 15.508 (20,5%) der Patientinnen auf die Altersgruppe der bis 49-jährigen, 21.202 (28,1%) auf die über 69-jährigen und 38.765 Patientinnen (51,4%) auf die Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen und somit auf die Zielpopulation des Mammographie-Screening-Programms.

Die Anteile für die lokale chirurgische Therapie (Brusterhaltende Therapie vs. Mastektomie) wurden nur für Patientinnen mit Angaben zu einer primär lokalen Operation berechnet, dies betraf 69.658 Patientinnen und somit 92,3% der Fälle. In den 7,7% ausgeschlossenen Fällen sind neben Patientinnen mit fehlenden Werten vor allem inoperable und neoadjuvant behandelte Patientinnen ohne weitere Informationen enthalten.

Für die Einteilung in die Risikogruppen nach St.Gallen (siehe auch 2.5.2), die für die Therapieentscheidungen eine wichtige Rolle spielen, konnten insgesamt 44.575 Patientinnen und somit 59,1% der Gesamtpopulation berücksichtigt werden. Es handelt sich dabei um Patientinnen in der adjuvanten Situation mit einem invasiven Karzinom, d.h. in situ Karzinome, neoadjuvant behandelte, nicht operierte und primär metastasierte Patientinnen sowie Frauen mit einem inflammatorischen Karzinom (pT4D) wurden für die Gruppeneinteilung ausgeschlossen, da für diese Untergruppen die Empfehlungen von St. Gallen nicht gelten.

2.5. Verwendete Methoden

2.5.1. Methoden für die Analyse der Auswirkungen auf die Stadienverteilungen

In den Abschnitten 3.3.3. und 3.3.4. sind die Ergebnisse zu den Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die unterschiedlichen Stadienverteilungen zu finden. Je nach Fragestellung und Situation wurde die Verteilung der TNM-Kategorien an Hand der jährlichen Anteile und/oder der Inzidenzen berechnet und als Trend für den Beobachtungszeitraum grafisch dargestellt. Dies erfolgte entweder getrennt für die Zielbevölkerung und die Altersgruppen unterhalb bzw. oberhalb der Screening-Population oder als direkter Altersgruppenvergleich in einer Grafik. Um die Signifikanz der beobachteten Trends in der Inzidenzrate nachzuweisen, wurden Inzidenz-Differenzen gebildet und mit Hilfe der Wald-Methode die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet [Liu, 2006] (siehe Abschnitt 3.3.7.). Um Inzidenzdifferenzen nicht wegen leichter Vollzähligkeitsdefizite im Jahr

2002 überzubewerten, wurden für die Berechnung der Signifikanz und der Konfidenzintervalle die Differenzen zum Jahr 2003 verwendet. Bei der Inzidenz handelt es sich im Folgenden immer um eine altersspezifische Inzidenzrate, die wie folgt berechnet wird:

$$I_i = \frac{N_i}{B_i} \times 100.000$$

I_i : altersspezifische Inzidenzrate in der Altersgruppe i

N_i : Anzahl der Neuerkrankungen in der Altersgruppe i

B_i : durchschnittliche Bevölkerung in der Altersgruppe i

Die altersspezifische Inzidenzrate stellt somit die Anzahl der Fälle pro 100.000 Einwohner der jeweiligen Altersgruppe dar. Aus der Formel ist ersichtlich, dass die Inzidenz hinsichtlich der Trends in den Stadienverteilungen zusätzliche Informationen liefert, denn sie berücksichtigt nicht nur die Fallzahl, sondern auch die Bevölkerungsentwicklung in den verschiedenen Altersgruppen. Bei der Berechnung der Anteile fließen dagegen nur die Fallzahlen ein. Wenn sich also die Fallzahl und somit der jährliche Anteil einer TNM-Kategorie ändert und sich ein Trend erkennen lässt, so verändern sich die Anteile der restlichen Stadien automatisch auch, unabhängig davon ob ihre Fallzahlen ebenfalls einem Trend folgen oder stabil bleiben. Bei der Inzidenzberechnung kann dies nicht passieren, denn die Inzidenz wird für jede TNM-Kategorie unabhängig von den anderen Stadien berechnet. Ohne zusätzliche grafische Darstellung der jährlichen Inzidenz der einzelnen TNM-Kategorien würden sich möglicherweise falsche Schlussfolgerungen ergeben. Wenn allerdings die Gesamtinzidenz über alle TNM-Kategorien großen Schwankungen unterworfen ist, würde man sich durch die alleinige Betrachtung der Inzidenzen ebenfalls einige Informationen vorenthalten. Je nach Situation wurde also geprüft, welche Berechnungen sinnvoll waren beziehungsweise welche Ergebnisse ausreichend waren, um die Effekte des Mammographie-Screenings zu verdeutlichen.

Um die Beziehung zwischen der Teilnahmerate und der Inzidenz bestimmter TNM-Kategorien zu beschreiben, wurden darüber hinaus mit SPSS Korrelationskoeffizienten berechnet. Da es sich bei den Werten innerhalb einer Screening-Einheit nicht um unabhängige Beobachtungen handelt, wurden mit Hilfe einer multiplen linearen Regression Varianztabellen erzeugt, aus denen die Korrelationskoeffizienten abgeleitet wurden [Bland, 1995]. Für die grafische Darstellung dieser Beziehung wurde ein Streudiagramm in Abhängigkeit der Screening-Einheit erstellt, um mögliche Trends in einzelnen Screening-Einheiten feststellen zu können. Die Ergebnisse dazu sind in Abschnitt 3.3.5. zu finden.

2.5.2. Methoden für die Analyse der Auswirkungen auf die Therapien

Auswertungsmethoden

Bei allen Analysen zu Trends der Prognosefaktoren und der Auswirkungen auf die Therapie wurden die jährlichen prozentualen Verteilungen jeweils für die drei Altersgruppen der unter 50-jährigen, der 50 bis 69-jährigen und der über 69-jährigen berechnet und dargestellt. Die fehlenden Werte der jeweiligen Variablen blieben bei der Kalkulation der Anteile unberücksichtigt, so dass alle bekannten Ausprägungen einer Variablen zusammen jeweils 100% ergeben.

Zur Beurteilung, ob der Anstieg bzw. das Sinken der jeweiligen Raten zwischen den Jahren 2000 und 2008 statistisch signifikant ist, wurden für die Differenzen der Anteilswerte die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle errechnet. Um die Effektgrößen der zeitlichen Trends beziffern zu können, wurden zudem anhand univariater logistischer Regressionsmodelle für jede Therapievariable die jeweiligen Odds Ratios mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen bestimmt.

Sämtliche Auswertungen wurden mit SAS (Statistical Analysis System), Version 9.2 durchgeführt.

Variablenbildung

In der regelmäßig stattfindenden Konsensus-Konferenz in St.Gallen werden von einem internationalem Expertengremium Patientengruppen nach ihrem Rezidiv- und Metastasierungsrisiko definiert und für jede Risikogruppe spezifische Therapieempfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie von Brustkrebspatientinnen herausgegeben, die auch in regionale und nationale Leitlinien eingehen. Der Variable "St. Gallen-Risikogruppen" liegen die Empfehlungen der Konsensus-Konferenz 2007 - der aktuellsten im betrachteten Zeitraum - zugrunde [Goldhirsch, 2007].

Da Strahlentherapie und systemische Therapien in den einzelnen klinischen Krebsregistern in Bayern teilweise unterschiedlich dokumentiert werden, wodurch vor allem der Anteil fehlender Werte stark variiert, wurden die entsprechenden Variablen wie folgt dichotomisiert: Therapie 'ja' oder 'vorgesehen' wurden als 'ja' gewertet, alles andere wie 'Therapie 'nein', 'abgebrochen', 'nicht indiziert' oder fehlende Angabe wurden als 'nein' gewertet.

Da im Datensatz der bayerischen Krebsregister keine Angaben zu HER2/neu-Status und Herceptin-Therapie ab 2000 verfügbar sein können, da diese erst später und mit unterschiedlichem Beginn systematisch erfasst wurden, blieb dieser Aspekt bei der Bildung der Risikogruppen sowie bei der Bewertung der Therapietrends unberücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1. Ausgangssituation vor Beginn des Screenings

Um die Entwicklung seit Einführung des Mammographie-Screenings zeigen zu können, wird zunächst die Situation vor Beginn des Screenings beschrieben. Da eine flächendeckende Erfassung der Brustkrebsfälle erst seit 2002 vorliegt, kommt dafür nur dieser eine Diagnosejahrgang in Frage. Wegen der großen Bevölkerungszahl in Bayern sind diese Angaben ausreichend aussagekräftig.

3.1.1. Die Bevölkerungsstruktur

Dieser Abschnitt behandelt die weibliche Bevölkerungsstruktur Bayerns im Jahr 2002, wobei die Altersgruppen unterhalb und oberhalb der Screening-Population von besonderem Interesse sind. Um das Verhältnis der Größe der Zielbevölkerung zur Bevölkerungsgröße der Altersgruppe unterhalb und oberhalb der Screening-Population zu illustrieren, ist in *Abbildung 7* die durchschnittliche Bevölkerung der 15 bis 49-jährigen, der 50 bis 69-jährigen und der über 69-jährigen in Bayern lebenden Frauen dargestellt. Kinder und Jugendliche bis unter 15 Jahre werden in diesem Projekt nicht betrachtet, da sie in der Krebsepidemiologie meist getrennt behandelt werden und in der Datenbank des Krebsregisters Bayern in dieser Altersgruppe kein Fall von Brustkrebs im Beobachtungszeitraum verzeichnet ist. Die bayerische Zielbevölkerung umfasst im Jahr 2002 ca. 1.500.000 Frauen, was ungefähr der Hälfte der Bevölkerung der 15 bis 49-jährigen Frauen entspricht. Die kleinste Altersgruppe in diesem Diagramm ist mit 911.694 Frauen die Bevölkerung der 70-Jährigen und älter. Wie sich die durchschnittliche Bevölkerung innerhalb des Beobachtungszeitraumes in den verschiedenen Altersgruppen entwickelt, wird in Abschnitt 3.3.1. behandelt.

Teilt man nun die Bevölkerung in 5-Jahres-Altersgruppen ein, so erhält man eine detailliertere Betrachtung der weiblichen Bevölkerungsstruktur im Jahr 2002, was mit Hilfe eines weiteren Balken-Diagramms in *Abbildung 8* verdeutlicht wird. Daraus geht hervor, dass die durchschnittliche weibliche Bevölkerung beginnend mit ca. 320.000 Frauen bei den 15 bis 19-Jährigen von Altersgruppe zu Altersgruppe bis zu einem Höchstwert von über 500.000 in der Gruppe der 35 bis 39-Jährigen stetig wächst und danach bis auf eine Ausnahme wieder stetig abfällt. Die Ausnahme bildet die Altersgruppe der 60 bis 64-Jährigen, die innerhalb der Screening-Population einen Spitzenwert von über 400.000 erreicht. Die durchschnittliche Bevölkerung der 85-Jährigen und älter bildet mit ca. 160.000 Frauen die kleinste der dargestellten Altersgruppen.

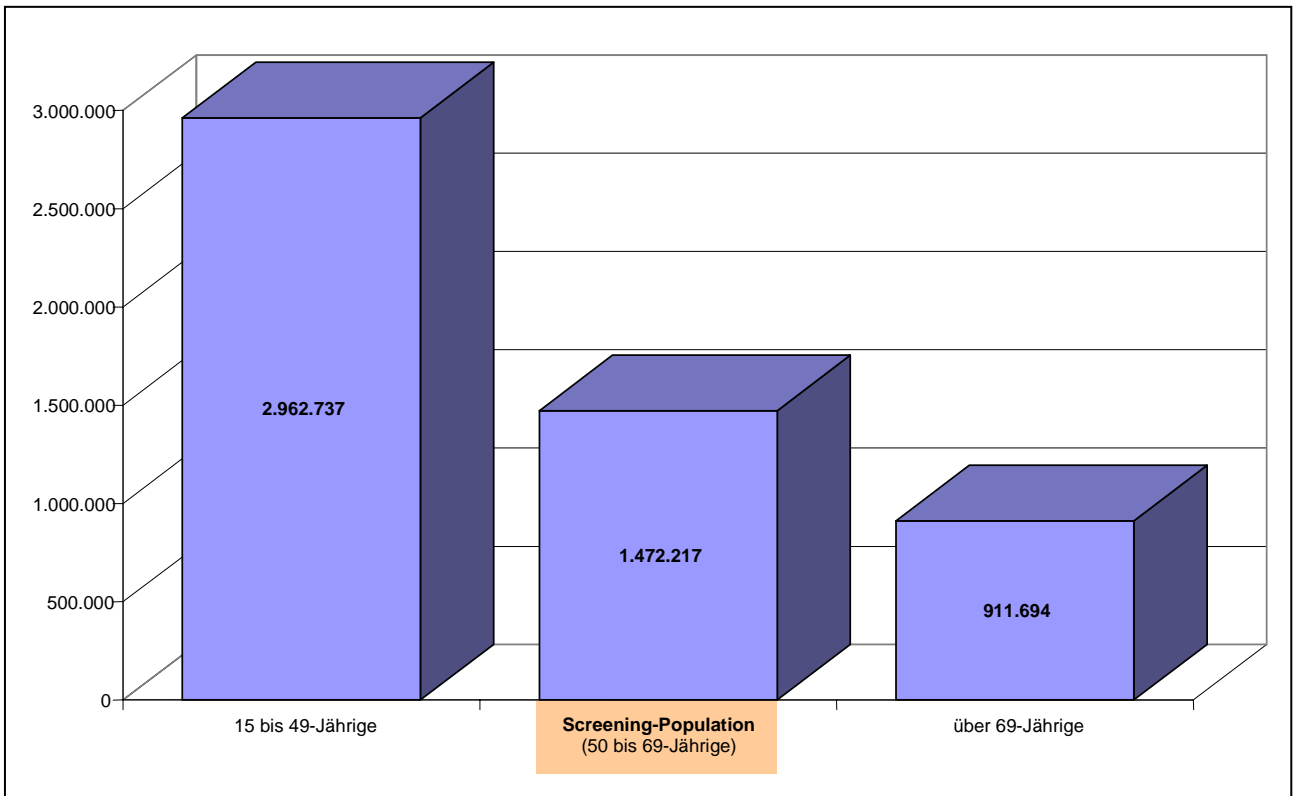


Abbildung 7: weibliche Bevölkerung in Bayern in verschiedenen Altersgruppen im Jahr 2002

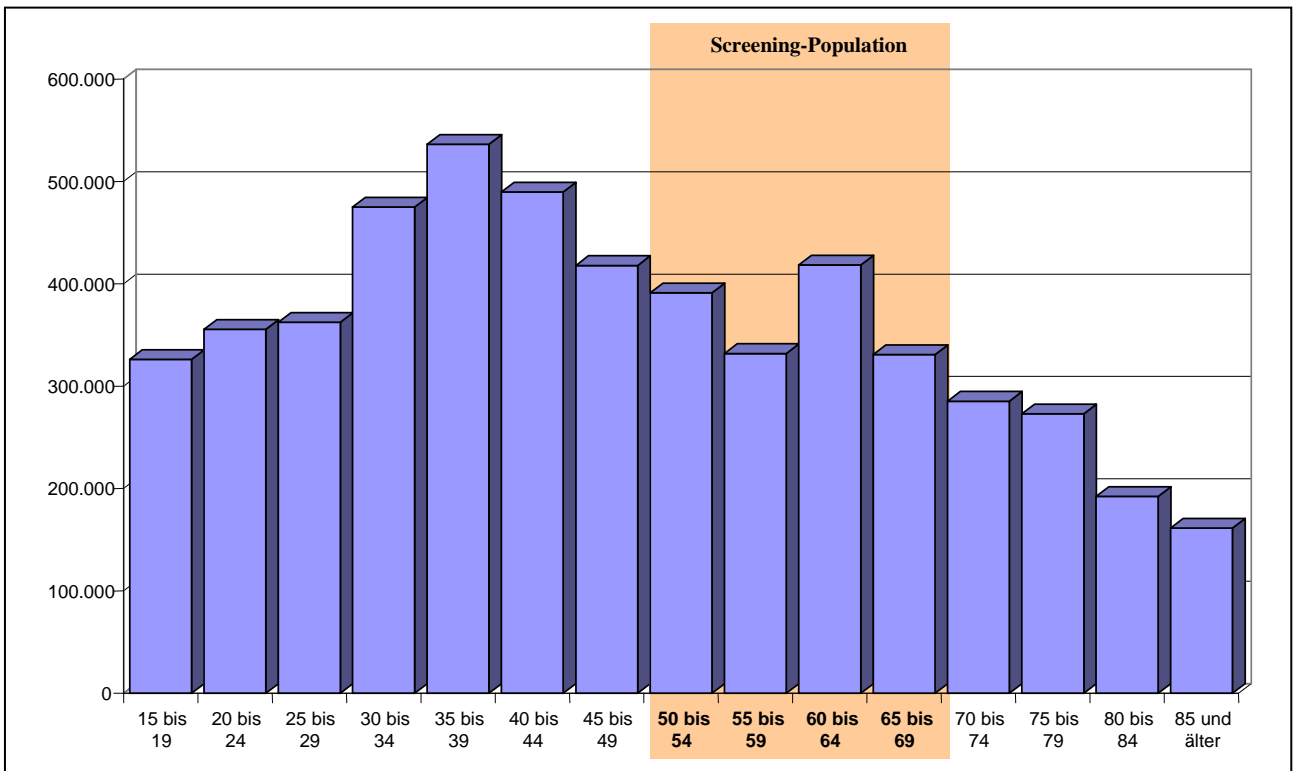


Abbildung 8: weibliche Bevölkerungsstruktur in Bayern im Jahr 2002

3.1.2. Das mediane Erkrankungsalter

Das mediane Erkrankungsalter (bei Erstdiagnose) von Brustkrebs liegt in Bayern bei 62 Jahren. 50% der Brustkrebspatientinnen erkranken im Alter zwischen 51 und 71, was unter anderem die Wahl der Altersgruppe der 50 bis 69-Jährigen als Zielbevölkerung des Mammographie-Screening-Programms begründet. Im Jahr 2002 war die jüngste Patientin zum Diagnosezeitpunkt 21 Jahre und die Älteste 99 Jahre alt.

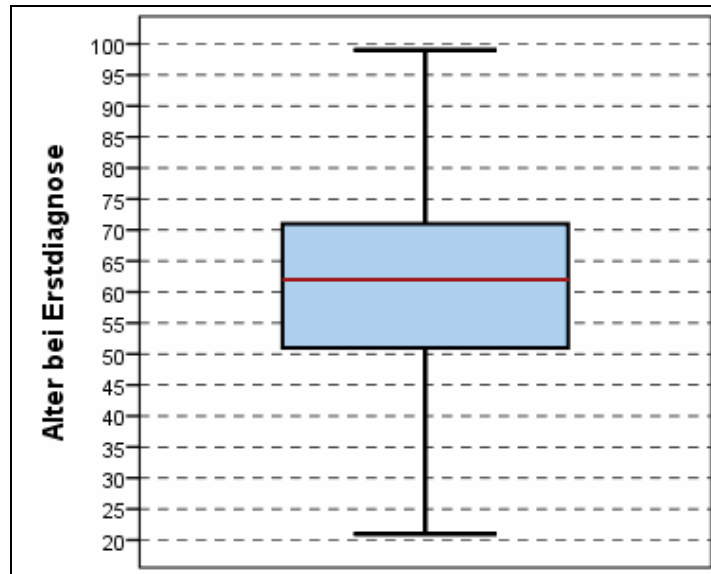


Abbildung 9: Boxplot für das Alter bei Erstdiagnose für das Diagnosejahr 2002

3.1.3. Stadienverteilung in verschiedenen Altersgruppen

In *Abbildung 10* wird die altersspezifische Inzidenzrate der einzelnen T-Kategorien (T=Tumorgroße) im Jahr 2002 in den unterschiedlichen Fünf-Jahres-Altersgruppen grafisch dargestellt. Demnach ist die Gesamtinzidenz aller Stadien in der Altersgruppe der 60 bis 69-Jährigen mit einer Rate von ca. 275 am Höchsten. Dabei beschreiben die Gesamtinzidenz und die Inzidenz der frühen TNM-Kategorien eine Wellenbewegung, das heißt, bis zu einer gewissen Altersgruppe steigt sie stetig an und fällt dann wieder stetig ab. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz der Tumoren im fortgeschrittenen Stadium T4 und die Inzidenz der Unbekannten immer weiter an und erreicht erst in der Altersgruppe der 85-Jährigen und älter ihren Höchststand. Brustkrebsfälle bei Kindern kommen in der Regel nicht vor. Die jüngsten Fälle tauchen in der Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen auf.

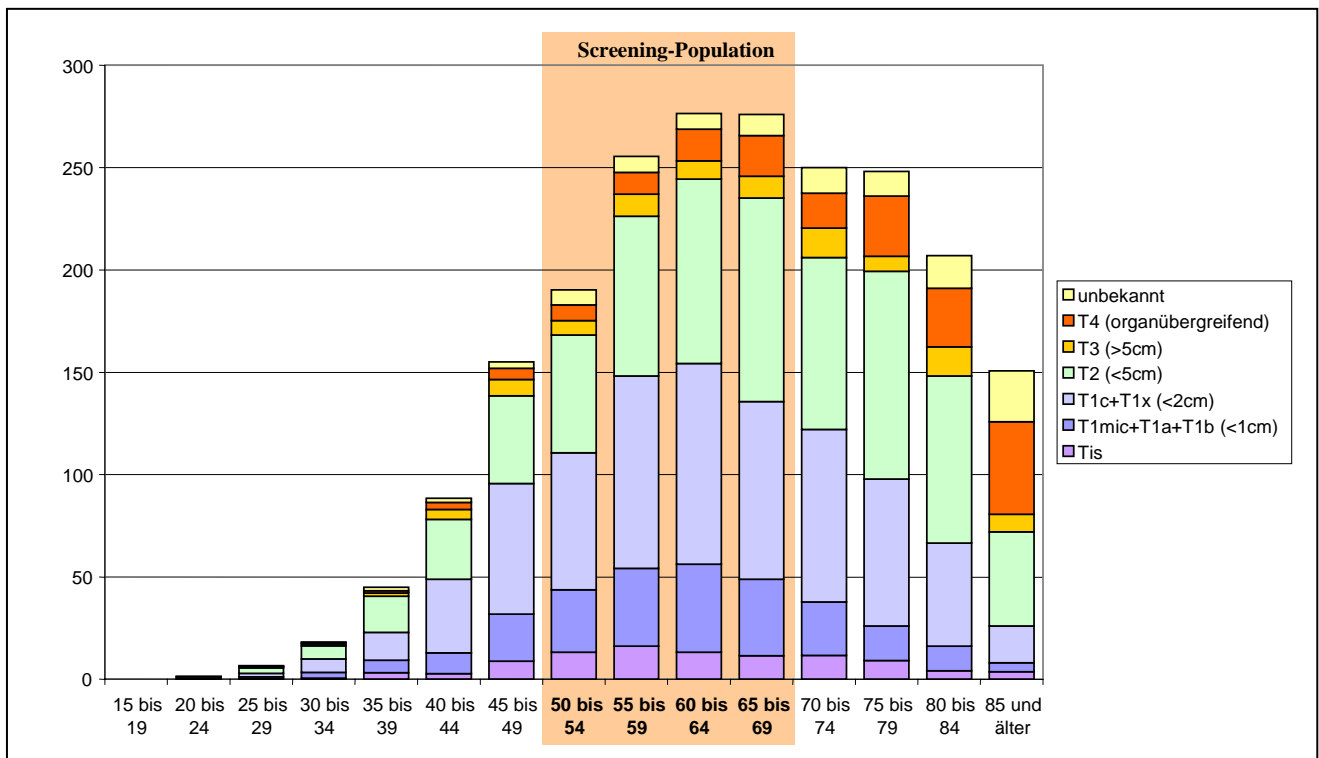


Abbildung 10: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der T-Kategorien in den verschiedenen Altersgruppen im Jahr 2002

Um weitere Informationen zu der Verteilung der T-Kategorien in den verschiedenen Altersgruppen zu bekommen, sind in *Abbildung 11* auch die prozentualen Anteile der einzelnen TNM-Kategorien im Jahr 2002 in den Fünf-Jahres-Altersgruppen grafisch dargestellt. Hieraus ist nun ersichtlich, dass die prozentualen Anteile der T-Kategorien in den jüngeren Altersgruppen einigen Schwankungen unterworfen sind, aber oberhalb der Altersgruppe der 50 bis 54-Jährigen einen eindeutigen Trend erkennen lassen. Denn ab dieser Altersgruppe sinken die Anteile der Tumoren, die sich in einem frühen und somit prognostisch günstigen Stadium befinden, stetig ab, wohingegen die Anteile der Tumoren, die schon ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, stetig ansteigen.

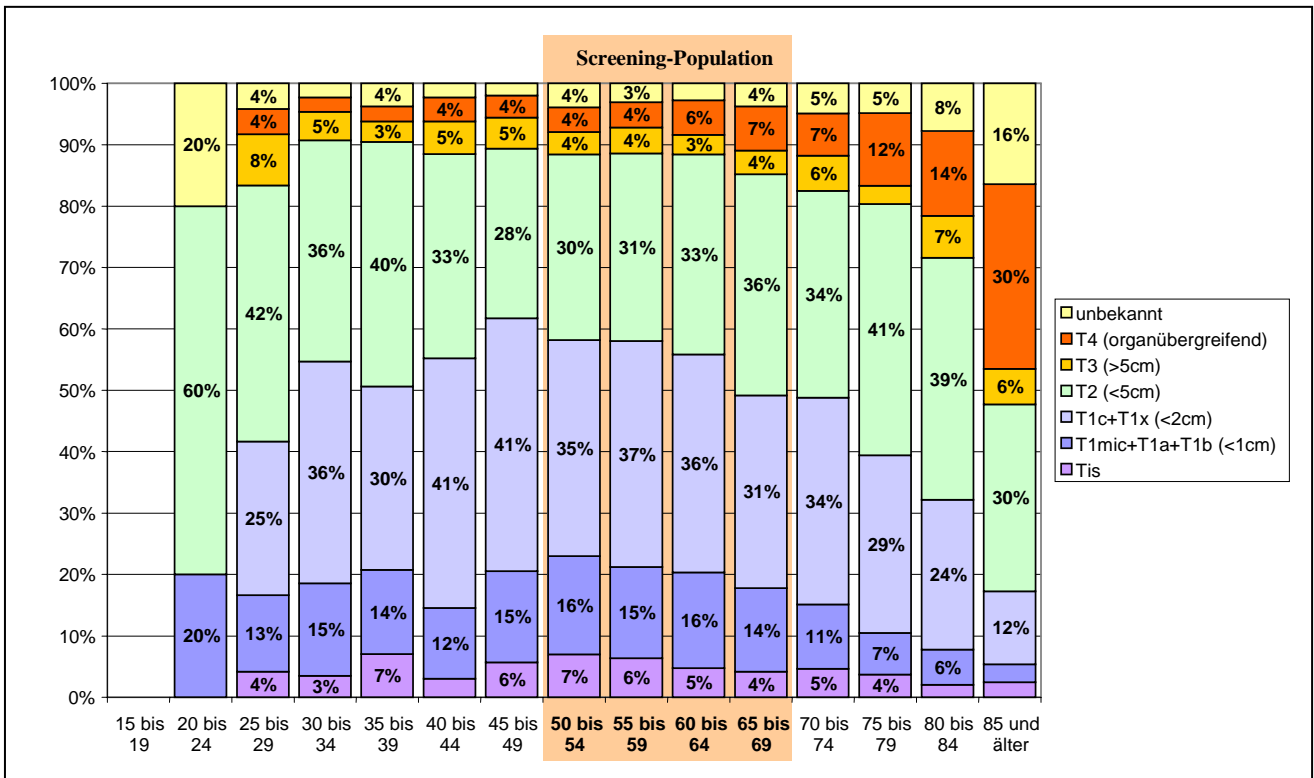


Abbildung 11: T-Kategorienverteilung in verschiedenen Fünf-Jahres-Altersgruppen im Jahr 2002

3.1.4. Verteilung der Tumorarten in verschiedenen Altersgruppen

In *Abbildung 12* sind die prozentualen Anteile der verschiedenen Brustkrebstypen (zum Teil als Abkürzungen) im Jahr 2002 als Kuchendiagramm dargestellt. Die vollständige englische Bezeichnung der einzelnen Tumortypen und ihre Histologieschlüssel sind in *Tabelle 2* zu finden.

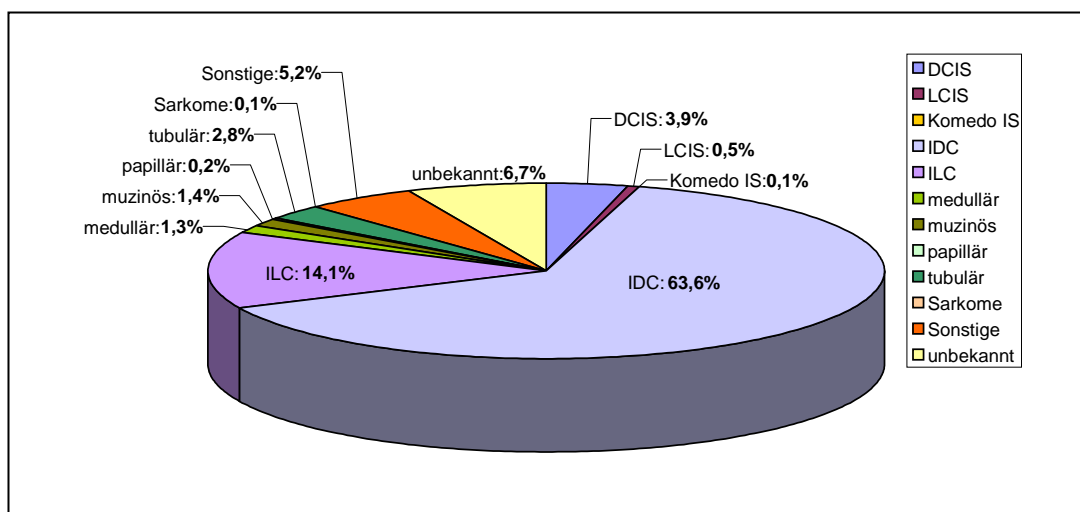


Abbildung 12: Prozentuale Anteile der histologischen Tumortypen im Jahr 2002 hinsichtlich aller Altersgruppen

Tabelle 2: Englische Bezeichnung der histologischen Tumortypen und ihre Histologieschlüssel nach der International Classification of Diseases for Oncology (Third Edition)

Bezeichnung des Tumortyps (engl.)	Histologieschlüssel
Ductal Carcinoma In Situ, NOS*	8500/2
Lobular Carcinoma In Situ, NOS*	8520/2
DCIS, comedo type	8501/2
Infiltrating Duct Carcinoma, NOS*	8500/3
Infiltrating Lobular Carcinoma, NOS*	8520/3
Medullary carcinoma	8510/3
Mucinous carcinoma	8480/3
Papillary carcinoma	8050/3, 8503/3
Tubular carcinoma	8211/3
Sarcomas	8800/3, 8801/3, 8810/3, 8811/3, 8830/3, 8850/3, 8852/3, 8890/3, 8896/3, 8935/3, 8980/3, 8982/3, 9020/3, 9120/3 (aufgelistet sind nur im Datensatz vorkommende Histologien)

* Not Otherwise Specified (ohne besondere Merkmale)

Die häufigsten Brustkrebstypen sind die duktales Karzinome (d.h. invasiv duktales Karzinome (IDC) und duktales Karzinome in situ (DCIS)) sowie die lobulären Karzinome (d.h. invasiv lobuläre Karzinome (ILC) und lobuläre Karzinome in situ (LCIS)), welche zusammen im Jahr 2002 ungefähr 81,5% aller Brustkrebstypen ausmachen (siehe Abb. 12). Zu beachten ist, dass das Komedokarzinom in situ eine spezifische Gruppe der duktales Karzinome in situ ist und hier deshalb getrennt dargestellt wird. Seltene invasive Karzinome sind das medulläre, muzinöse, papilläre und tubuläre Karzinom, die zusammen ca. 6% aller Tumortypen ausmachen. Die kleinste Gruppe bilden mit 0,1% die Sarkome, die für dieses Projekt nicht relevant sind. Die sonstigen seltenen Karzinome machen zusammen noch 5% aus.

In *Abbildung 13* sind die Inzidenzraten der verschiedenen Histologietypen im Jahr 2002 in den entsprechenden Fünf-Jahres-Altersgruppen grafisch dargestellt. Gut zu erkennen ist wieder die typische Wellenbewegung, die hier bei den duktales und bei den lobulären Karzinomen (jeweils incl. in situ Karzinome) zu sehen ist. Bei den seltenen Karzinomen allerdings sind andere Trends ersichtlich. Die Inzidenz der muzinösen Karzinome beispielsweise steigt mit wachsendem Diagnosealter an, wohingegen die Inzidenz der tubulären Karzinome mit steigendem Diagnosealter abfällt.

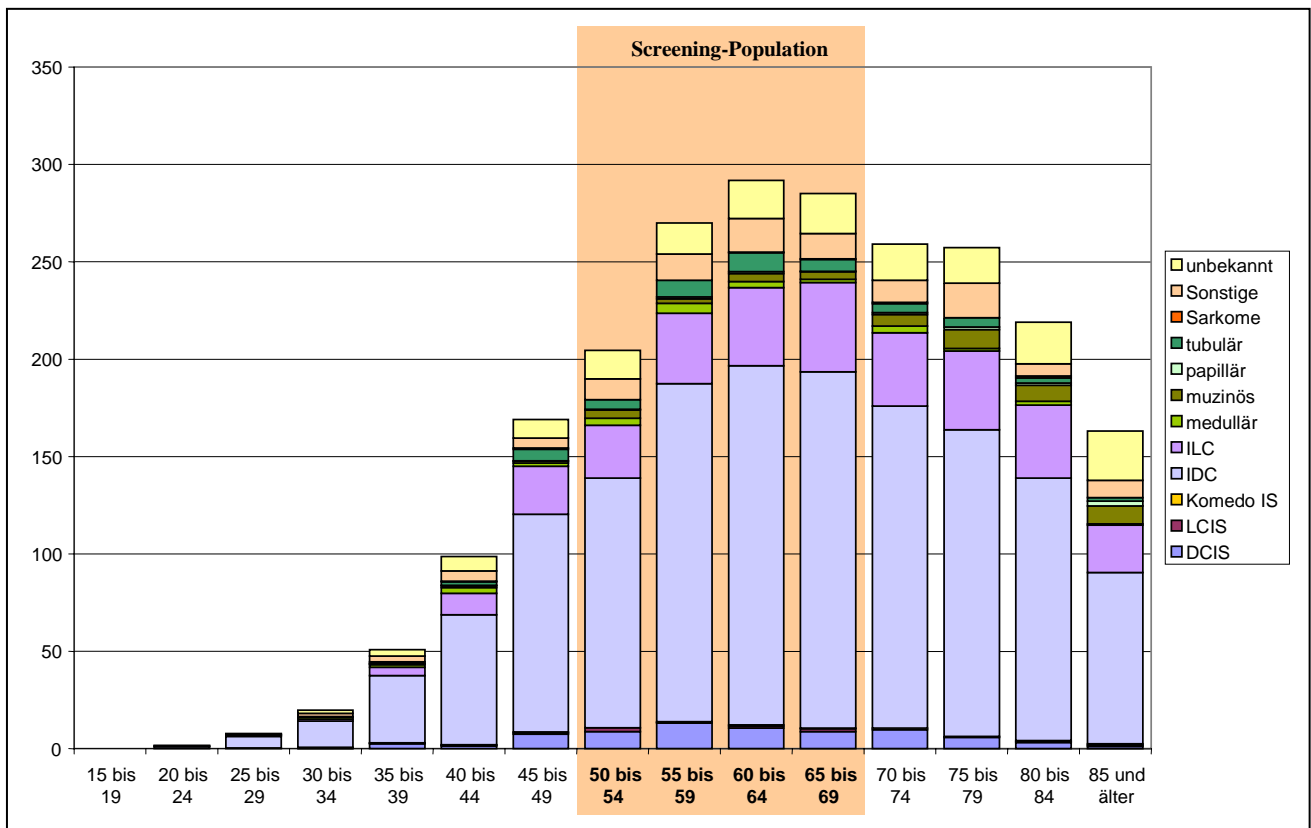


Abbildung 13: Inzidenz (Fälle pro 100.000) unterschiedlicher Tumorarten in verschiedenen Altersgruppen im Jahr 2002

Betrachtet man nun zusätzlich *Abbildung 14*, so erhält man weitere Informationen zur prozentualen Verteilung dieser histologischen Tumortypen im Jahr 2002. Die Anteile der in situ Karzinome beispielsweise sind in den jüngeren Altersgruppen kleinen Schwankungen unterworfen, fallen dann aber ab der Altersgruppe der 55 bis 59-Jährigen stetig ab. Bei den invasiv duktalem Karzinomen ist von Anfang an ein stetiger Abfall der prozentualen Anteile mit steigendem Diagnosealter zu erkennen, wohingegen die Anteile der invasiv lobulären Karzinome langfristig gesehen einen Anstieg verzeichnen. Bei den seltenen invasiven Karzinomen sinken die Anteile der medullären Karzinome und steigen die Anteile der muzinösen Karzinome langfristig gesehen mit steigendem Diagnosealter. Im Gegensatz zu obiger Abbildung ist bei den Anteilen der tubulären Karzinome hier nun deutlicher eine Wellenbewegung erkennbar, das heißt, zunächst steigen die Anteile etwas an und fallen irgendwann wieder ab. Der auffällig hohe relative Anteil von Sarkomen in der Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen täuscht - hier handelt es sich um nur einen einzigen Brustkrebsfall, der als Sarkom diagnostiziert wurde.

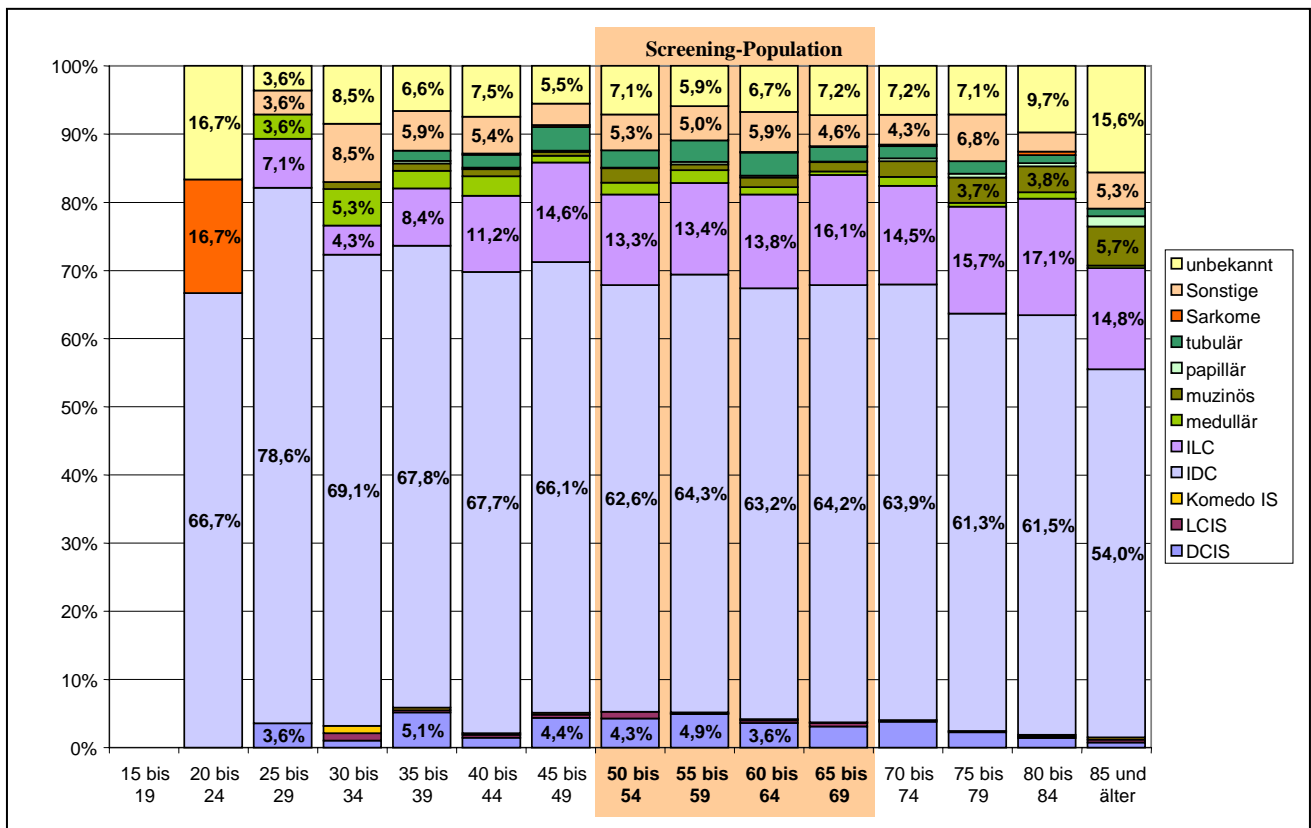


Abbildung 14: Verteilung der histologischen Tumortypen in den verschiedenen Altersgruppen im Jahr 2002

3.1.5. Mortalitätsrate in verschiedenen Altersgruppen

Alle Mortalitätsraten stammen aus der Todesursachenstatistik des Bayerischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung. In *Abbildung 15* ist die Mortalitätsrate im Jahr 2002 in den verschiedenen Fünf-Jahres-Altersgruppen als Balken-Diagramm dargestellt. Hierbei ist ein stetiges Wachstum von Altersgruppe zu Altersgruppe zu verzeichnen, wobei die Mortalitätsrate in den oberen Altersgruppen stark zunimmt.

Trends der Mortalitätsraten innerhalb des Beobachtungszeitraumes werden in Abschnitt 3.3.6. betrachtet.

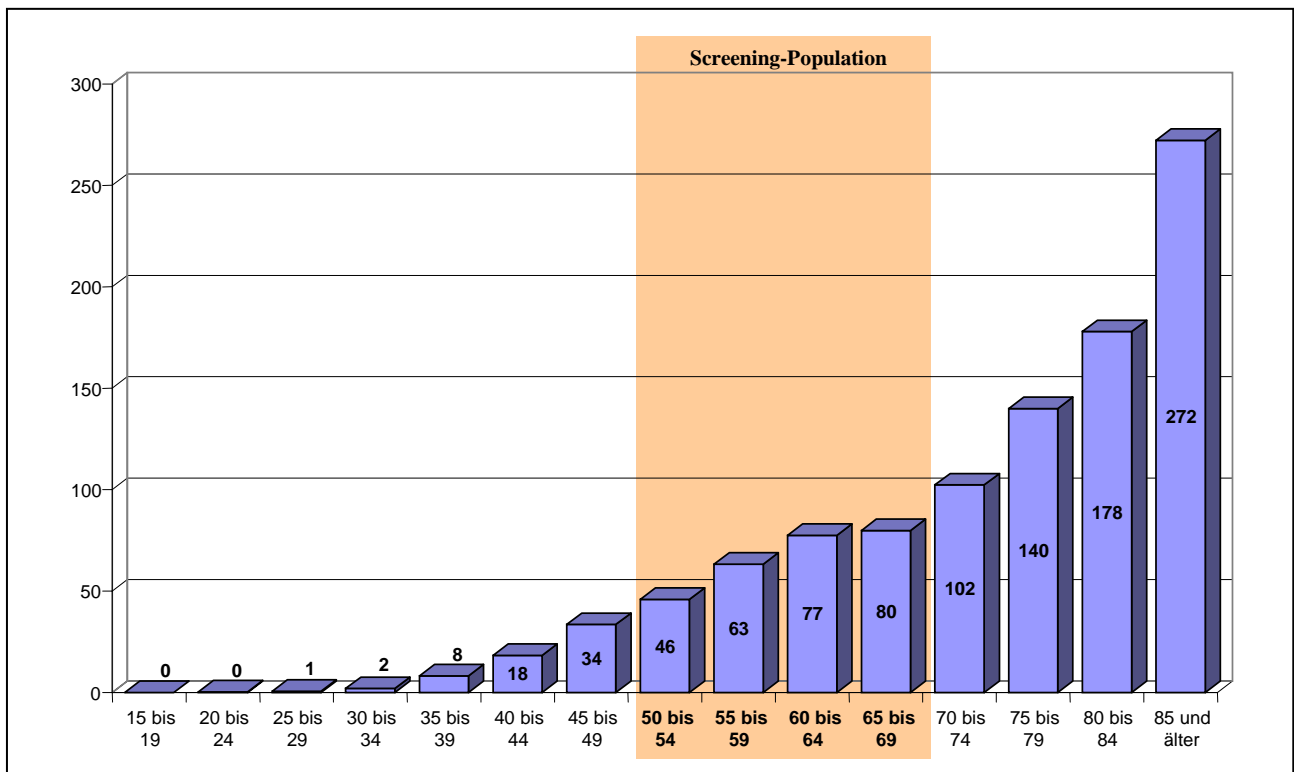


Abbildung 15: Amtliche Mortalitätsrate (europastandardisiert) von Brustkrebs (C50) bei Frauen in verschiedenen Altersgruppen im Jahr 2002 (Fälle pro 100.000)

3.2. Trends der bevölkerungsbezogenen Teilnahmeraten

Liegt die Teilnahmerate des Mammographie-Screenings bei über 70%, so wird in der Zielbevölkerung eine langfristige Reduktion der Sterblichkeit von ungefähr 20% erwartet [IARC,2008]. Dabei handelt es sich um eine Teilnahmerate, die wie folgt bestimmt wird:

$$\text{Teilnahmerate [\%]} = \left(\frac{\text{Anzahl der Teilnehmerinnen}}{\text{(Anzahl systematisch eingeladenen Frauen + Selbsteinladerinnen)}} \right) * 100$$

Dieses Projekt befasst sich allerdings mit der bevölkerungsbezogenen Betrachtung der Effekte des Screening-Programms, das heißt, wir werden im Folgenden nur auf die Entwicklung der bevölkerungsbezogenen Teilnahmerate näher eingehen, die mit Hilfe folgender Formel berechnet wird:

$$\text{Bevölkerungsbezogene Teilnahmerate [\%]} = \left(\frac{\text{Anzahl der Teilnehmerinnen}}{\text{durchschnittliche Zielbevölkerung}} \right) * 100$$

Seit dem Jahr 2003, dem Beginn des Bayerischen Mammographie-Screening-Programms, ist die bevölkerungsbezogene Teilnahmerate in Bayern immer weiter angestiegen (siehe *Abb. 16*). Lag sie 2004 noch bei 4,5%, so vervierfachte sie sich bis 2008 auf 16,4%. Allerdings hat sie im Jahr 2006 einen Abfall von ca. 1% zu verzeichnen, was auf den Übergang vom Bayerischen Mammographie-Screening zum bundesweiten Mammographie-Screening nach Krebsfrüherkennungsrichtlinien zurückzuführen ist. An dieser Stelle sei

noch einmal daran erinnert, dass eine Frau aus der Screening-Population nur alle zwei Jahre Anspruch auf eine Mammographie-Screening-Untersuchung hat und somit innerhalb eines Jahres nur rund die Hälfte der Zielbevölkerung eine systematische Einladung erhalten soll. Somit würde eine theoretische bevölkerungsbezogene Teilnehmerate von 50% pro Jahr mit der hier vorgestellten Berechnung bedeuten, dass nach zwei Jahren alle anspruchsberechtigten Frauen am Mammographie-Screening teilgenommen hätten. Des Weiteren ist bei der Beurteilung der Ergebnisse zu bedenken, dass die Teilnehmerate sehr stark von der Einladungsrate abhängt und eine gewisse Anlaufphase erforderlich ist, bis tatsächlich alle Anspruchsberechtigten eine Einladung erhalten.

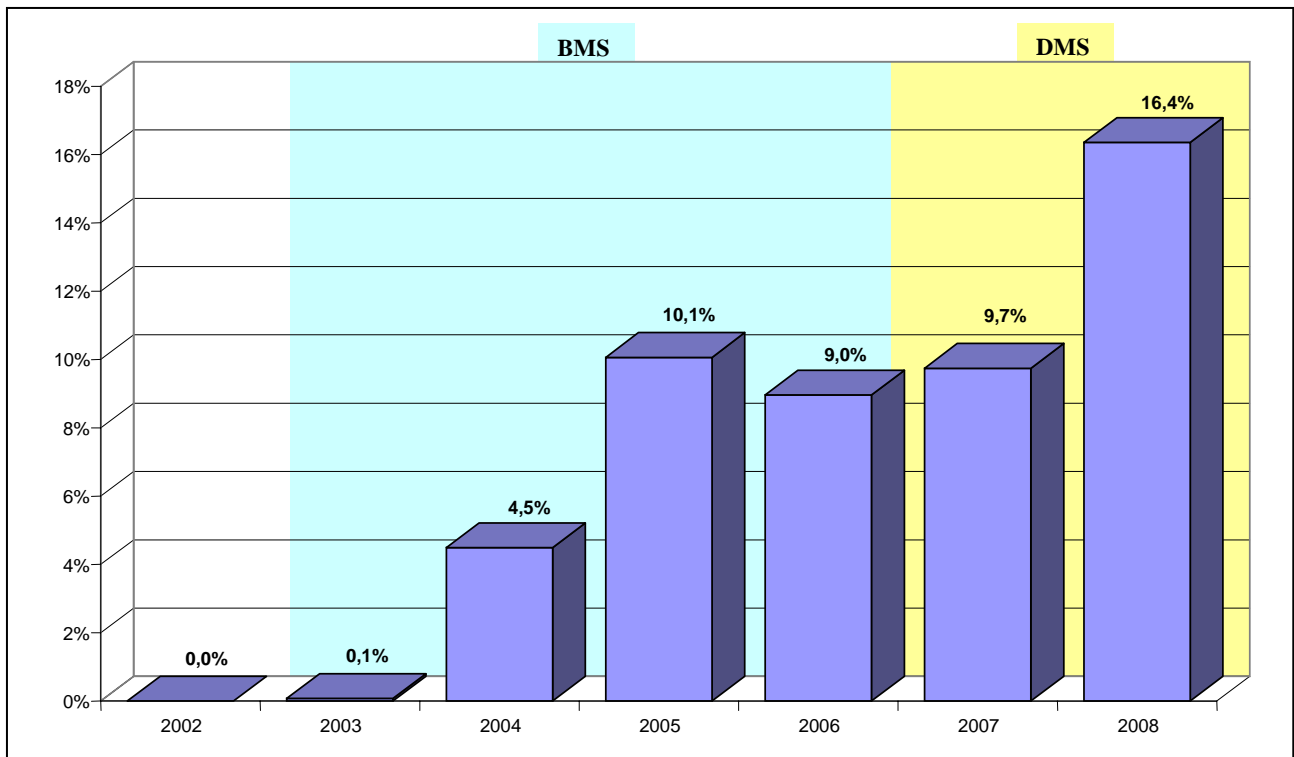


Abbildung 16: Trend der bevölkerungsbezogenen Teilnehmerate in Bayern

Betrachtet man den Trend der bevölkerungsbezogenen Teilnehmerate in den einzelnen bayerischen Screening-Einheiten (siehe Abb. 17), dann stellt man einige Unterschiede fest. Bei zehn der zwölf Screening-Einheiten beginnt die Teilnehmerate im Jahr 2003 stark zu steigen und erfährt im Jahr 2005 einen Abfall. Bei Screening-Einheit L stürzt sie im Jahr 2007 sogar beinahe auf 0% ab. Bei manchen steigt die Teilnehmerate schon 2006 wieder an, bei anderen erst 2007. Zwei Screening-Einheiten aber zeigen einen anderen Trend: Bei Screening-Einheit K steigt die Teilnehmerate erst 2004 an, sinkt dann ab 2006 und nimmt ab 2007 wieder zu. Bei Screening-Einheit I erlebt sie im Gegensatz zu den anderen Screening-Einheiten überhaupt keinen Absturz, sondern steigt seit 2004 stetig an.

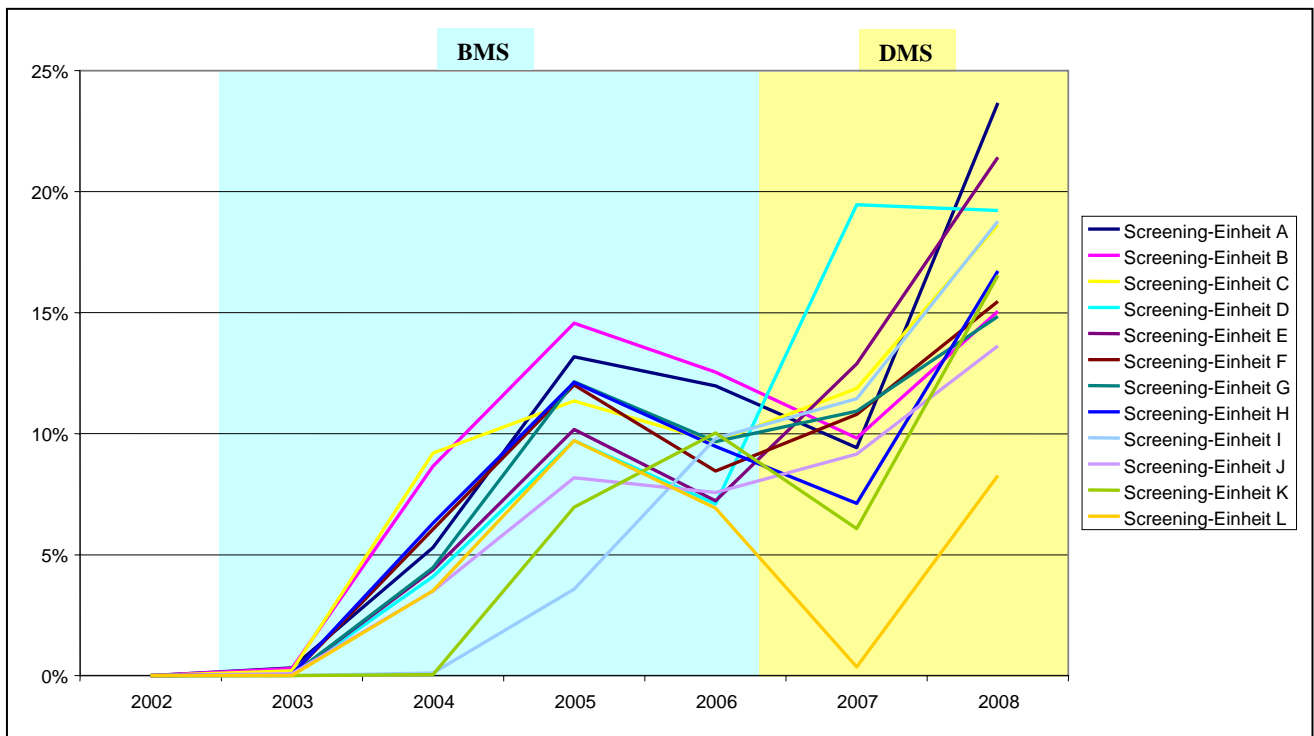


Abbildung 17: Trends der bevölkerungsbezogenen Teilnehmerate in den bayerischen Screening-Einheiten (anonymisiert)

3.3. Bevölkerungsbezogene Auswirkungen auf die Stadienverteilungen

In diesem Kapitel wird zunächst die Bevölkerungsentwicklung in der Screening-Population und in den Altersgruppen unterhalb und oberhalb von ihr beschrieben. In den nachfolgenden Abschnitten werden dann folgende Fragen behandelt: Lässt sich im Beobachtungszeitraum ein Trend beim medianen Erkrankungsalter erkennen? Kann man seit Einführung des Mammographie-Screening-Programms eine Veränderung in der Stadienverteilung der Screening-Population beobachten? Und wenn ja, sind die Veränderungen bei allen oder nur bei bestimmten histologischen Tumortypen erkennbar? Gibt es Stadienverschiebungen in Altersgruppen außerhalb der Zielbevölkerung? Sind mögliche Bewegungen innerhalb der Stadienverteilung abhängig von der Teilnehmerate, das heißt, liegen signifikante Korrelationen zwischen der Teilnehmerate und den beobachteten Stadienverschiebungen in der Screening-Population vor? Hat also das Mammographie-Screening tatsächlich positive Auswirkungen auf die Stadienverteilung?

3.3.1. Entwicklung der Bevölkerung in verschiedenen Altersgruppen

Abbildung 18 zeigt die Entwicklung der durchschnittlichen Bevölkerung der 15- bis 49-jährigen Frauen in Bayern. Daraus ist im Beobachtungszeitraum kein eindeutiger Trend ersichtlich. Zunächst wuchs die durchschnittliche Bevölkerung in den ersten vier Jahren um ca. 21.000 auf 2.983.697 (plus 0,7%), und fiel ab dem Jahr 2006 wieder ab, wobei sie bis 2008 um ca. 14.500 (0,5%) zurückgegangen ist. Allerdings sind diese Veränderungen prozentual gesehen ziemlich gering, sodass diese „große“ Altersgruppe relativ stabile Bevölkerungszahlen aufweist.

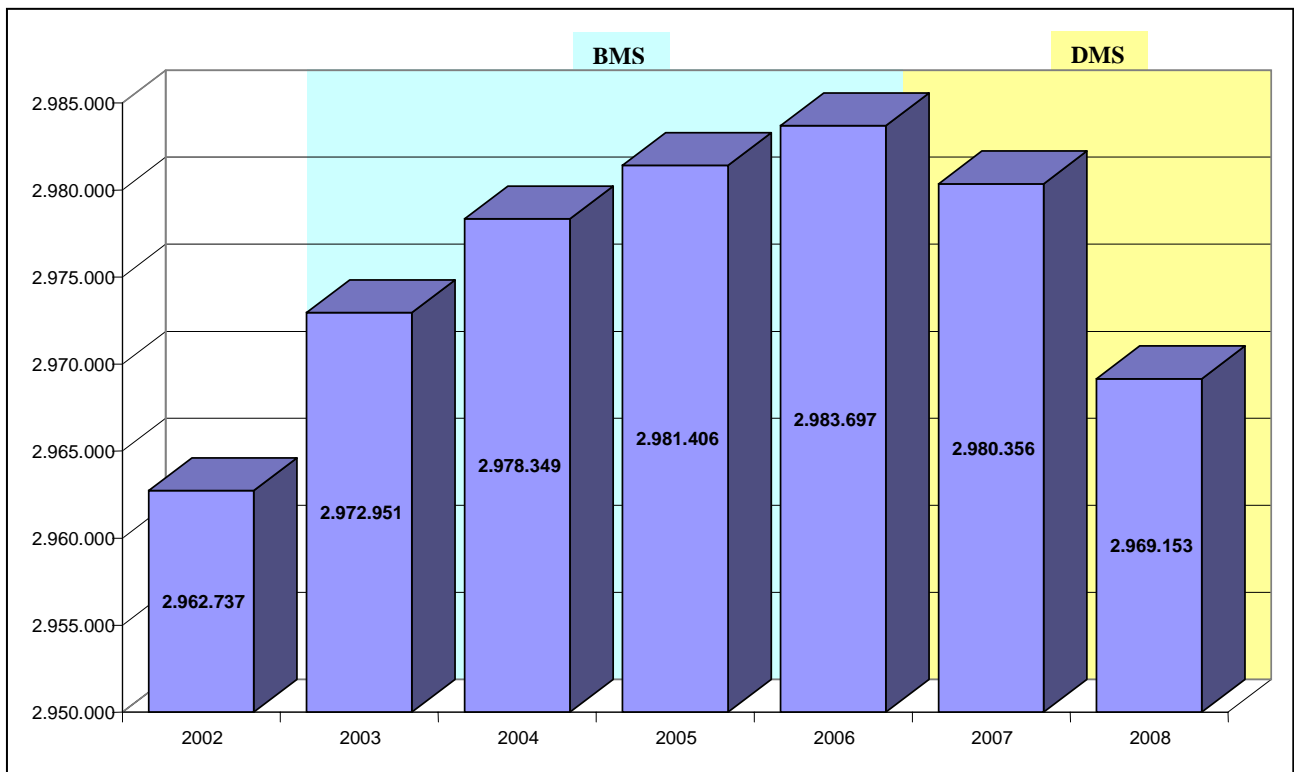


Abbildung 18: Entwicklung der weiblichen Bevölkerung der 15 bis 49-Jährigen in Bayern

Zur Erinnerung wurde an dieser Stelle in *Abbildung 19* noch einmal die Bevölkerungsentwicklung der Screening-Population eingefügt (vgl. Abb. 3 in Abschnitt 2.2.), um sie besser mit der Entwicklung in den anderen beiden Altersgruppen vergleichen zu können. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Gruppe, ist hier im Beobachtungszeitraum ein stetiger Anstieg der durchschnittlichen Bevölkerung zu beobachten (plus 4,7%), da die geburtenstarken Jahrgänge der 1960er Jahre zurzeit das Screeningalter erreichen.

In der Altersgruppe oberhalb der Screening-Population ist ebenfalls ein deutlicher Anstieg feststellbar (siehe *Abb. 20*), und zwar wächst hier die durchschnittliche Bevölkerung innerhalb von 7 Jahren um ca. 83.000 (9,1%) auf 994.562. Damit verzeichnet unter diesen drei Altersgruppen die Gruppe der über 69-jährigen Frauen das größte Wachstum. Insgesamt spiegeln diese Ergebnisse den schon seit Jahren fortlaufenden und bekannten demographischen Wandel wider, bei welchem sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland zu einer immer älter werdenden Bevölkerung hin entwickelt.

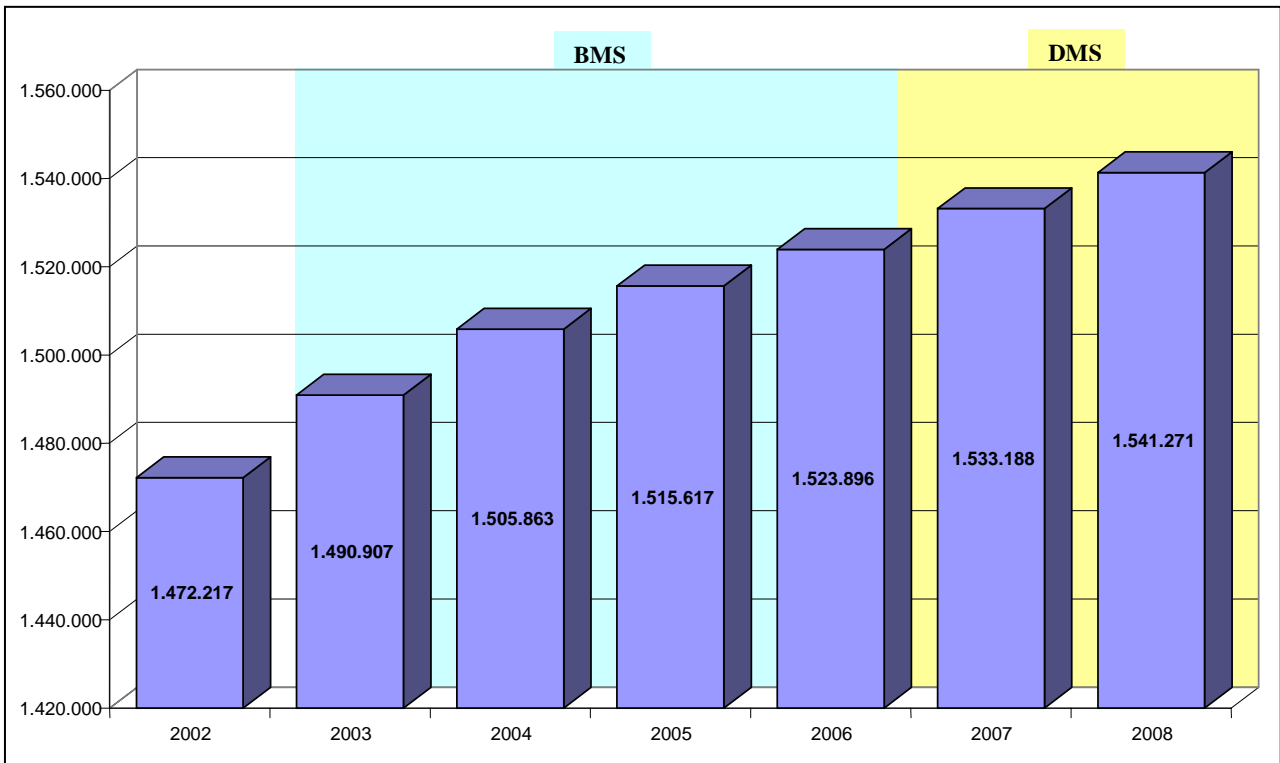


Abbildung 19: Trend der Zielbevölkerung (50 bis 69-jährige Frauen) in Bayern

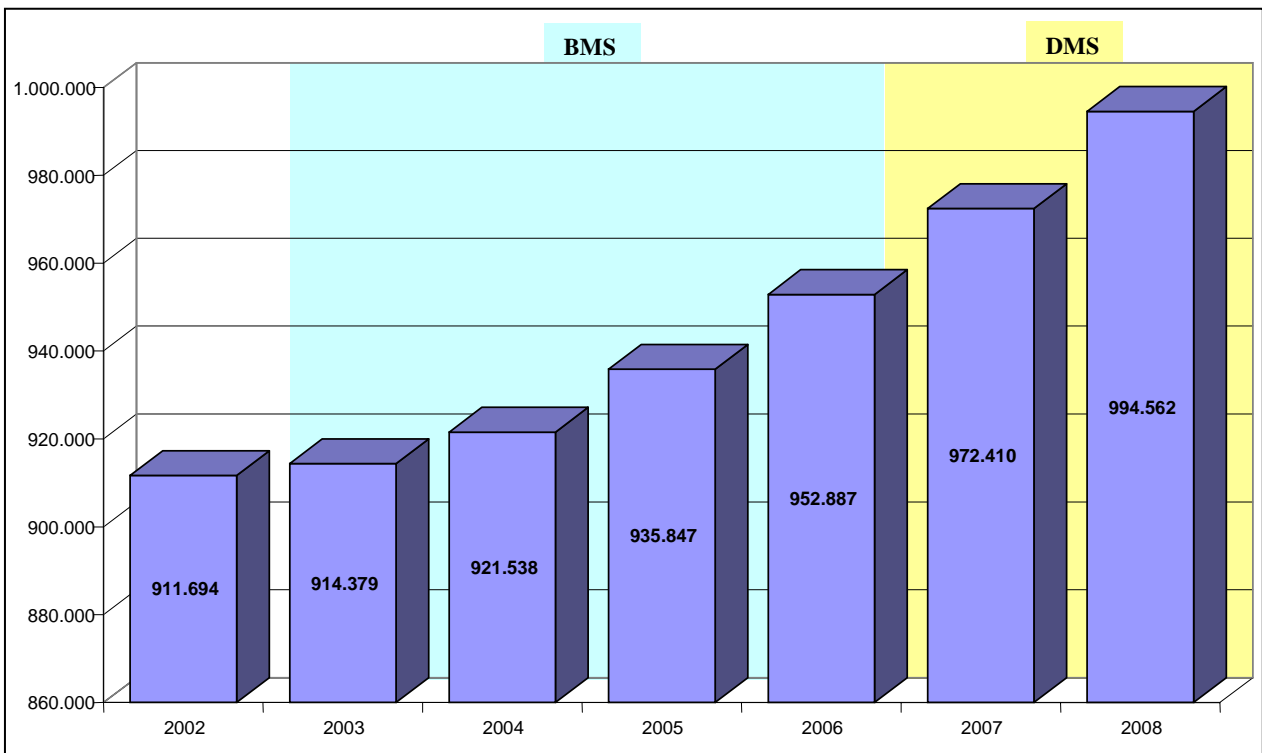


Abbildung 20: Trend der weiblichen Bevölkerung der über 69-Jährigen in Bayern

3.3.2. Trend des Erkrankungsalters

Aus *Abbildung 21* ist abzulesen, dass es hinsichtlich des medianen Erkrankungsalters kaum Veränderungen gegeben hat, es ist innerhalb des Beobachtungszeitraumes lediglich von 62 auf 63 Jahre angestiegen. Auch in *Abbildung 22*, in welcher die jährlichen Boxplots des Erkrankungsalters dargestellt sind, sind nur minimale Schwankungen zu verzeichnen. Ein Einfluss des Mammographie-Screenings auf das Erkrankungsalter wird demnach nicht erkannt.

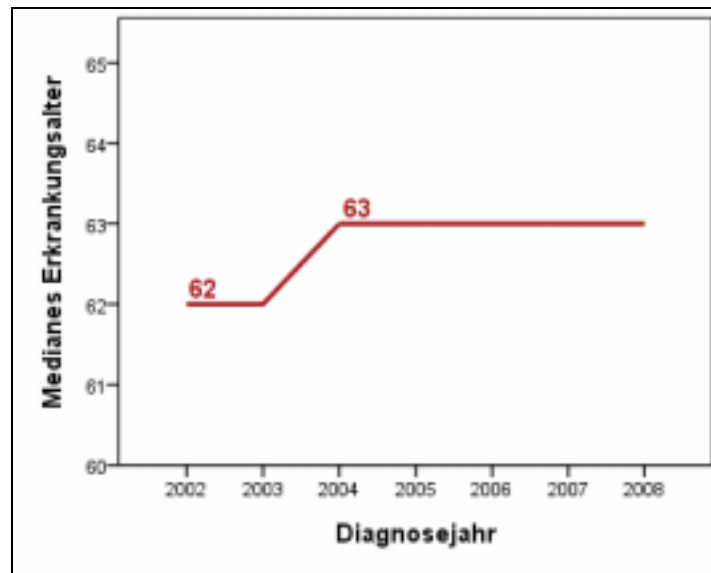


Abbildung 21: Trend des medianen Erkrankungsalters

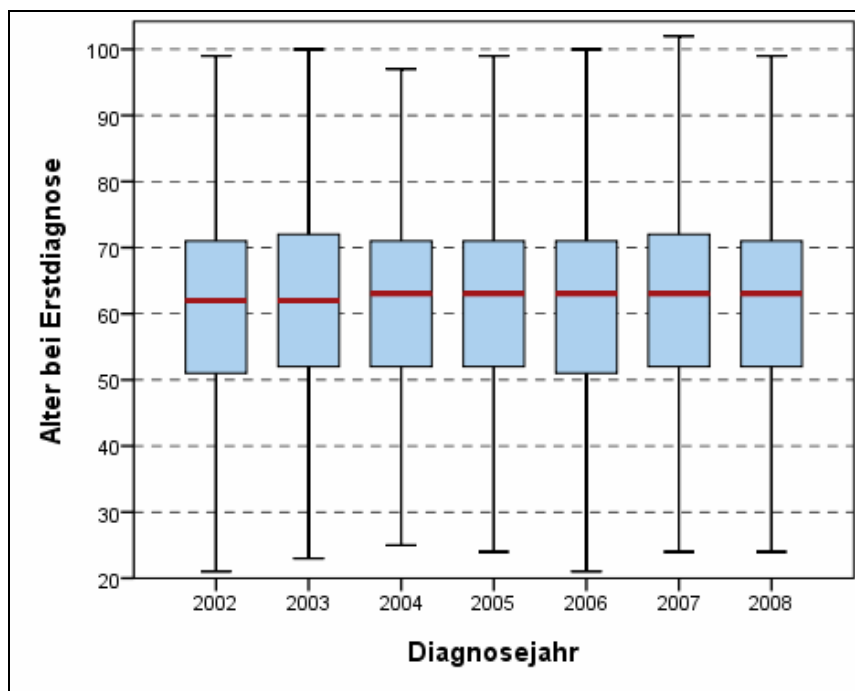


Abbildung 22: Boxplots zum Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Diagnosejahr

3.3.3. Verteilung der TNM-Kategorien als Trend für verschiedene Altersgruppen

Im folgenden Abschnitt 3.3.3.1. werden zunächst die Trends in der Zielbevölkerung der 50 bis 69-jährigen Frauen beschrieben, um sie im Abschnitt 3.3.3.2. mit den Trends in anderen Altersgruppen vergleichen zu können.

3.3.3.1. Trends der Stadienverteilungen in der Screening-Population

Im Folgenden soll die Frage geklärt werden, ob seit der Einführung des Mammographie-Screening-Programmes Stadienverschiebungen bei der Screening-Population zu beobachten sind. Dazu werden die T-, N- und M-Kategorien, die UICC-Stadien und das Grading analysiert.

T = Tumorgröße

Die Tumorgröße wird nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren in verschiedene T-Kategorien eingeteilt, die im Folgenden teilweise zu Gruppen zusammengefasst werden:

- **Tis** in situ Karzinome
- **T1mic+T1a+T1b** Tumoren bis 1cm
- **T1c+T1x** Tumoren bis 2cm
- **T2** Tumoren bis 5cm
- **T3** Tumoren > 5cm
- **T4** organübergreifende Tumoren
- **TX** Tumorgröße ist unbekannt

Dabei versteht man unter in situ Karzinomen nicht-invasive (bzw. präinvasive) Karzinome, das heißt Karzinome, die noch auf den Ursprungsort ihrer Entstehung begrenzt und noch nicht in das umliegende Gewebe eingedrungen sind. Damit haben Patientinnen mit einem in situ Karzinom die beste Prognose für eine Heilung. Aus *Abbildung 23*, in welcher die jährlichen prozentualen Anteile der einzelnen T-Kategorien als Trend dargestellt sind, ist nun ersichtlich, dass der Anteil der in situ Karzinome bis zum Jahr 2008 stetig ansteigt, und zwar um mehr als das Doppelte. Auch bei der nächstgrößeren T-Kategorie ist noch ein Anstieg des Anteils von ca. 4% zu verzeichnen. Die Anteile der T2-Tumoren dagegen weisen einen Abfall der Anteile um 6,7% auf. Bei den fortgeschrittenen Tumoren T3 und T4 ist langfristig die Tendenz eines Abstiegs der Anteile erkennbar. Da nun aber die prozentualen Anteile der einzelnen Stadien alle miteinander zusammenhängen (siehe Abschnitt 2.5.1.), sollten an dieser Stelle zusätzlich die jährlichen Inzidenzraten der T-Kategorien angeschaut werden, was mit Hilfe von *Abbildung 24* nun geschieht. Auch hier ist bei den Tumoren bis 10 mm ein starker Anstieg zu verzeichnen, insbesondere bei den in situ Karzinomen, bei denen die Inzidenz fast um das Dreifache ansteigt. Bei den T2-Tumoren ist zunächst ein Anstieg der Inzidenz bis zum Diagnosejahr 2005 und danach ein Abfall zu beobachten. Die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren (T3+T4) hat hier allerdings nur einen minimalen Abfall zu verzeichnen. In beiden Abbildungen nimmt die Zahl der Unbekannten über die Jahre etwas zu. Betrachtet man schließlich noch die jährliche Gesamtinzidenz aller T-Kategorien, so ist eine kleine Wellenbewegung zu erkennen, die vermutlich mit der Entwicklung der Vollzähligkeit zusammenhängt (siehe Kapitel 2.1.).

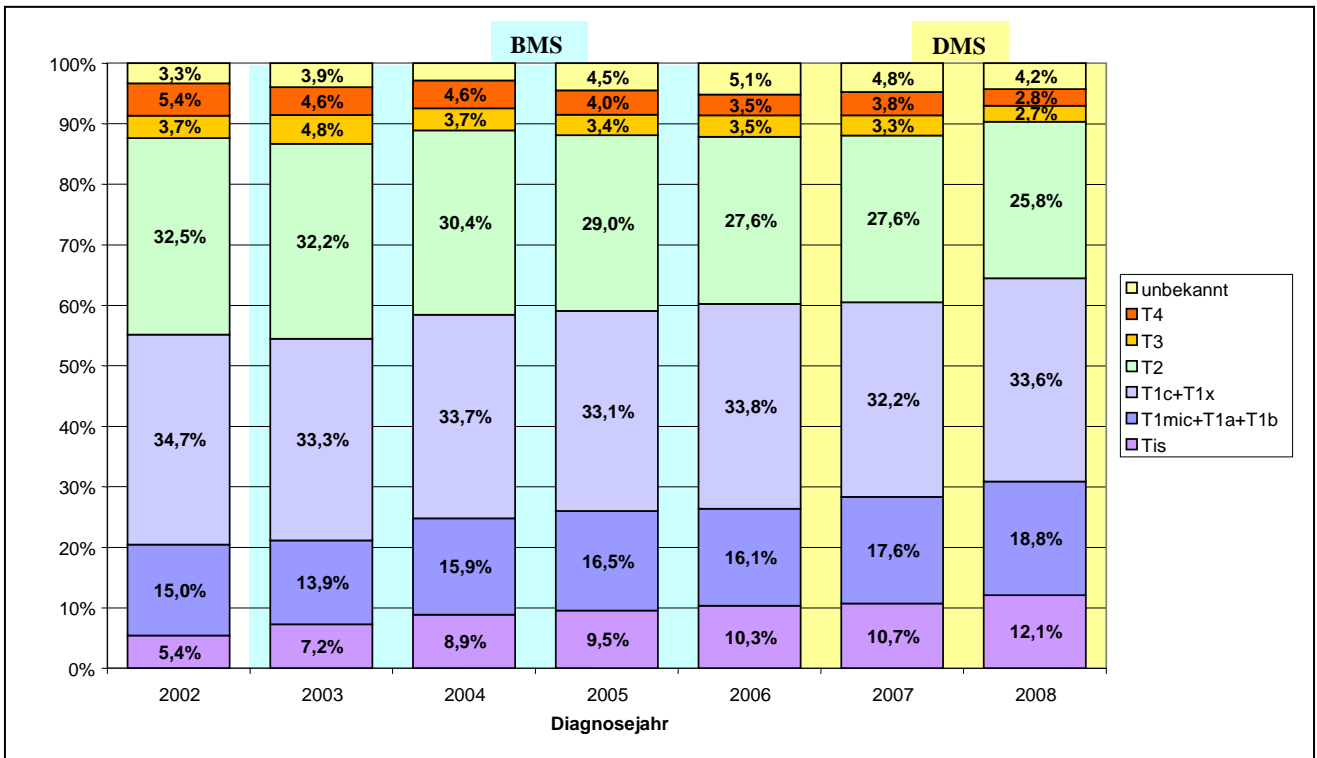


Abbildung 23: T-Kategorienverteilung als Trend in der Screening-Population (50 bis 69-Jährige)

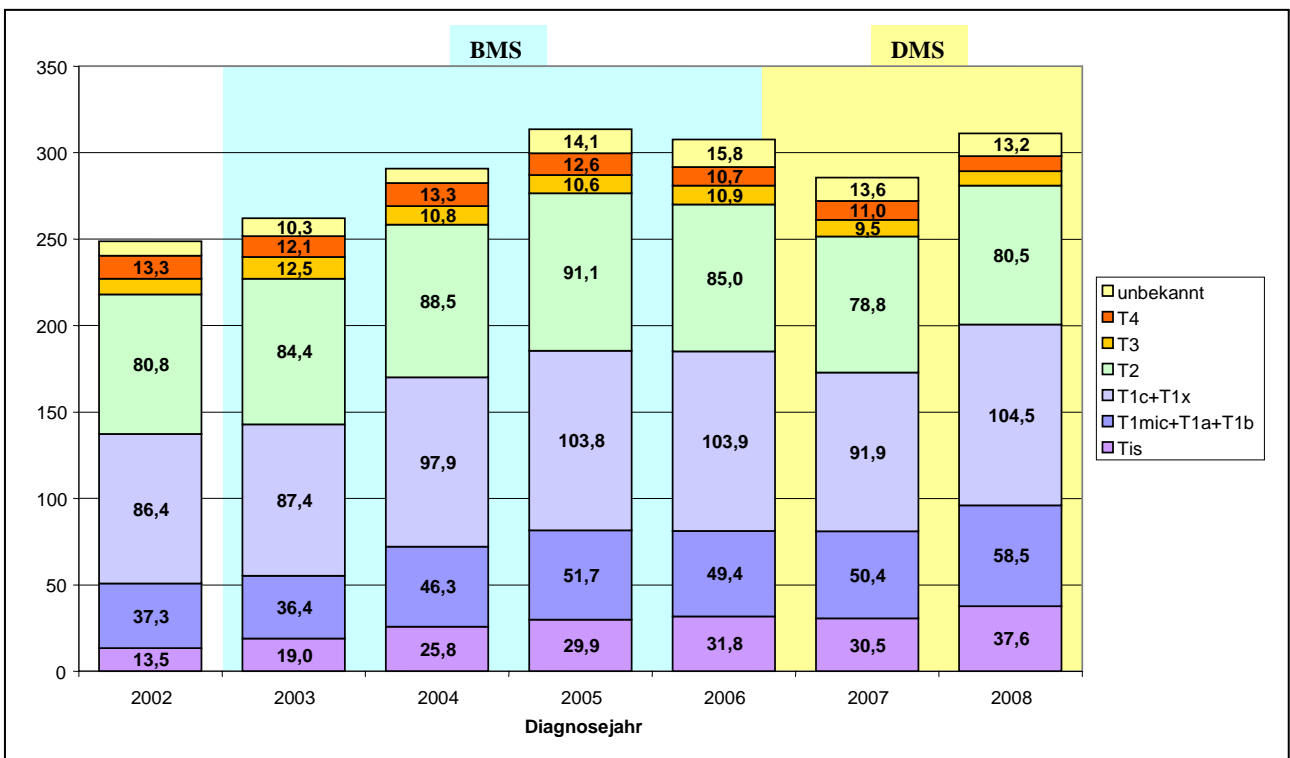


Abbildung 24: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der T-Kategorien im Jahresvergleich in der Zielbevölkerung (50 bis 69-Jährige)

Auf Grund der zweiten Grafik erhält man also tatsächlich noch zusätzliche Informationen, und der Anstieg der kleinsten Tumoren wird hier noch stärker verdeutlicht. Bei den kleinsten und größten Tumoren kommt man zwar zu denselben Schlussfolgerungen wie bei den

Anteilen, aber im mittleren Bereich liefern die beiden Abbildungen unterschiedliche Trends. Denn erst durch die Inzidenzraten ist der Anstieg der T2-Tumoren bis 2005 und der langfristige Anstieg der Tumoren aus der Gruppe „T1c+T1x“ erkennbar.

N = node (englischer Fachausdruck für Lymphknoten)

Der Lymphknotenstatus gibt die Anzahl der befallenen Lymphknoten an und wird nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren in folgende N-Kategorien eingeteilt:

- **N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- **N1–N3** Je mehr Lymphknoten befallen sind, umso größer die N-Kategorie
- **NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Auch hier wird zunächst eine Abbildung zu den jährlichen prozentualen Anteilen der einzelnen N-Kategorien und dann eine Abbildung zu den jährlichen Inzidenzraten betrachtet. Auffallend in beiden Grafiken ist die Veränderung der Verteilung vom Jahr 2002 ins Jahr 2003. Dies liegt vermutlich an den Änderungen in der TNM-Klassifikation maligner Tumoren hinsichtlich der N-Kategorien. Betrachten wir nun *Abbildung 25*, so ist wiederum ein Anstieg der Anteile des untersten Stadiums zu beobachten, und zwar um 8,3%. Bei den Stadien N1-N3 dagegen ist ab dem Jahr 2003 ein langfristiger Abfall zu verzeichnen. Der Anteil der Unbekannten bleibt nahezu konstant.

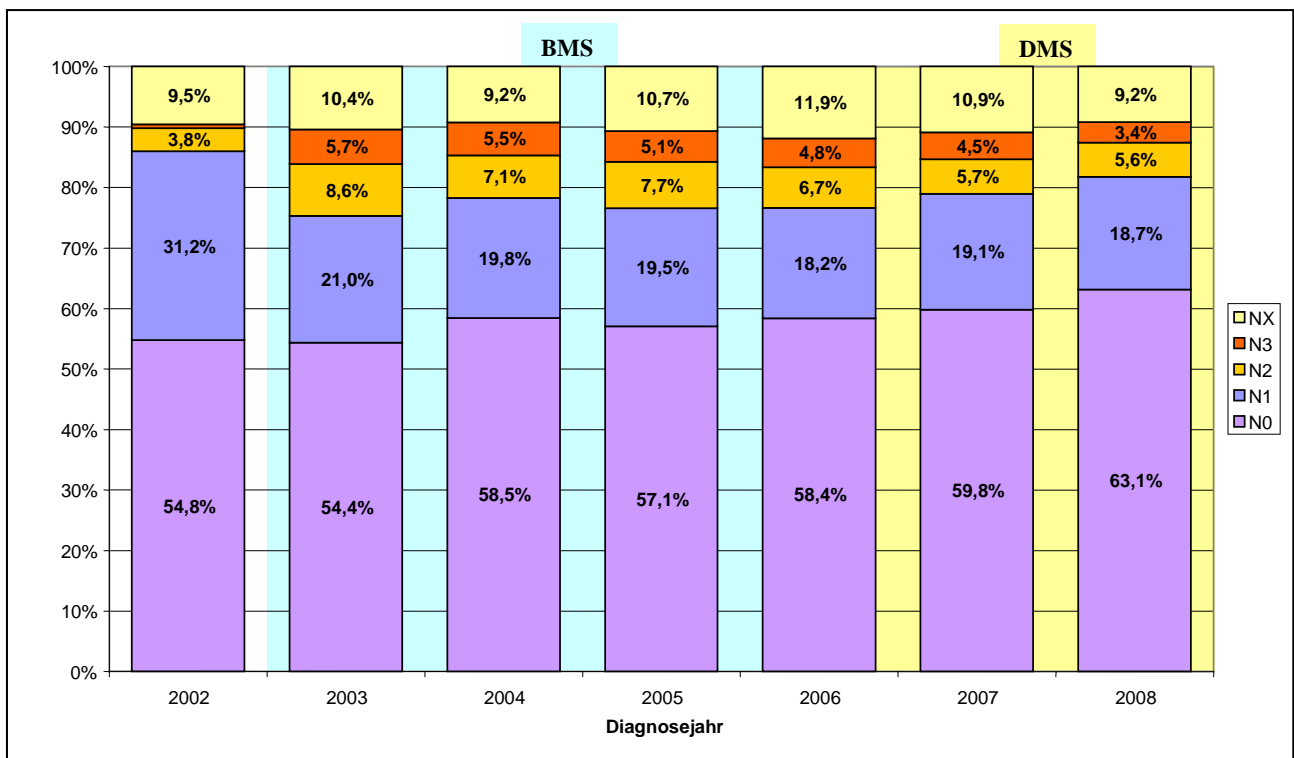


Abbildung 25: Stadienverschiebungen bei den N-Kategorien in der Altersgruppe der 50 bis 69-Jährigen

In *Abbildung 26* ist zwar auch ein langfristiger Anstieg des Stadiums N0 zu sehen, aber beim Stadium N1 ist im Gegensatz zu obiger Grafik zunächst einmal ein Anstieg der Inzidenz bis zum Jahr 2005 erkennbar. Auch bei den fortgeschrittenen Stadien N2 und N3 ist zwar ebenso wie in *Abbildung 25* langfristig ein Abfall erkennbar, aber der ist in den ersten Jahren noch mit Schwankungen verbunden. Die Zahl der Unbekannten erscheint in dieser

Grafik nicht so stabil wie durch obige Abbildung. Die Gesamtinzidenz erinnert auch hier an den Verlauf der Vollzähligkeitskurve.

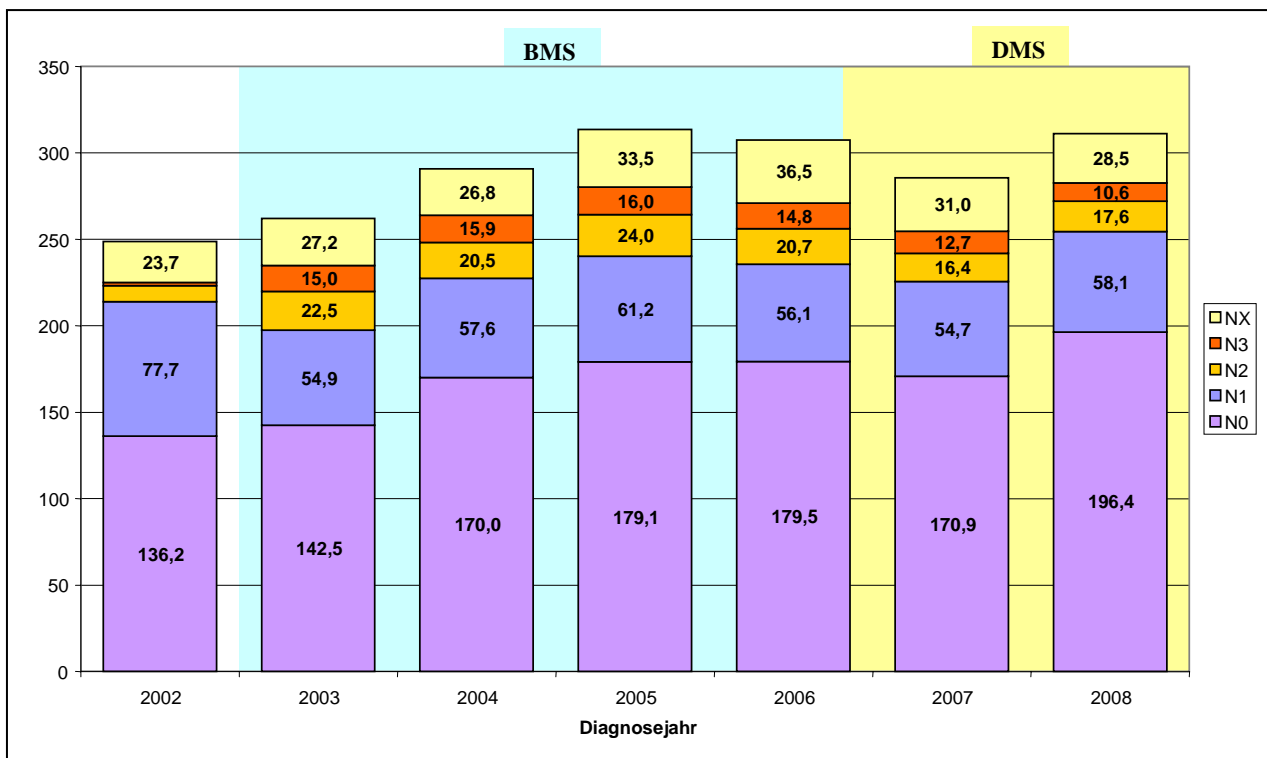


Abbildung 26: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der N-Kategorien im Jahresvergleich in der Zielbevölkerung

M = Metastasen (genauer: Fernmetastasen)

In diesem Bericht werden hierfür nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren folgende beiden M-Kategorien verwendet:

- **M0** Keine Fernmetastasen gefunden
- **M1** Fernmetastasen wurden entdeckt

Da es hier nur zwei Stadien gibt, wird an dieser Stelle auf die Grafik zu den prozentualen Anteilen verzichtet. Denn wenn der Anteil des einen Stadiums ansteigt, ist ganz klar, dass der Anteil des anderen fallen muss. Deshalb sind hier die jährlichen Inzidenzraten der beiden Stadien viel aufschlussreicher. Langfristig steigt die Inzidenz des Stadiums M0 in *Abbildung 27* zwar an, aber ebenso wie bei der Gesamtinzidenz ist hier ein ähnlicher Verlauf wie bei der Vollzähligkeit erkennbar. Die Inzidenz des Stadiums M1 dagegen bleibt in Anbetracht der geringen Fallzahl relativ stabil.

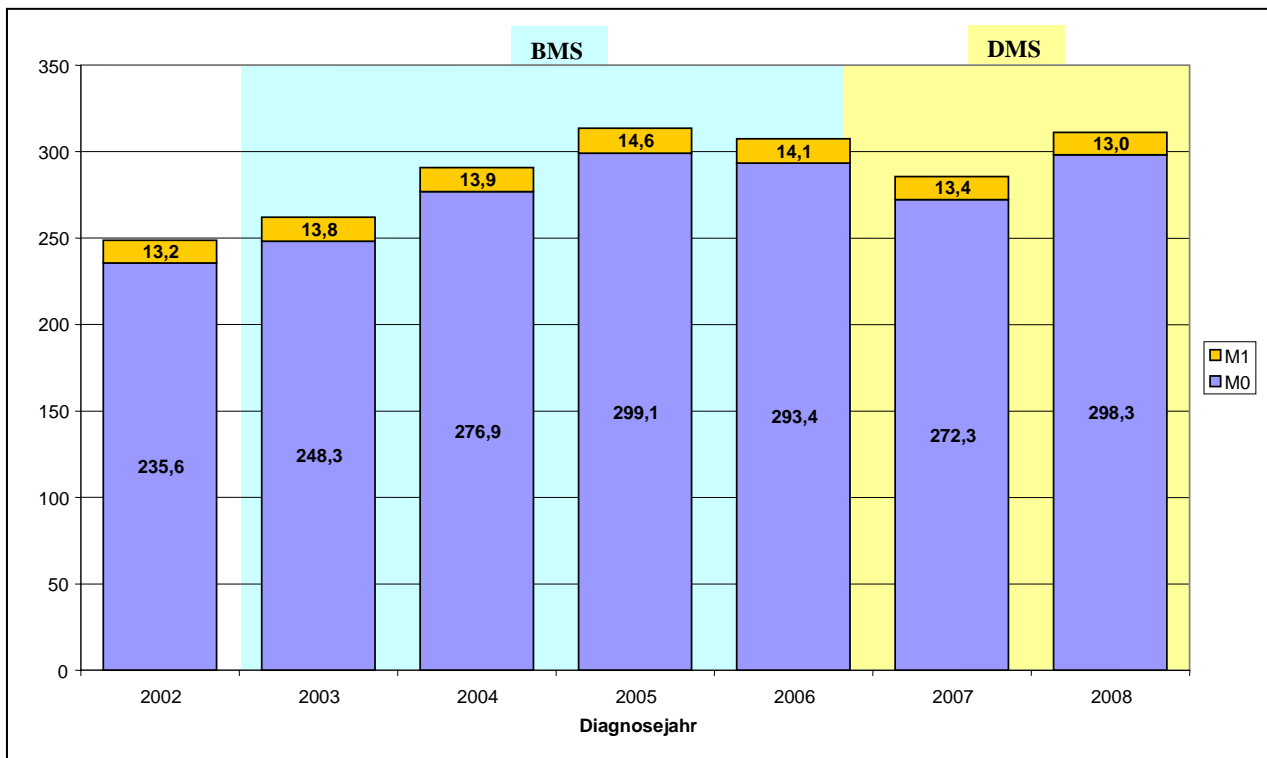


Abbildung 27: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der M-Kategorien als Trend in der Screening-Population

Das UICC-Stadium (eingeführt von der „Union Internationale Contre le Cancer“)

Basierend auf den T-, N- und M-Kategorien wird das sog. UICC-Stadium ermittelt, das von Stadium 0 bis Stadium IV reicht. Es gibt einerseits Hinweise auf die Prognose der Patientin und bestimmt andererseits die Wahl der Therapie. Das Stadium 0 umfasst dabei nur die in situ Karzinome (Tis). Je größer das UICC-Stadium ist, umso fortgeschrittener ist der Tumor und umso schlechter ist somit die Prognose der Patientin. Da diese Stadieneinteilung etwas umfangreich und an dieser Stelle auch nicht relevant ist, wird hier auf die Beschreibung der Stadiengruppierung verzichtet.

Da in die Bestimmung des UICC-Stadiums die N-Kategorie einfließt, machen sich natürlich auch in den folgenden beiden Abbildungen die Änderungen in der TNM-Klassifikation maligner Tumoren hinsichtlich der N-Kategorie vom Jahr 2002 ins Jahr 2003 bemerkbar. Wenn man nun *Abbildung 28+29* betrachtet, ist sowohl beim prozentualen Anteil als auch bei der Inzidenz der in situ Karzinom ein Anstieg bis zum Jahr 2008 um ungefähr das Dreifache zu verzeichnen. Allerdings erscheint der Anstieg der Anteile von Stadium I nicht so groß, wie durch die Betrachtung der Inzidenzrate ersichtlich wird. Bei Stadium II ist es allerdings umgekehrt, hier sieht der Abfall der Anteile viel größer aus, als durch die Inzidenz dargestellt. Betrachtet man den Zeitraum 2003 bis 2008 ist bei der Inzidenzrate sogar eher eine Stagnation festzustellen. Auch bei den fortgeschrittenen Stadien zeigen die beiden Abbildungen unterschiedliche Entwicklungen. Wohingegen die Anteile von Stadium III und IV einen eindeutigen Abfall zeigen, weisen die Inzidenzraten zunächst einen leichten Anstieg bis 2005 und erst dann einen Abfall auf. Die Gesamtinzidenz folgt natürlich auch hier der Vollzähligkeit, denn sie muss ja in allen Inzidenz-Abbildungen die gleiche sein. Nur die Verteilungen ändern sich jeweils.

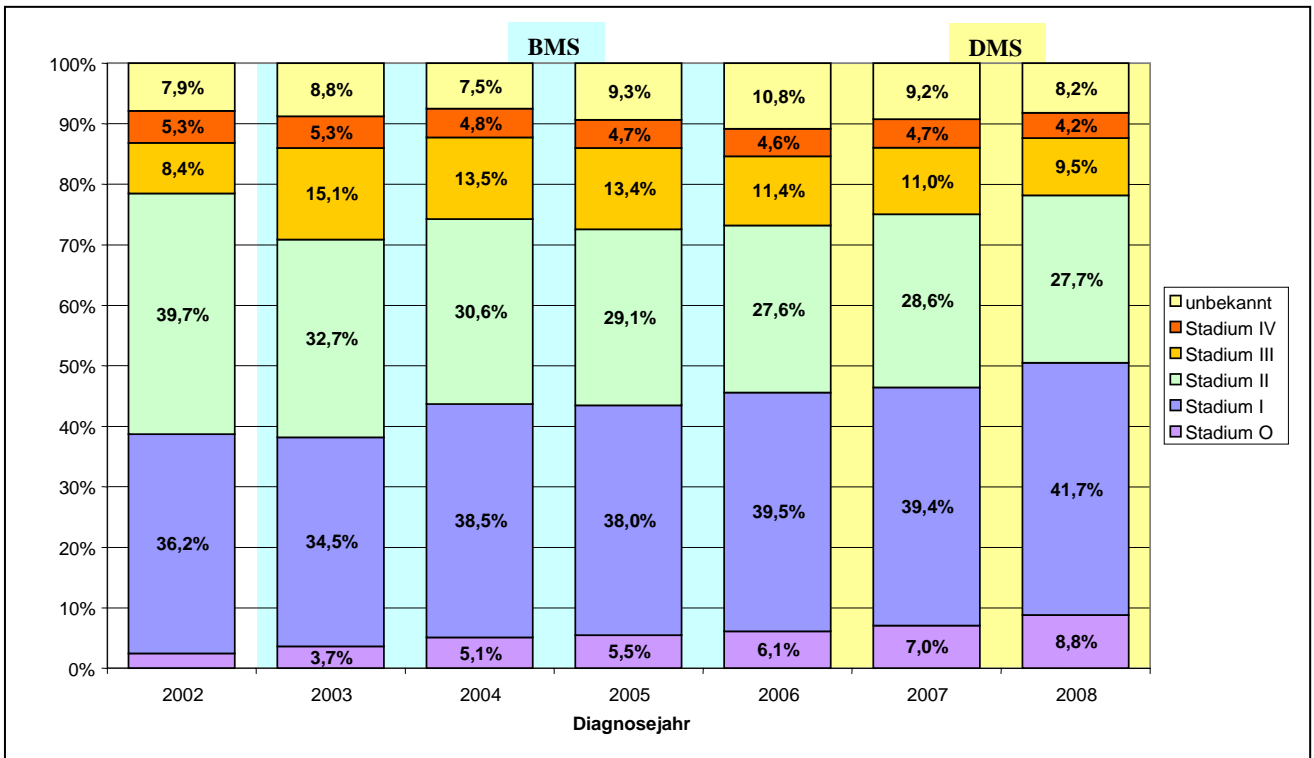


Abbildung 28: Stadienverschiebungen der UICC-Stadien in der Zielbevölkerung

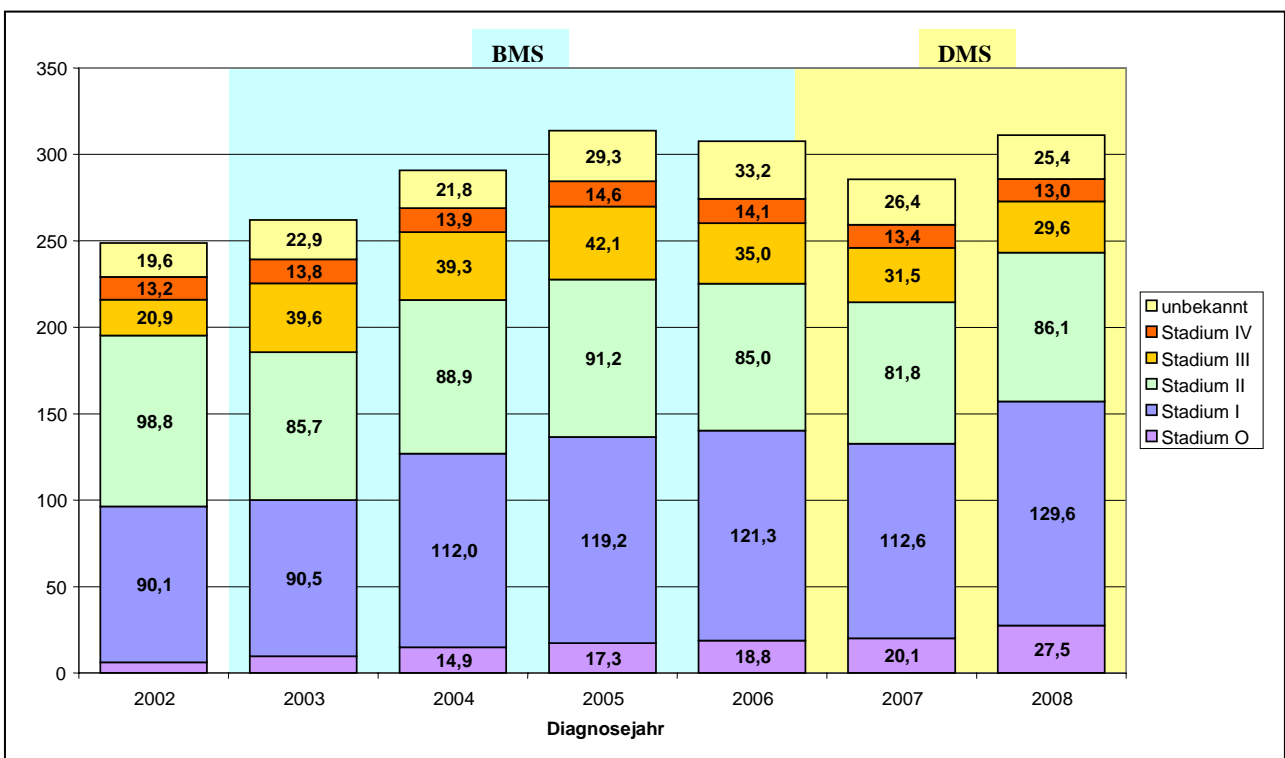


Abbildung 29: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der UICC-Stadien als Trend in der Screening-Population

G = Grading

Das histopathologische Grading ist eine Art Maß für die Bösartigkeit des Tumors und beschreibt den Grad der Differenzierung des Tumorgewebes und damit die Abweichung vom Ursprungsgewebe. Je größer der Differenzierungsgrad, umso bösartiger ist der Tumor, wobei hier ein vierstufiges Gradingssystem verwendet wird, bei dem die oberen beiden Differenzierungsgrade zusammengefasst werden:

- **G1** gut differenziert
- **G2** mäßig differenziert
- **G3+G4** schlecht differenziert oder nicht differenziert

Abbildung 30 verdeutlicht, dass die Inzidenz der gut differenzierten Tumoren um fast das Doppelte wächst und die Inzidenz der mäßig differenzierten Karzinome von 126,7 auf 170,8 Fälle (pro 100.000) ansteigt. Bei den schlecht bis nicht differenzierten Tumoren dagegen steigt die Inzidenz zunächst bis zum Jahr 2005 an und danach wieder stark ab. Insgesamt aber fällt hier die Inzidenz im Beobachtungszeitraum um 10 Fälle (pro 100.000) ab.

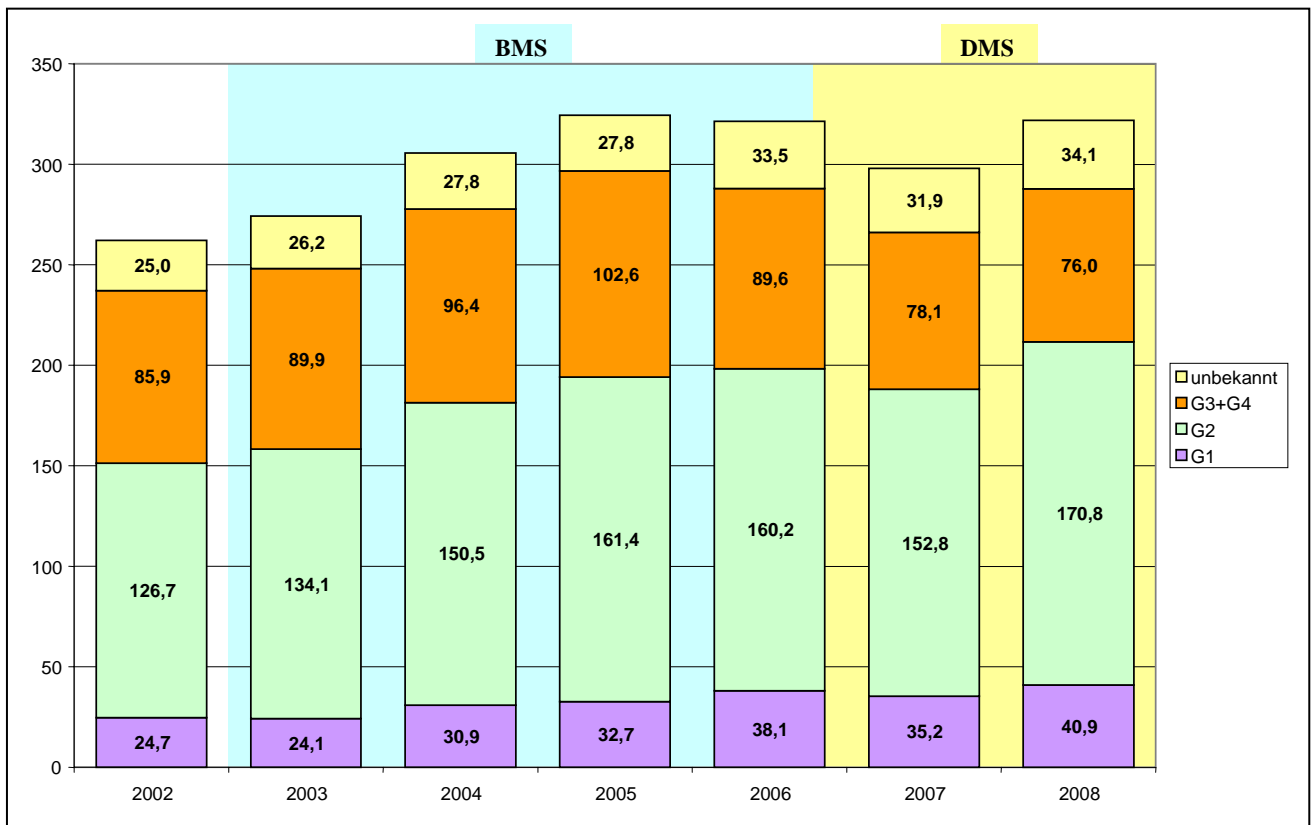


Abbildung 30: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Differenzierungsgrade (sog. Grading) als Trend in der Zielbevölkerung

3.3.3.2. Vergleich der Trends in der Screening-Population mit den Trends in anderen Altersgruppen

Tumoren mit bester Prognose

Für die Tumoren mit der besten Prognose wurden die Tumoren bis 10 mm und damit der T-Kategorien Tis, T1mic, T1a und T1b gewählt. Aus *Abbildung 31* ist ersichtlich, dass die Inzidenz dieser Tumoren in der Zielbevölkerung bis zum Jahr 2008 signifikant (vgl. Tabelle 3) auf das Doppelte ansteigt. In der jüngeren Altersgruppe ist der Anstieg schwächer, aber ebenfalls signifikant, nicht jedoch in der älteren Altersgruppe.

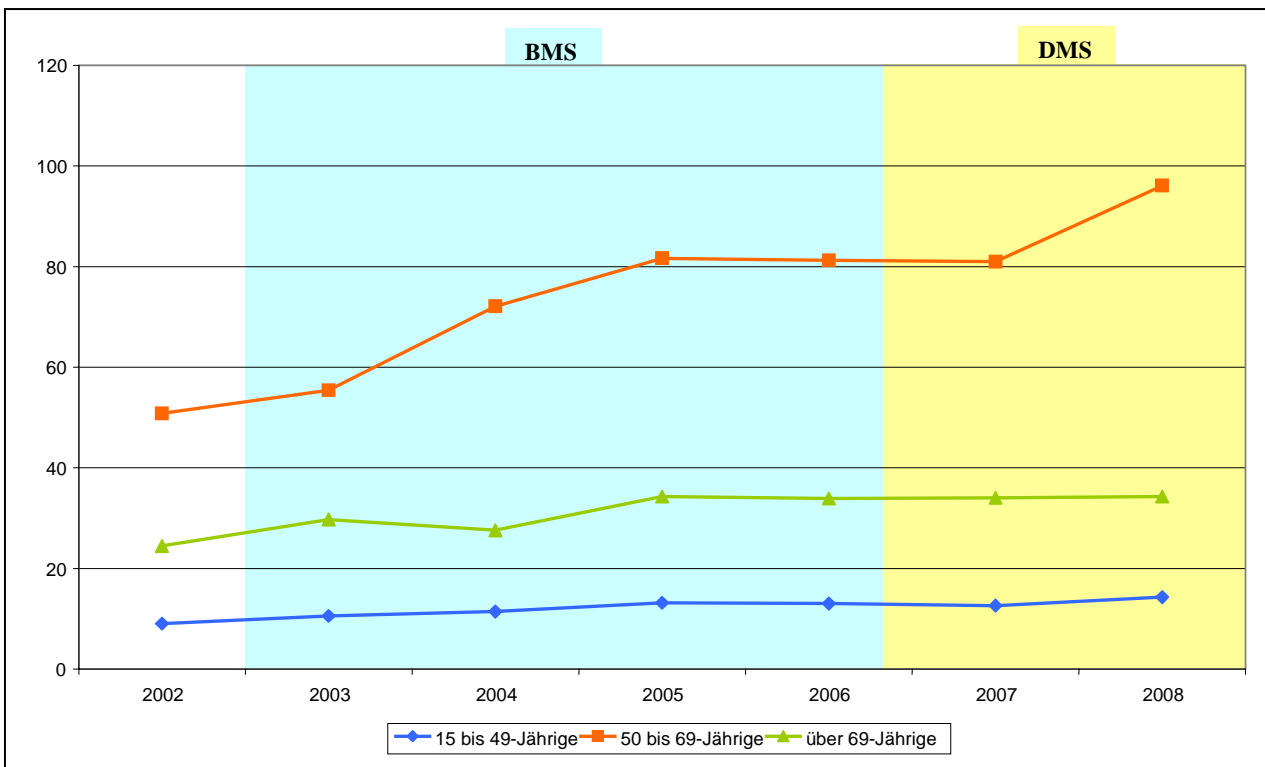


Abbildung 31: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm (Tis+T1mic+T1a+T1b) im Altersgruppenvergleich

Hinsichtlich der N- und M-Kategorien sind die Tumoren im Stadium N0 bzw. M0 die mit der besten Prognose. Bei beiden bleibt die Inzidenz in der jüngsten Altersgruppe relativ stabil (siehe *Abb. 32 und 33*).

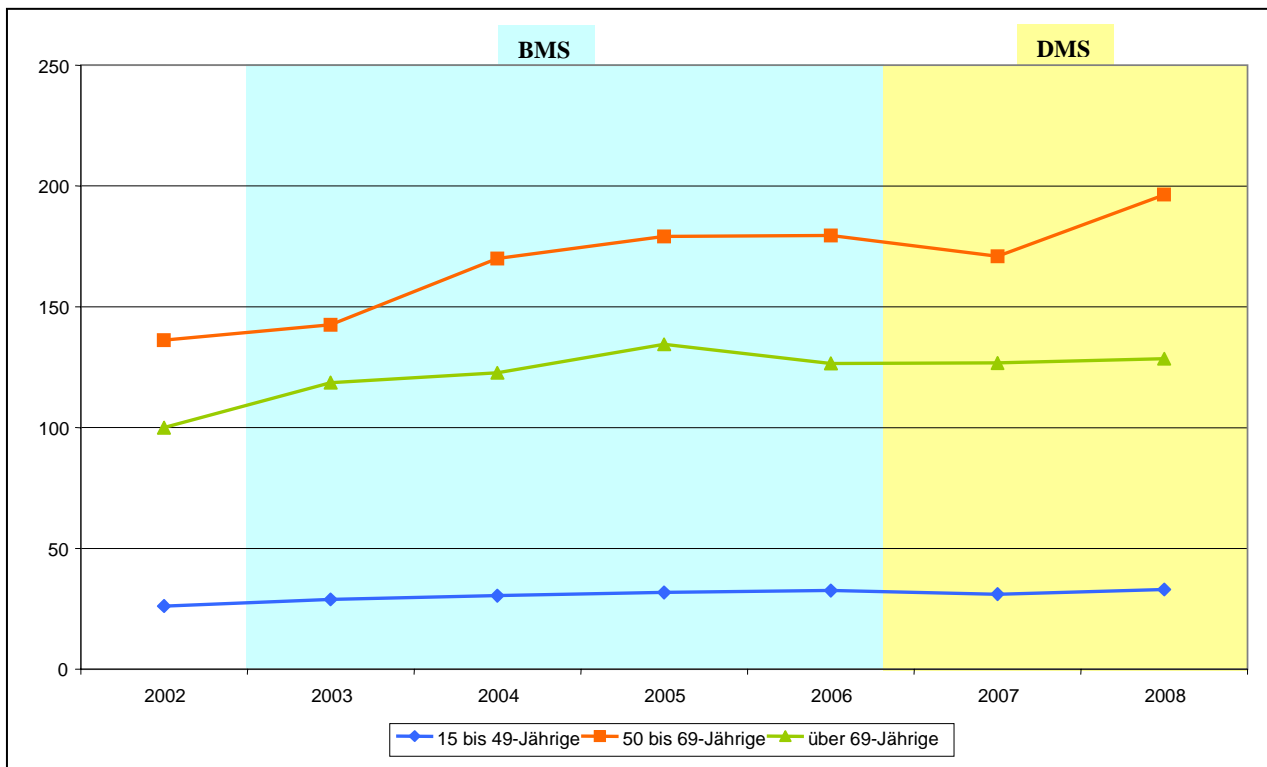


Abbildung 32: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit einem negativen Nodalstatus (N0) im Altersgruppenvergleich

Die Inzidenz bei den über 69-Jährigen hat in den ersten Diagnosejahren einen ähnlichen Verlauf wie in der Zielbevölkerung, denn sie steigt bei beiden bis zum Jahr 2005 zunächst stetig an. Im Gegensatz zur Screening-Population aber fällt die Inzidenz in der ältesten Altersgruppe dann wieder langsam ab. Der Unterschied in der Screening-Population besteht darin, dass in den Jahren 2006 und 2007 ein leichter Rückgang feststellbar ist und die Inzidenz im Jahr 2008 dann auf das Doppelte ansteigt. Dieser Verlauf ist vermutlich auf die Entwicklung der Teilnehmerate zurückzuführen, da Ende 2006 der Übergang vom Bayerischen zum bundesweiten Mammographie-Screening stattfand, was mit einem Sinken der Teilnehmerate verbunden war. Beim stetigen Anstieg der Inzidenz in den beiden oberen Altersgruppen bis zum Jahr 2005 spielt wahrscheinlich die ansteigende Vollzähligkeit der Brustkrebsfälle eine große Rolle, die sich bei den 15 bis 49-Jährigen nicht so stark bemerkbar macht.

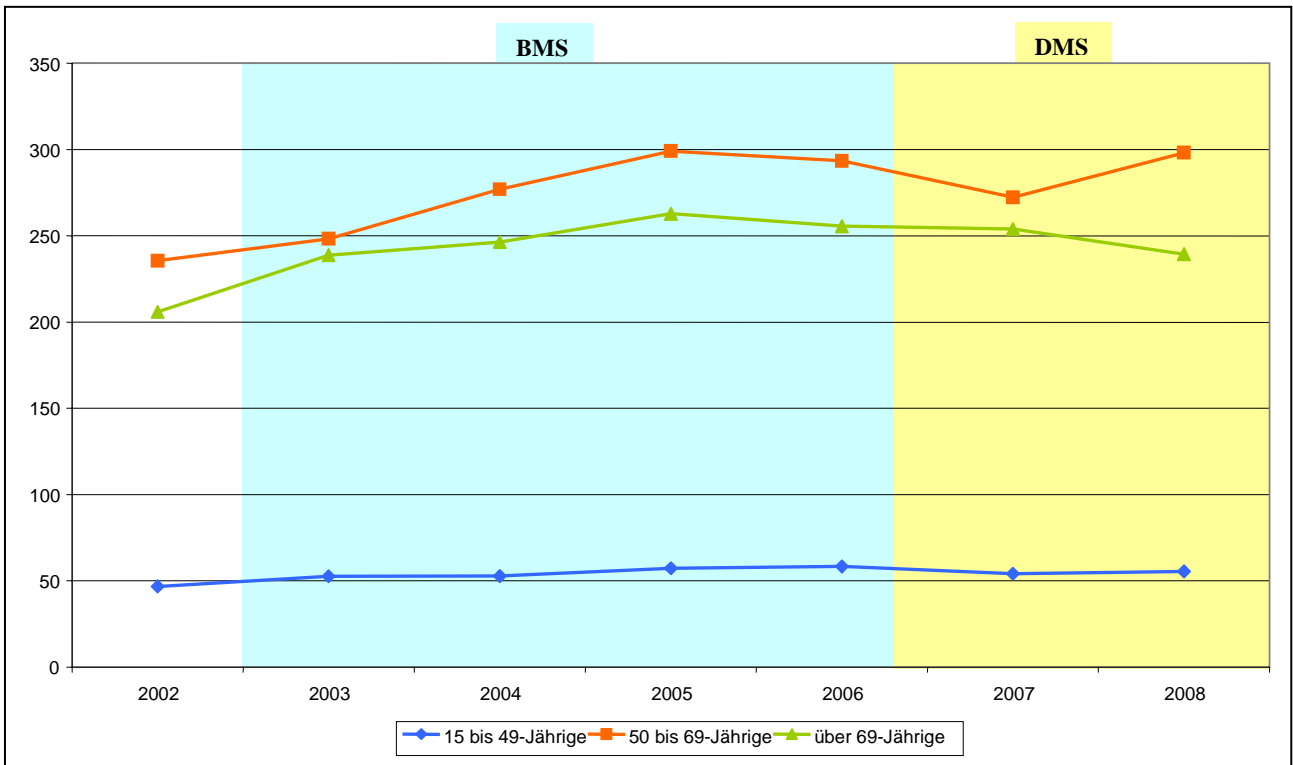


Abbildung 33: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit Status M0 im Altersgruppenvergleich

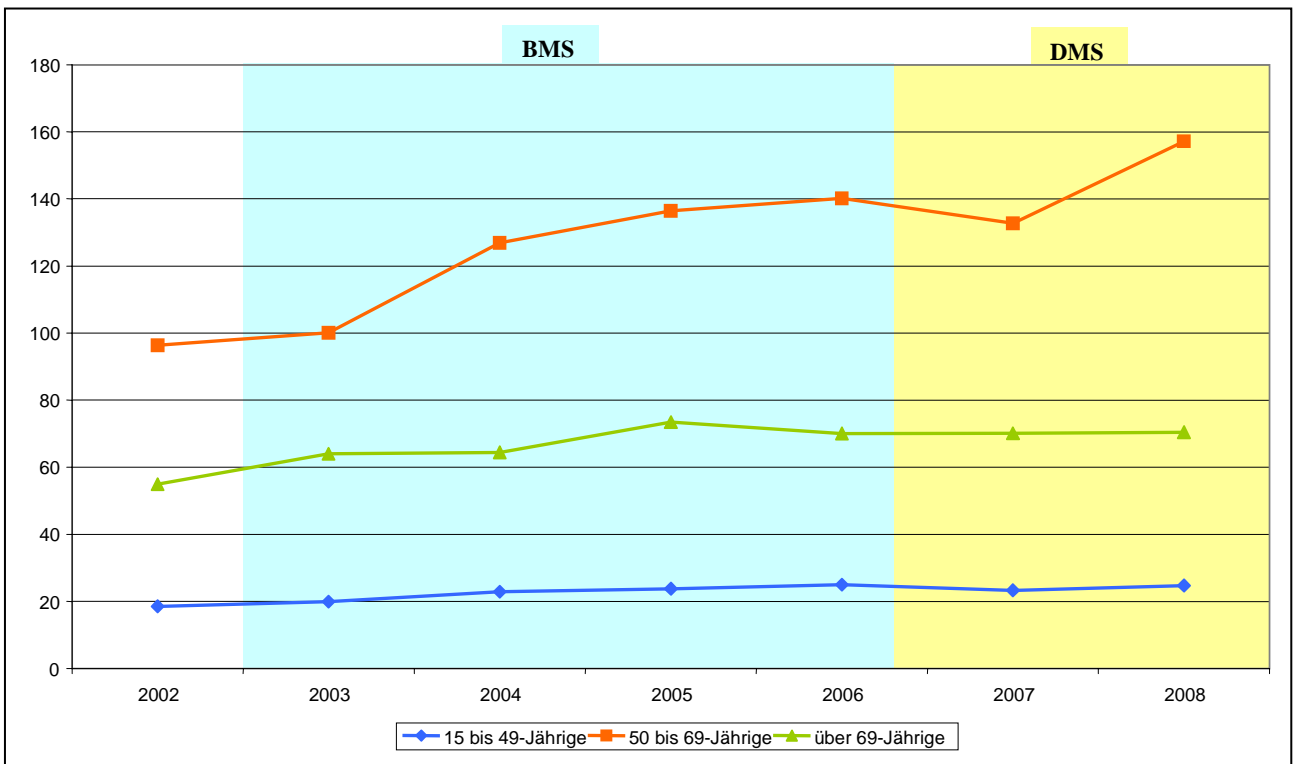


Abbildung 34: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit UICC-Stadium 0-I im Altersgruppenvergleich

Hinsichtlich des UICC-Stadiums stellen die Stadien 0-I die prognostisch besten Stadien dar. Aus *Abbildung 34* ist ersichtlich, dass in der Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen langfristig gesehen nur ein leichter Anstieg zu beobachten ist. Auf Grund der Vollzähligkeitsentwicklung steigt die Inzidenz in der Altersgruppe der über 69-Jährigen bis 2005 auch hier wieder stetig an, bleibt danach aber relativ stabil. In der Zielbevölkerung allerdings ist eindeutig ein starkes Wachstum der Inzidenz von 2002 bis 2008 feststellbar, und zwar von ca. 100 Fällen (pro 100.000) auf ungefähr 160 Fälle. Auch hier ist wieder ein leichter Rückgang zu sehen.

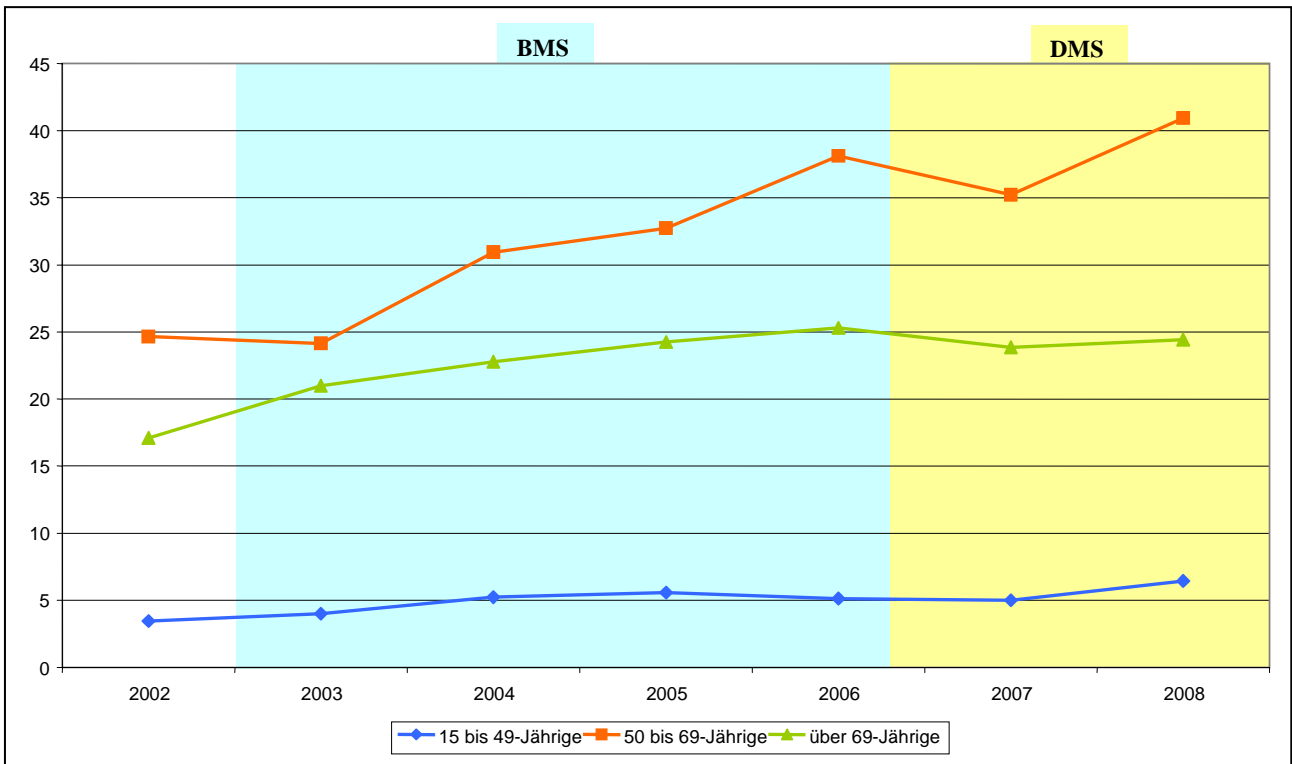


Abbildung 35: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit Differenzierungsgrad G1 im Altersgruppenvergleich

Beim Grading stellt der Differenzierungsgrad G1 die beste Prognose für eine Patientin dar. Auch in *Abbildung 35* ist in der Zielbevölkerung im Vergleich zu den anderen beiden Altersgruppen langfristig gesehen ein viel stärkerer Anstieg der Inzidenz im Zeitraum 2002 bis 2008 zu beobachten.

Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium

Zu den Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium zählen wir hinsichtlich der einzelnen Prognosefaktoren im Folgenden:

- **T-Kategorie:** T2+T3+T4
- **N-Kategorie:** N1+N2+N3
- **M-Kategorie:** M1
- **UICC-Stadium:** II+ (d.h. II,III und IV)
- **Grading:** G3+G4

Zu diesen Tumoren ist in den *Abbildungen 36-40* wieder die Inzidenz als Trend in den drei Altersgruppen grafisch dargestellt. In allen Grafiken ist eine Stagnation der Inzidenz bei den 15 bis 49-Jährigen zu sehen. In der Altersgruppe der über 69-Jährigen ist wegen der ansteigenden Vollzähligkeit bis auf die Grafik hinsichtlich des Gradings in allen Abbildungen ein Anstieg der Inzidenz bis 2005 feststellbar. Danach bleibt die Inzidenz in dieser Gruppe relativ stabil. Hinsichtlich des Gradings verläuft die Inzidenzkurve der über 69-Jährigen unerklärlicherweise parallel zum Verlauf in der Zielbevölkerung. In der Screening-Population sieht der Verlauf der Inzidenzkurve in allen Abbildungen sehr ähnlich aus. Zunächst steigt die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren bis zum Jahr 2005 stetig an und fällt danach wieder stetig ab. Dieses Ergebnis entspricht durchaus unseren Erwartungen, denn auch in der Gruppe der fortgeschrittenen Tumoren mag es einige Frauen geben, die noch symptomlos sind und ahnungslos zum Mammographie-Screening gehen, wo ihnen dann ein Tumor diagnostiziert wird. Das heißt, in den ersten Screeningjahren sollten auch hier immer mehr Tumoren entdeckt werden, sodass die Inzidenz ansteigt. Die ansteigende Vollzähligkeit wird hier aber sicherlich auch eine gewisse Rolle spielen. Nach einigen Jahren soll durch das Screening aber erreicht werden, dass die Tumoren in einem immer früheren Stadium diagnostiziert werden, sodass immer weniger Tumoren ein fortgeschrittenes Stadium erreichen können. Damit sollte die Inzidenz irgendwann dann auch wieder abfallen, was sie hier ab dem Jahr 2005 tatsächlich schon tut. Ein Ziel des Mammographie-Screening-Programms könnte somit schon erreicht sein.

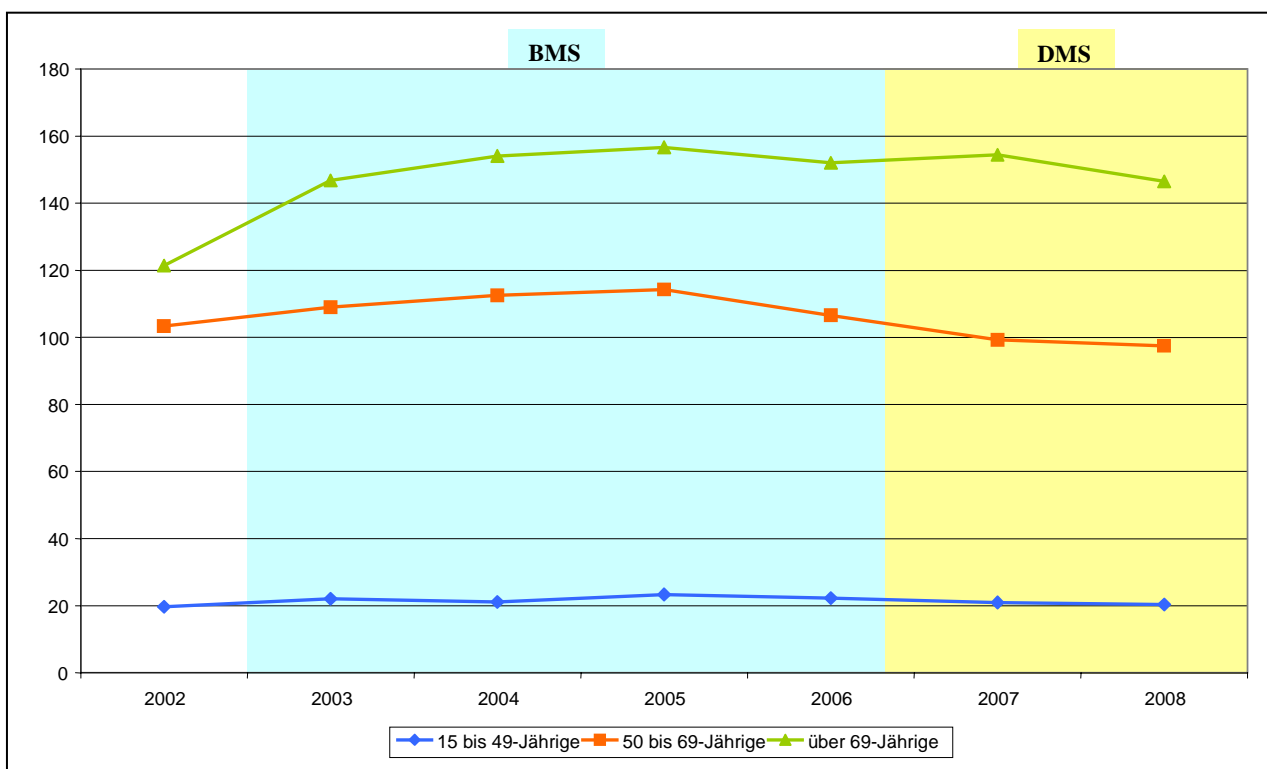


Abbildung 36: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium (T2+T3+T4) im Altersgruppenvergleich

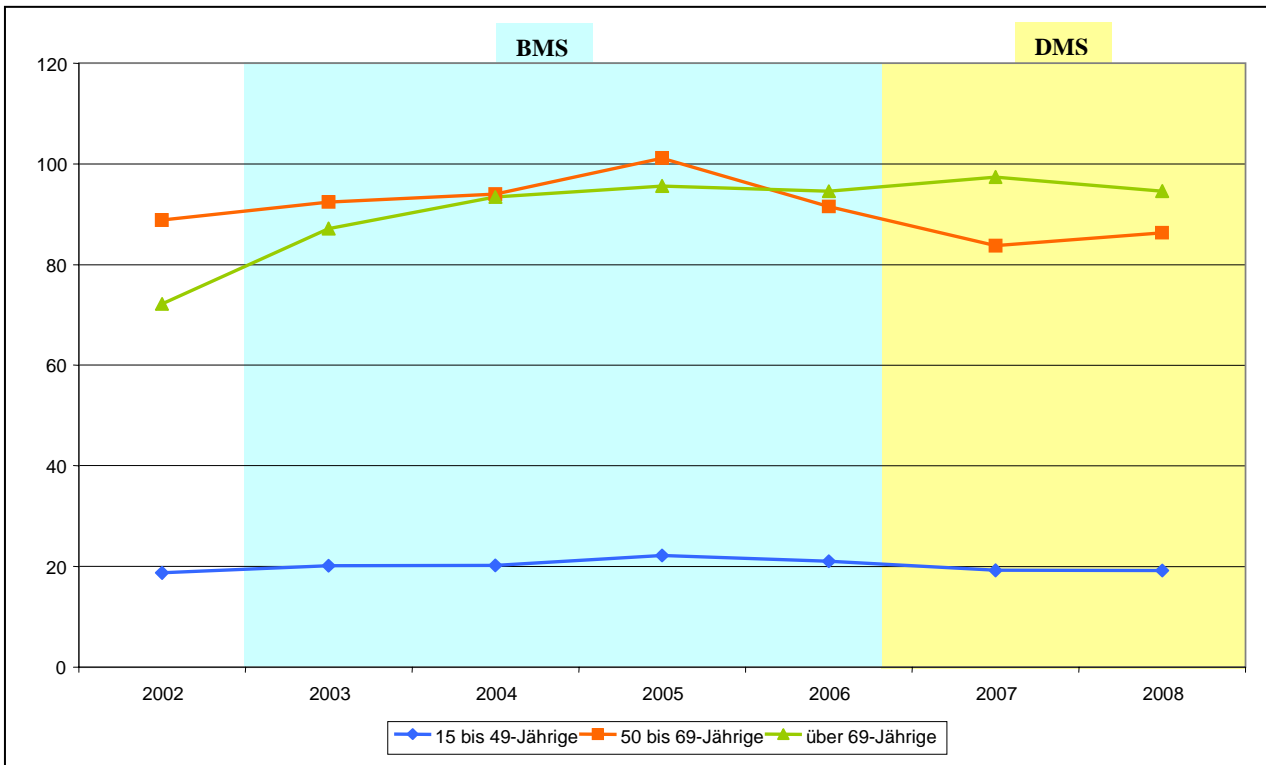


Abbildung 37: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit einem positiven Nodalstatus (N1+N2+N3) im Altersgruppenvergleich

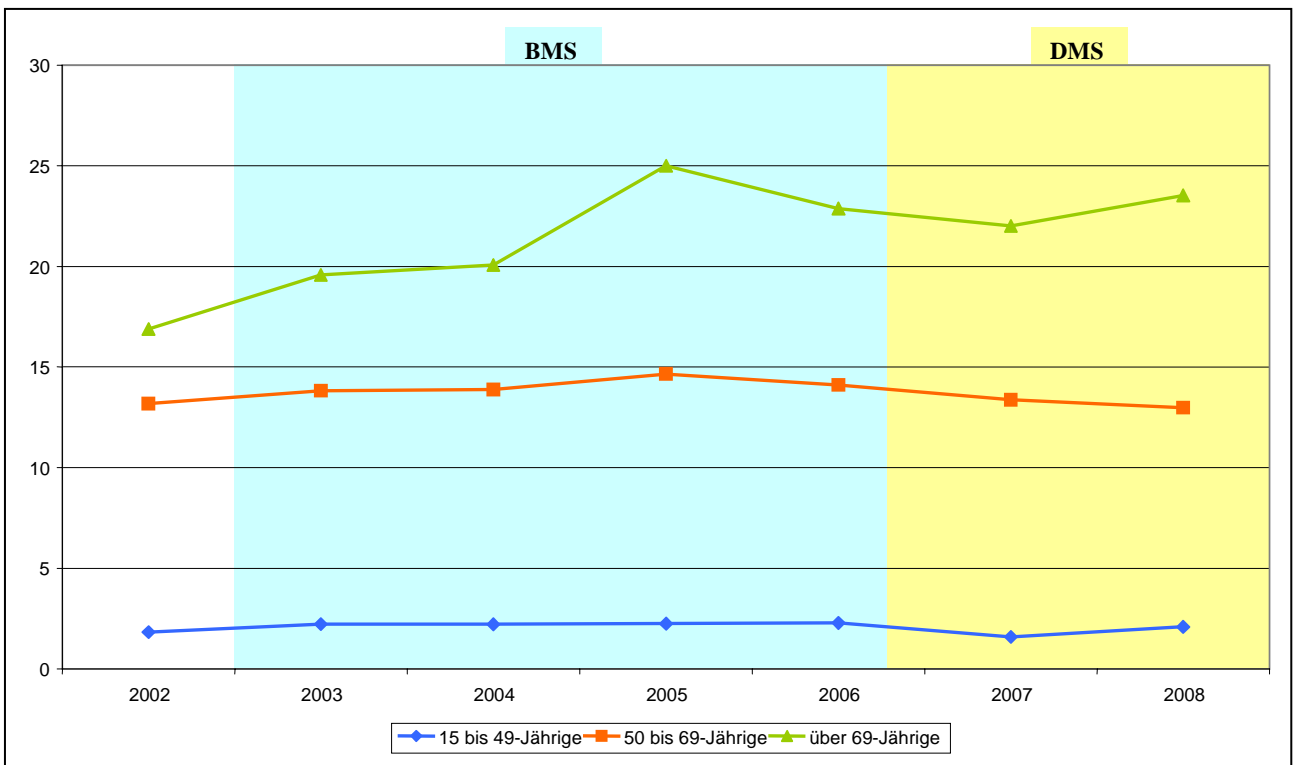


Abbildung 38: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit Status M1 im Altersgruppenvergleich

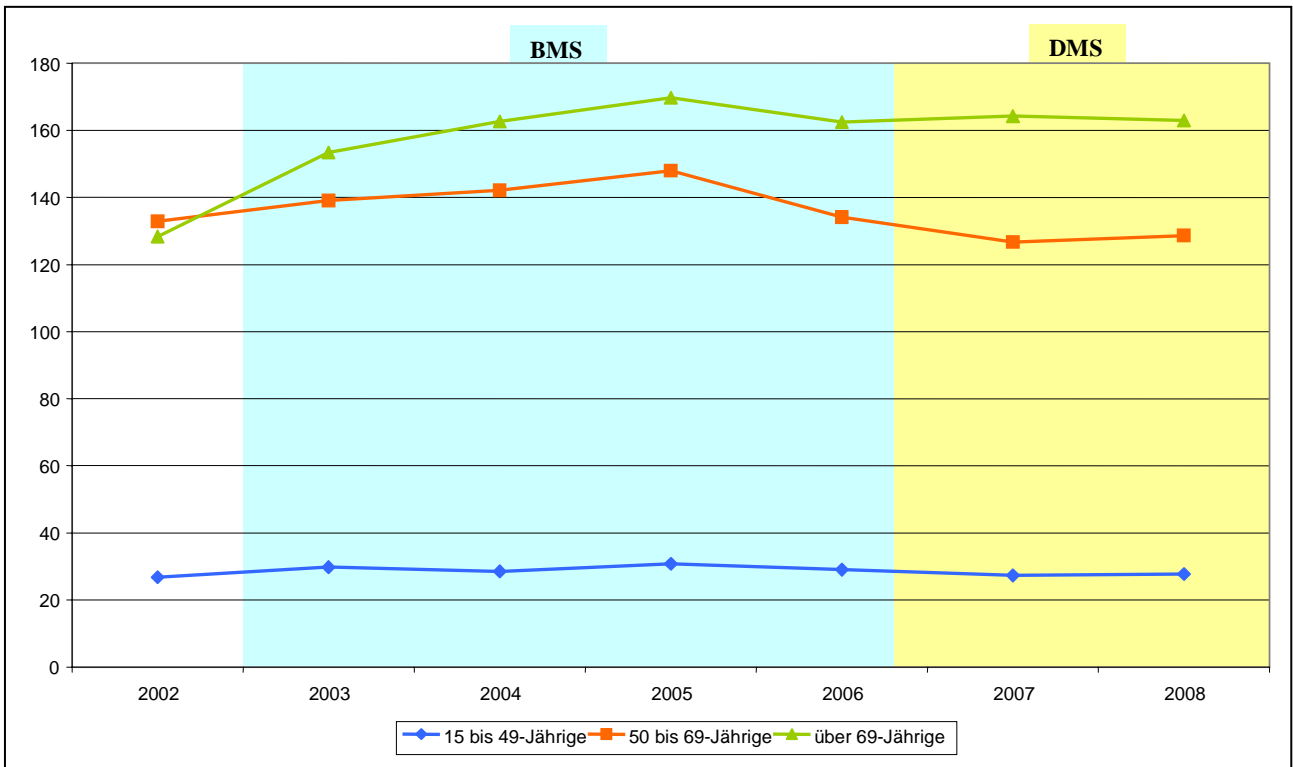


Abbildung 39: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit UICC-Stadium II+ im Altersgruppenvergleich

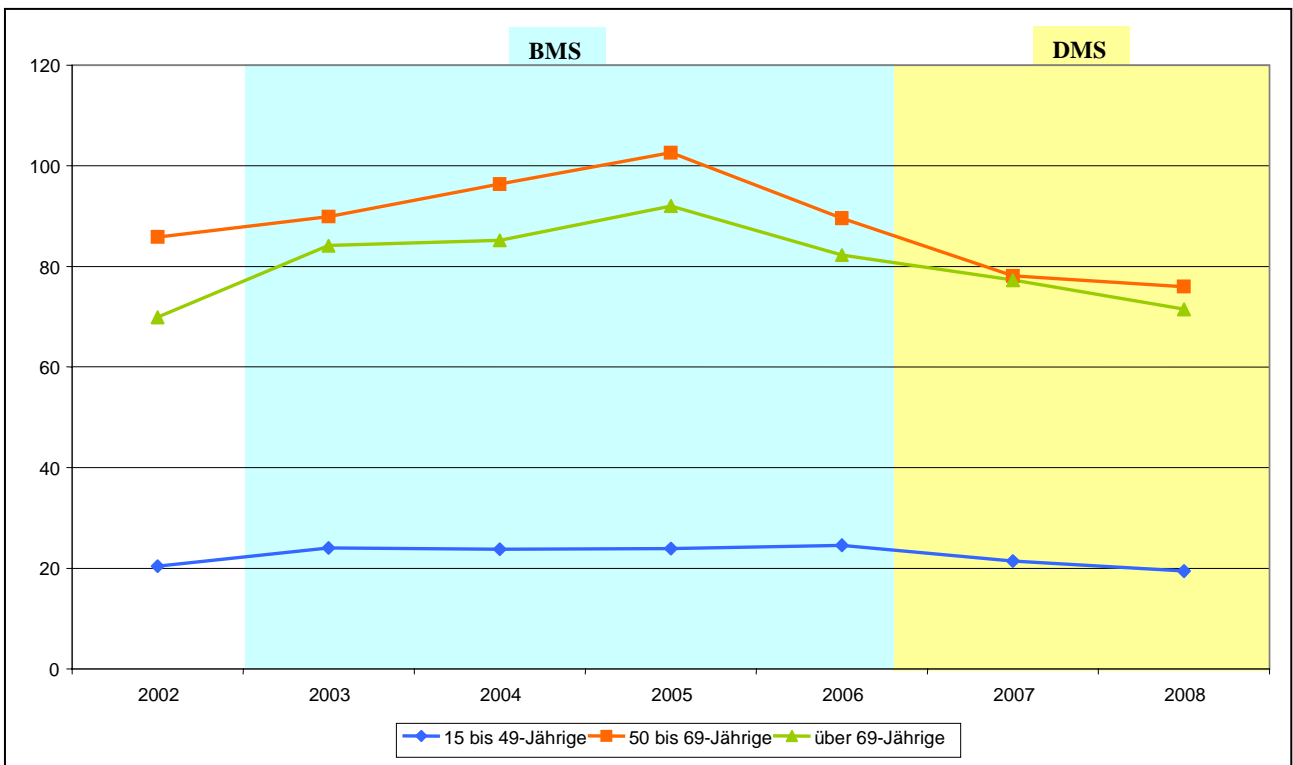


Abbildung 40: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren mit Differenzierungsgrad G3+G4 im Altersgruppenvergleich

3.3.4. Stadienverschiebungen je nach histologischem Tumortyp in verschiedenen Altersgruppen

Dieser Abschnitt befasst sich mit folgenden Fragen: Welche Auswirkungen hat das Mammographie-Screening auf die verschiedenen Brustkrebstypen? Werden alle Tumortypen gleich gut in einem Mammogramm erkannt oder gibt es hierbei Unterschiede? Gibt es darüber hinaus Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen?

Aus *Abbildung 41* ist ersichtlich, dass es in der Screening-Population verschiedene Trends in der Verteilung der histologischen Tumortypen gibt. Während bei den duktalem Karzinomen in situ ein Anstieg der Anteile erkennbar ist, scheinen die Anteile der lobulären Karzinome in situ zu stagnieren. Beim Komedokarzinom in situ ist ebenfalls ein eindeutiger Anstieg zu beobachten. Die Anteile der invasiv duktalem Karzinome steigen leicht an, wohingegen die Anteile der restlichen invasiven Karzinome (lobulär, medullär, muzinös, papillär und tubulär) abfallen.

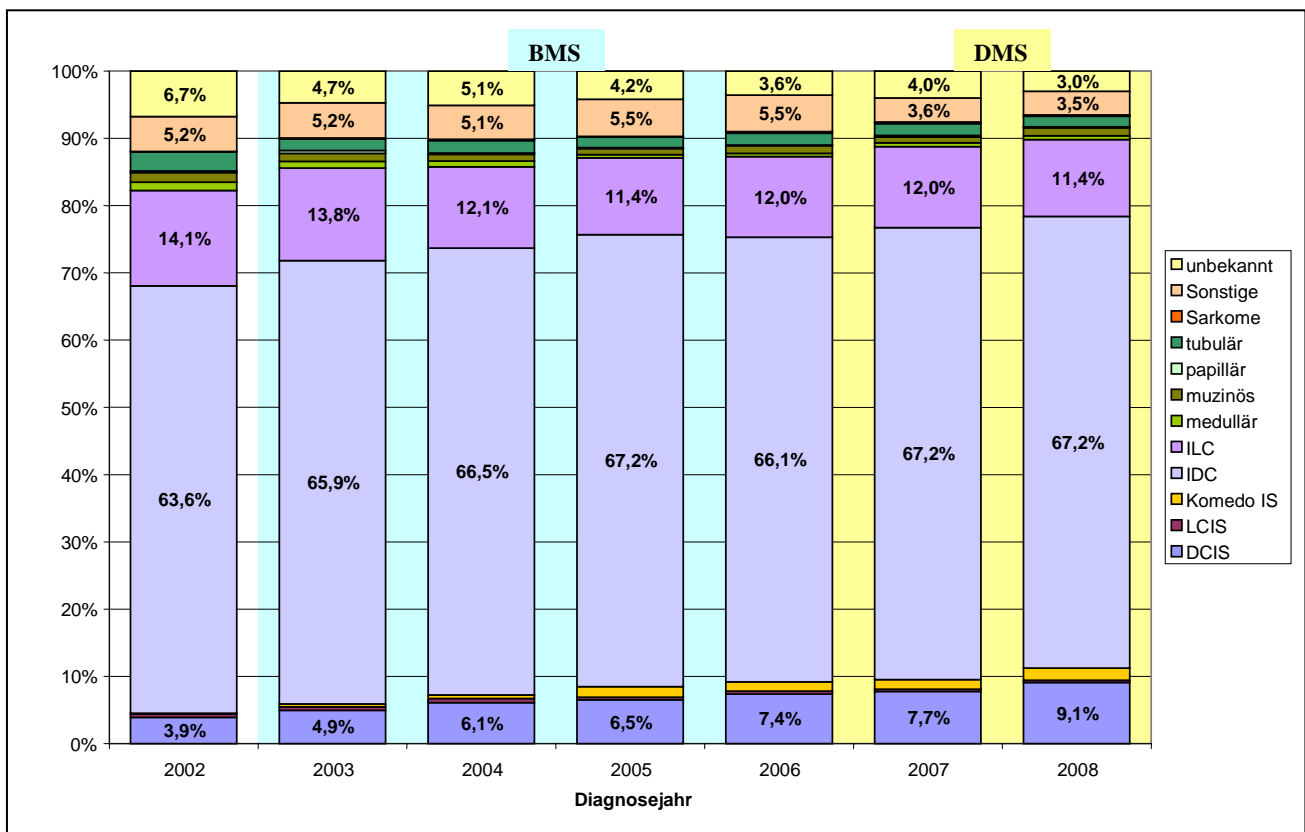


Abbildung 41: Verteilung der histologischen Tumortypen als Trend für die 50 bis 69-jährigen Frauen

Betrachtet man nun zusätzlich die Inzidenzraten in *Abbildung 42*, so sind bei den in situ Karzinomen dieselben Trends erkennbar, nur dass der Faktor des Anstiegs hier viel größer ist. Bei den seltenen invasiven Karzinomen (medullär, muzinös, papillär und tubulär) dagegen ist hier kein eindeutiger Trend zu beobachten. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Abbildungen findet man bei den beiden häufigsten Brustkrebstypen. Bei den invasiv duktalem Karzinomen wird durch die Inzidenzraten der starke Anstieg bis zum Jahr 2005 und der anschließende leichte Abfall viel stärker verdeutlicht als durch die prozentualen Anteile ersichtlich wird. Auch bei den invasiv lobulären Karzinomen würde man nur auf Grund der Betrachtung der Anteile falsche Schlussfolgerungen ziehen, denn hier

ist eindeutig ein langfristiger Abfall zu erkennen, der bei den Inzidenzraten überhaupt nicht zu sehen ist. Hier bleibt die Inzidenz mehr oder weniger stabil.

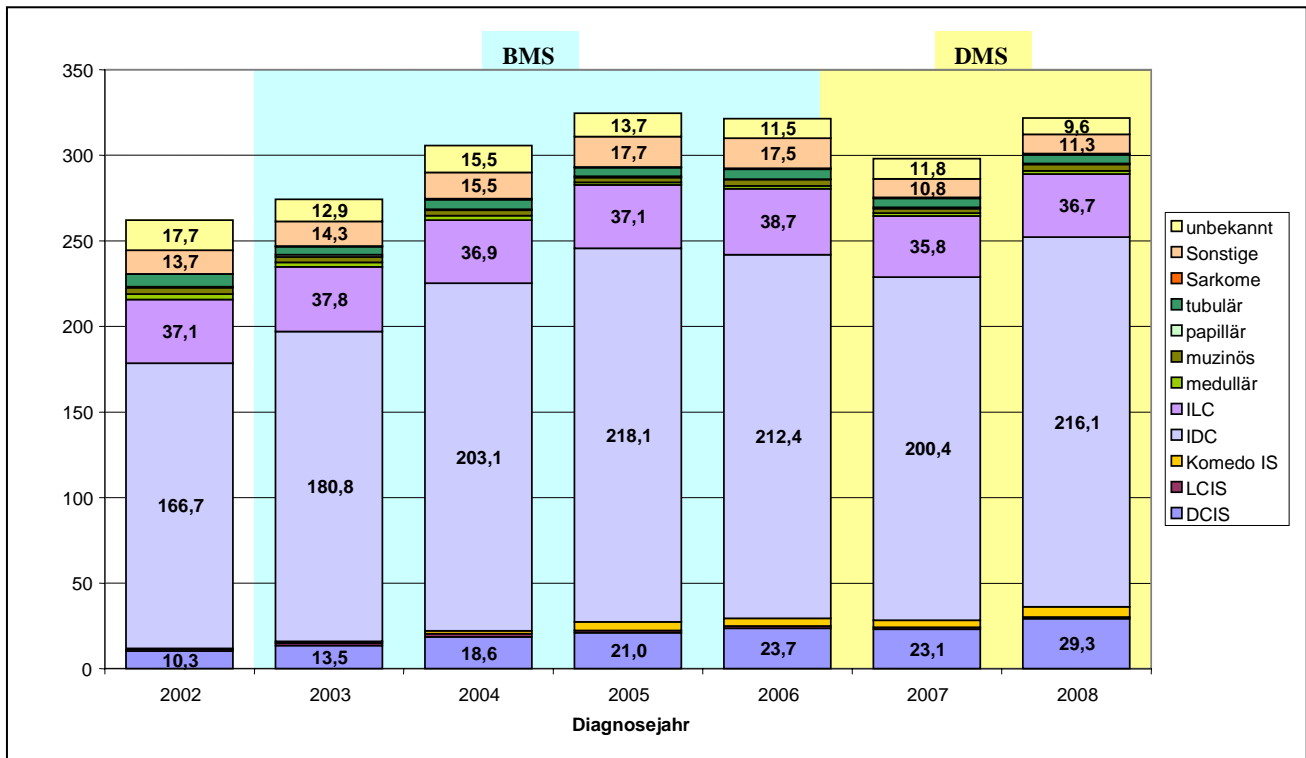


Abbildung 42: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der verschiedenen Tumorarten im Jahresvergleich für die Zielbevölkerung

Zum Vergleich sind in *Abbildung 43* die Inzidenzraten der 15 bis 49-Jährigen dargestellt. Hier sind ähnliche Trends wie in der Screening-Population zu sehen, die aber nicht so stark ausgeprägt sind. Dies liegt vermutlich daran, dass sich durch die Einführung des Mammographie-Screenings das Bewusstsein auch in anderen Altersgruppen verändert hat und schneller auf Symptome reagiert wird als früher. Denn auch bei der Altersgruppe der über 69-Jährigen in *Abbildung 44* sind bis auf die in situ Karzinome ähnliche Trends zu erkennen. Bei den in situ Karzinomen ist hier im Gegensatz zu den anderen beiden Altersgruppen überhaupt kein Trend zu beobachten. Die Inzidenz dieser Karzinome ist sehr gering und stagniert.

Da aber in allen drei Altersgruppen die Gesamtinzidenz in den ersten Jahren ansteigt, wird auch das Wachstum der Vollzähligkeit eine gewisse Rolle bei den beobachteten Trends spielen.

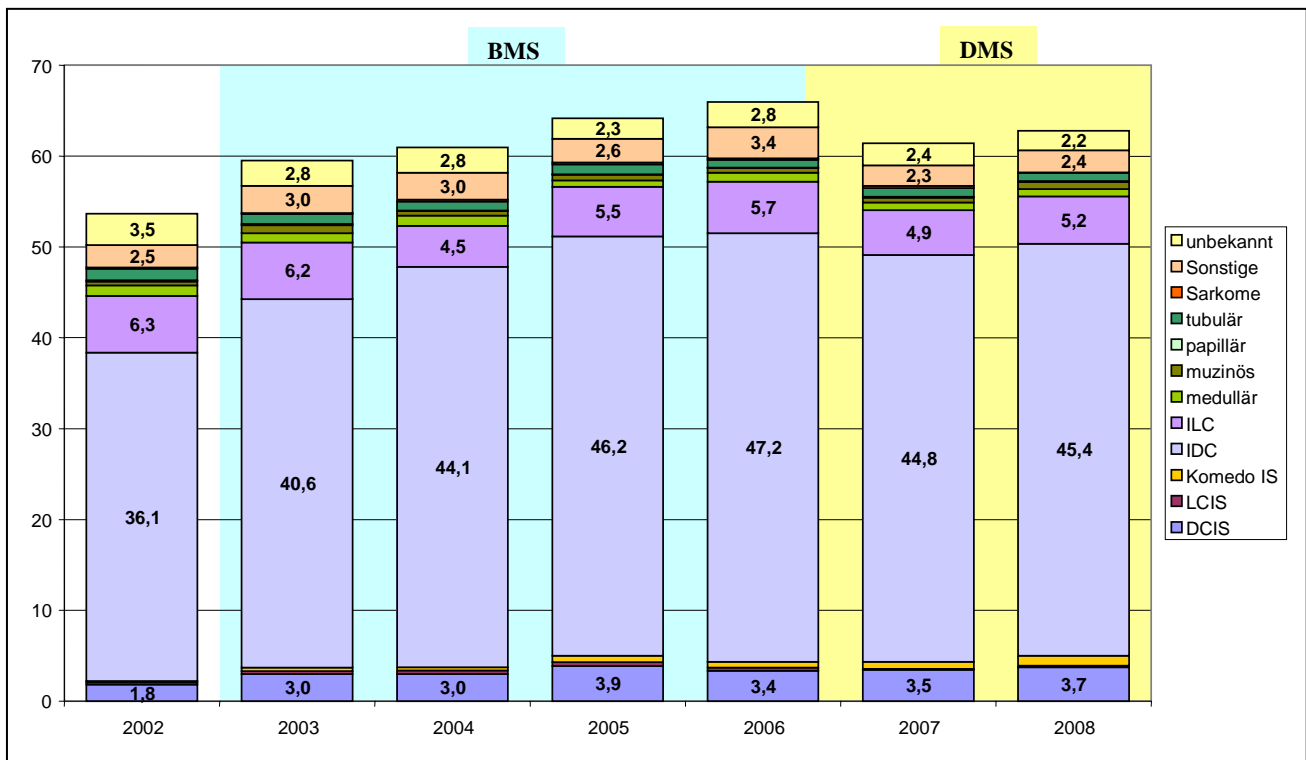


Abbildung 43: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der verschiedenen Tumorarten im Jahresvergleich für die Altersgruppe der 15 bis 49-jährigen Frauen

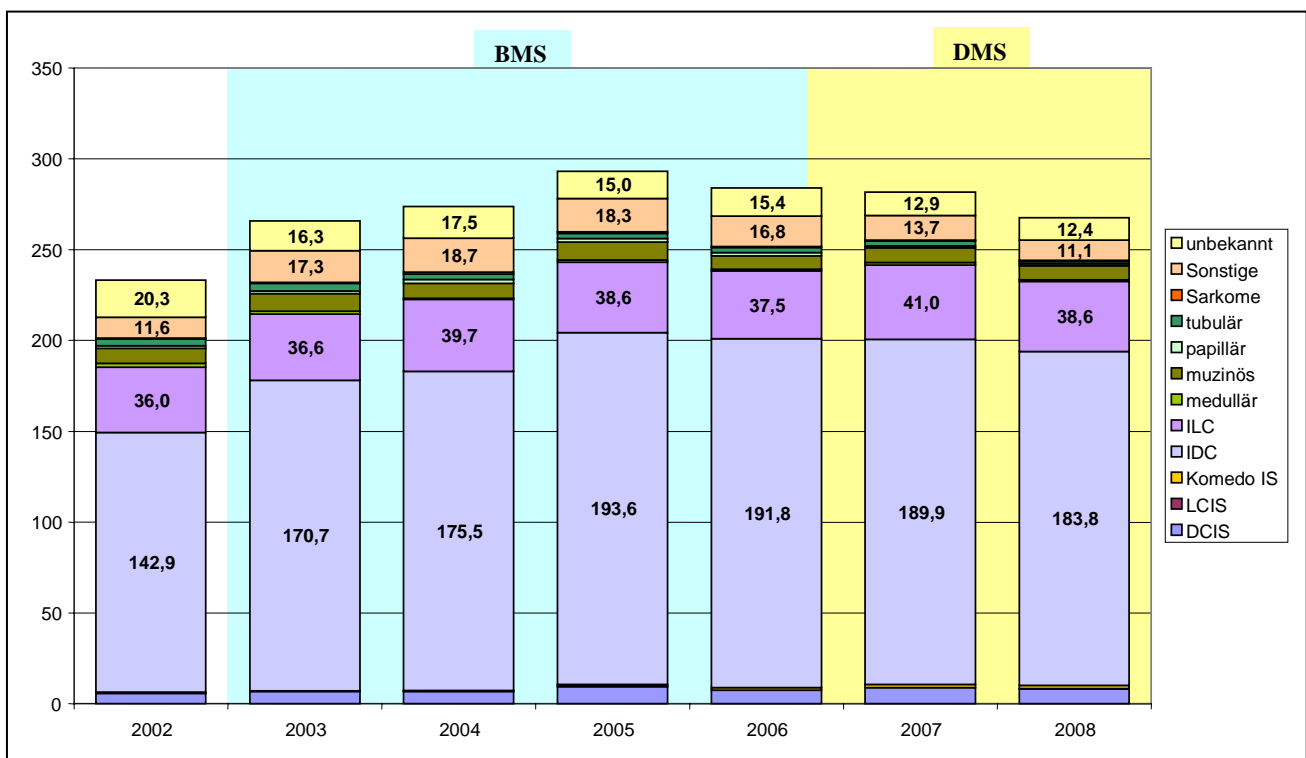


Abbildung 44: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der verschiedenen Tumorarten im Jahresvergleich für die Altersgruppe der über 69-jährigen Frauen

3.3.4.1. Duktale Karzinome

Das duktale Karzinom (incl. DCIS) ist mit ca. 68% (siehe *Abb. 12*) der weitaus häufigste Tumortyp bei Brustkrebspatientinnen. Demnach sind die Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf diesen Typ und somit seine Trends besonders interessant. In *Abbildung 45* ist die Entwicklung der Inzidenzraten in der Screening-Population dargestellt. Zu erkennen ist, dass die Inzidenz der in situ Karzinome von 2002 bis 2008 um beinahe das Dreifache ansteigt. Beim nächstgrößeren Stadium steigt die Inzidenz auch noch um fast das Doppelte an. Bei den T2-Tumoren dagegen ist zunächst ein Wachstum der Inzidenz bis zum Jahr 2005 um ca. 12 Fälle (pro 100.000) abzulesen und danach schon ein erster Abfall ersichtlic. Bei den fortgeschrittensten Tumoren T3+T4 ist allerdings noch kein eindeutiger Trend erkennbar. Insgesamt scheint es aber so, als hätte das Mammographie-Screening schon einige positive Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz bewirkt.

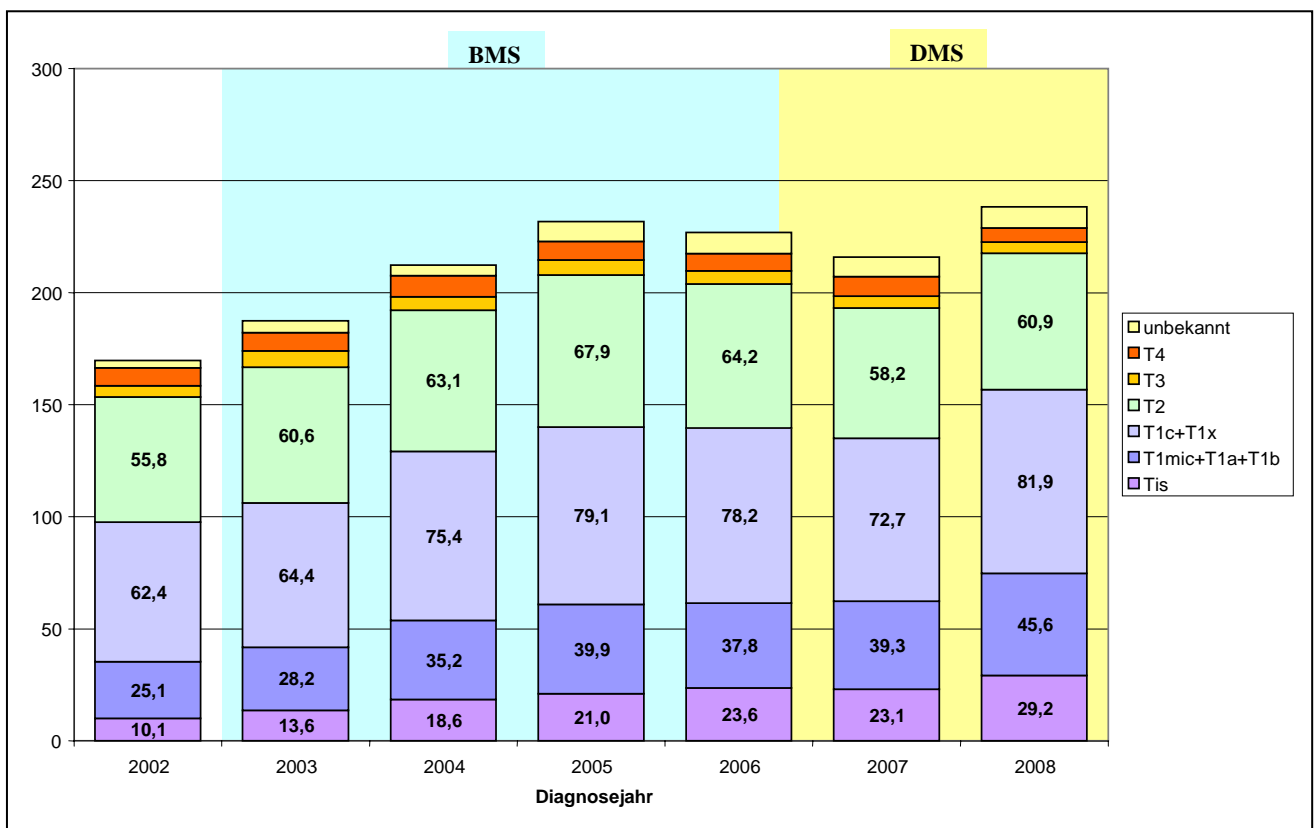


Abbildung 45: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der T-Kategorien von duktalem Karzinom NOS als Trend für die Screening-Population

Nun stellt sich aber die Frage, ob auch in den Altersgruppen oberhalb und unterhalb der Zielbevölkerung Trends erkennbar sind. Dazu findet zunächst ein Altersgruppenvergleich für die prognostisch günstigen Tumoren und danach für die fortgeschrittenen Tumoren statt (siehe *Abb. 46+47*). Bei den Tumoren bis 10 mm ist zu beobachten, dass die Inzidenz in der Zielbevölkerung langfristig sehr stark ansteigt, und zwar von 35 Fällen (pro 100.000) auf 75 Fälle, also um mehr als das Doppelte. Die kurze Stagnation in den Jahren 2005 bis 2007 liegt vermutlich am Übergang vom bayerischen zum bundesweiten Mammographie-Screening. Im Vergleich dazu ist in den anderen beiden Altersgruppen zunächst ein kleiner Anstieg und dann eine Stagnation festzustellen. Es scheint also so, als ob die Zunahme der Inzidenz dieser noch kleinen Tumoren tatsächlich auf das Screening

zurückgeführt werden kann und keine anderen Ursachen hat, die sich dann auch in anderen Altersgruppen bemerkbar machen würden.

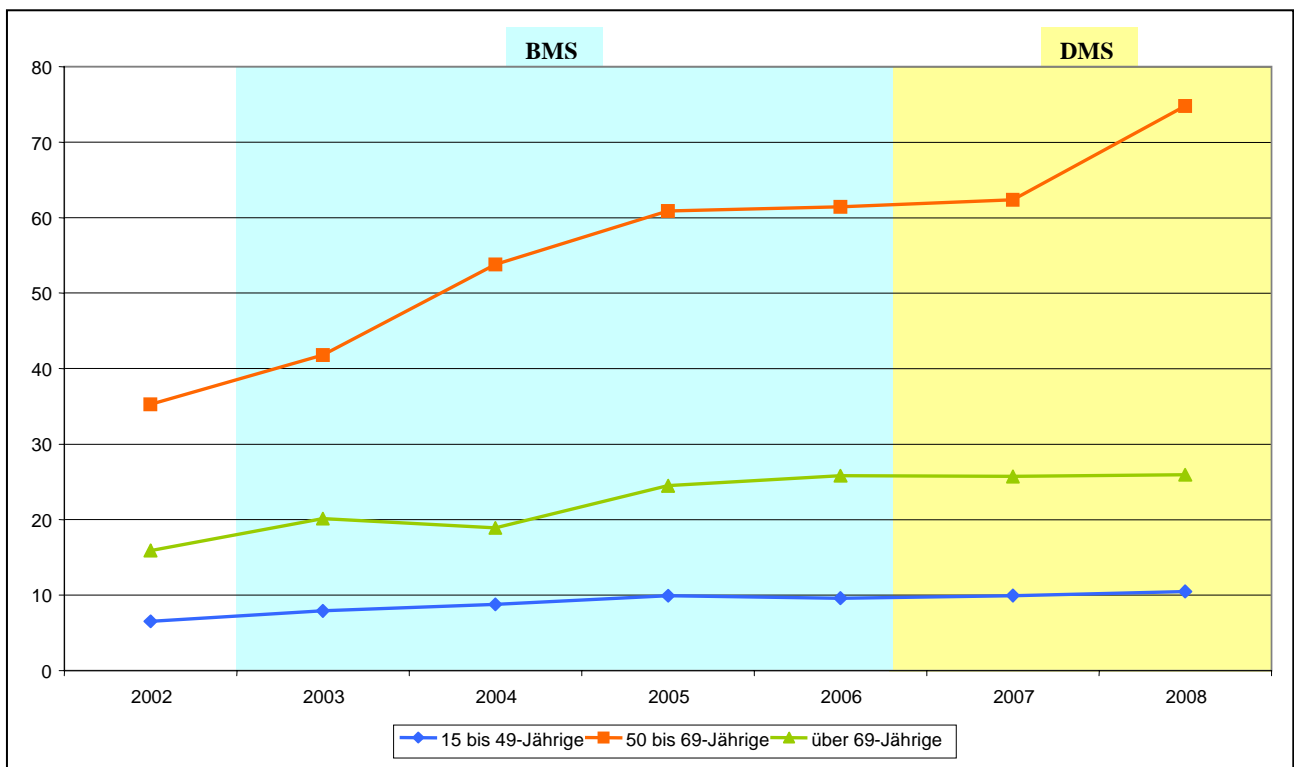


Abbildung 46: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm von duktalem Karzinomen NOS als Trend in verschiedenen Altersgruppen

Aus *Abbildung 47* ist ersichtlich, dass die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) in der Screening-Population zunächst stetig bis zum Jahr 2005 ansteigt und danach wieder stetig abfällt. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz in der Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen und der über 69-Jährigen relativ stabil. Der starke Anstieg vom Jahr 2002 ins Jahr 2003 bei der ältesten Gruppe liegt vermutlich am Anstieg der Vollzähligkeit, der sich in dieser Altersgruppe besonders stark auswirkt.

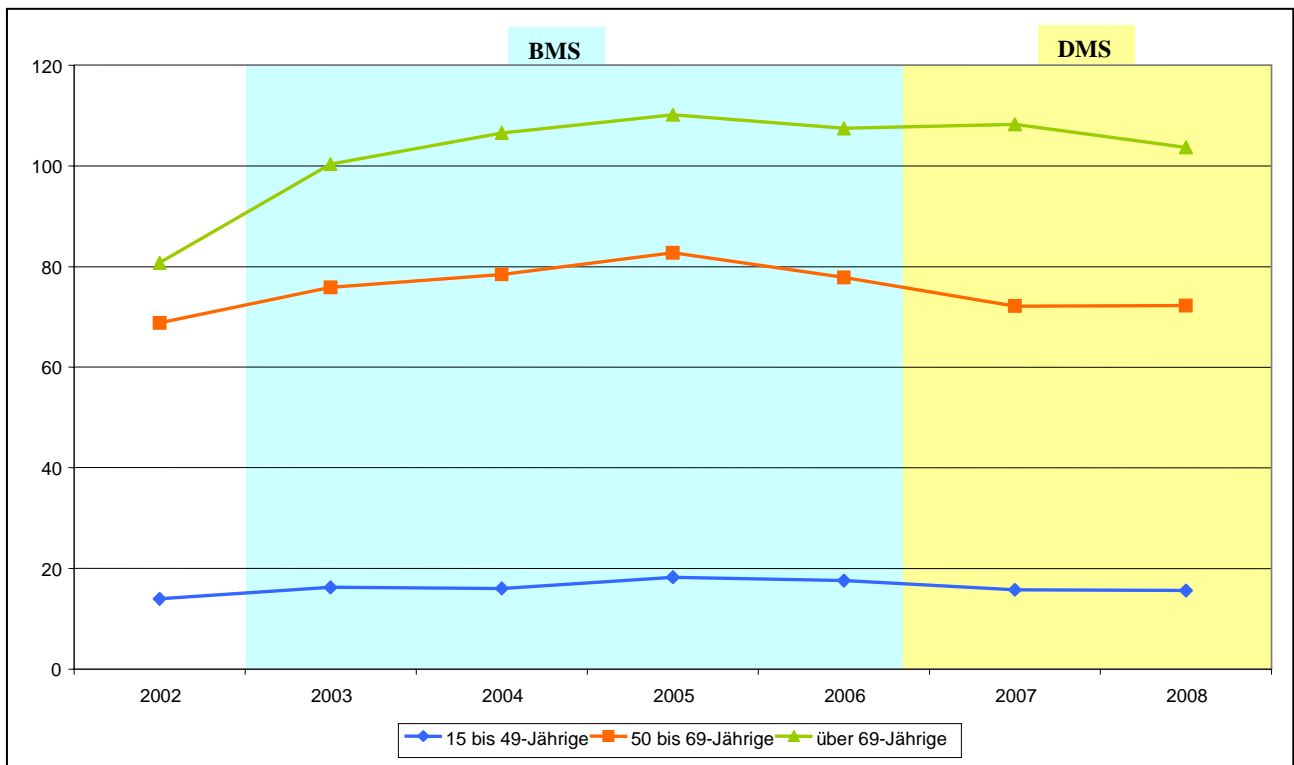


Abbildung 47: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) von duk-talen Karzinomen NOS als Trend in verschiedenen Altersgruppen

Auch fortgeschrittenere Tumoren werden also in den ersten Screeningrunden häufig diag-nostiziert. Aber da durch das Screening die Tumoren in einem immer früheren Stadium entdeckt werden (siehe *Abb. 46*), können immer weniger Tumoren ein fortgeschrittenes Stadium erreichen. Deshalb sollte die Inzidenz irgendwann auch wieder sinken, was seit 2005 der Fall ist.

Insgesamt lässt sich aus obigen Grafiken schließen, dass die duk-talen Karzinome of-fenbar gut durch eine Mammographie entdeckt werden können und somit das Mammo-graphie-Screening nicht nur positive Auswirkungen auf diesen Tumortyp hat, sondern so-gar schon ein Ziel des Screenings erreicht wurde, nämlich der Abfall der Inzidenz der fort-geschrittenen Tumoren.

Komedokarzinome in situ

Die Komedokarzinome in situ sind eine spezifische Gruppe der duk-talen Karzinome in situ und werden deshalb hier getrennt betrachtet. Betrachtet man *Abbildung 48*, so ist auch bei dieser spezifischen Gruppe ein langfristig sehr starker Anstieg der Inzidenz in der Scree-ning-Population zu sehen, und zwar von fast 0 Fällen (pro 100.000) auf 6 Fälle. Der Rück-gang in der Inzidenzrate ist wahrscheinlich auf den Übergang vom bayerischen zum bun-desweiten Mammographie-Screening zurückzuführen, was mit einem Rückgang der Teil-nahmerate verbunden war. Bei den anderen beiden Altersgruppen ist zwar auch ein An-stieg der Inzidenz festzustellen, der aber deutlich geringer ausfällt als in der Zielbevölke-rung.

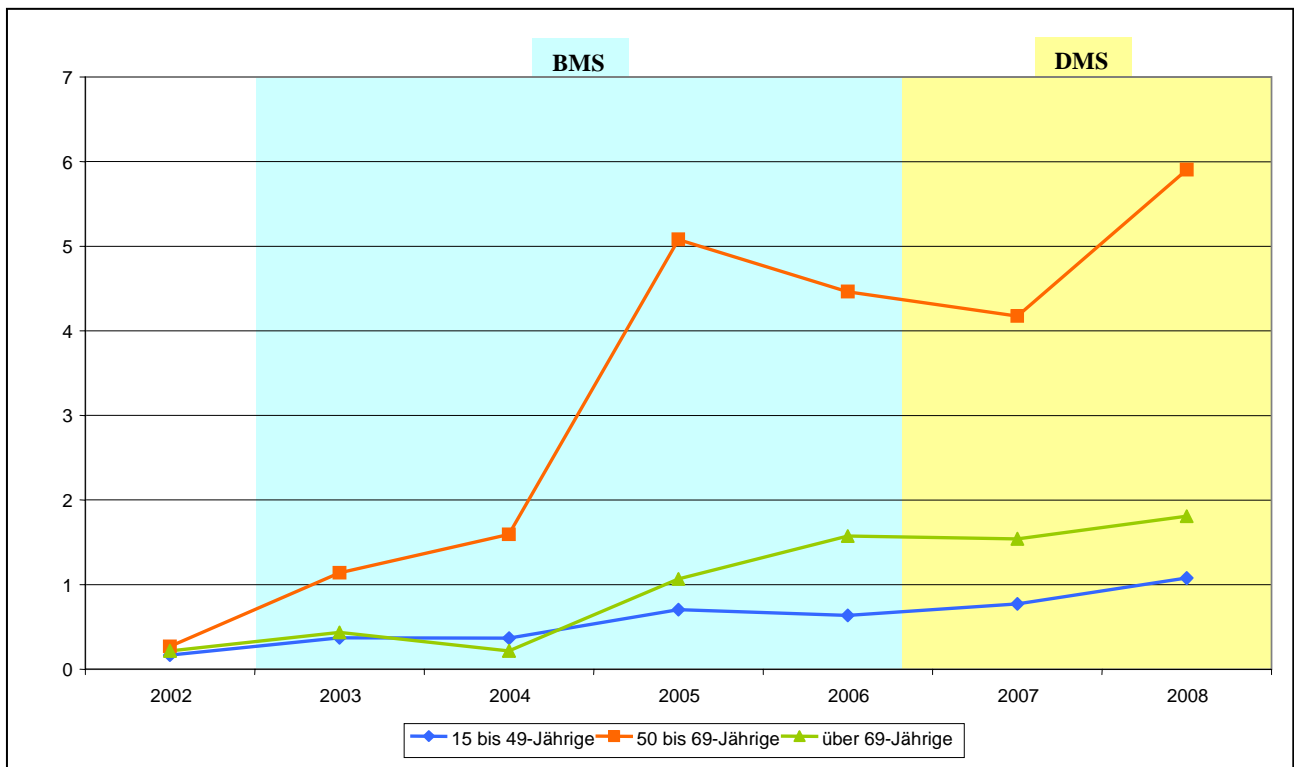


Abbildung 48: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Komedokarzinome in situ als Trend in verschiedenen Altersgruppen

3.3.4.2. Lobuläre Karzinome

Der zweithäufigste Tumortyp ist das lobuläre Karzinom, was ca. 15% (incl. LCIS) aller Brustkrebstypen darstellt. Betrachtet man in *Abbildung 49* die Inzidenzraten dieser Karzinome in der Screening-Population, so erhält man ein völlig anderes Bild als bei den dukta- len Karzinomen. Denn hier ist für jede T-Kategorie eine Stagnation der Inzidenz mit minimalen Schwankungen zu beobachten, und nicht nur für die in situ Karzinome, die ja ohnehin schon schwer zu entdecken sind. Auf die T-Kategorienverteilung der lobulären Karzinome hat das Mammographie-Screening also keinerlei Auswirkungen. Welche Gründe dies haben kann, wird in Abschnitt 4.1 diskutiert.

Betrachtet man die Inzidenzraten der Tumoren bis 10 mm in den anderen beiden Altersgruppen (siehe *Abb. 50*), so ist auch hier kein eindeutiger Trend erkennbar, vielmehr sind einige Schwankungen zu verzeichnen.



Abbildung 49: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der T-Kategorien von lobulären Karzinomen NOS als Trend für die Screening-Population

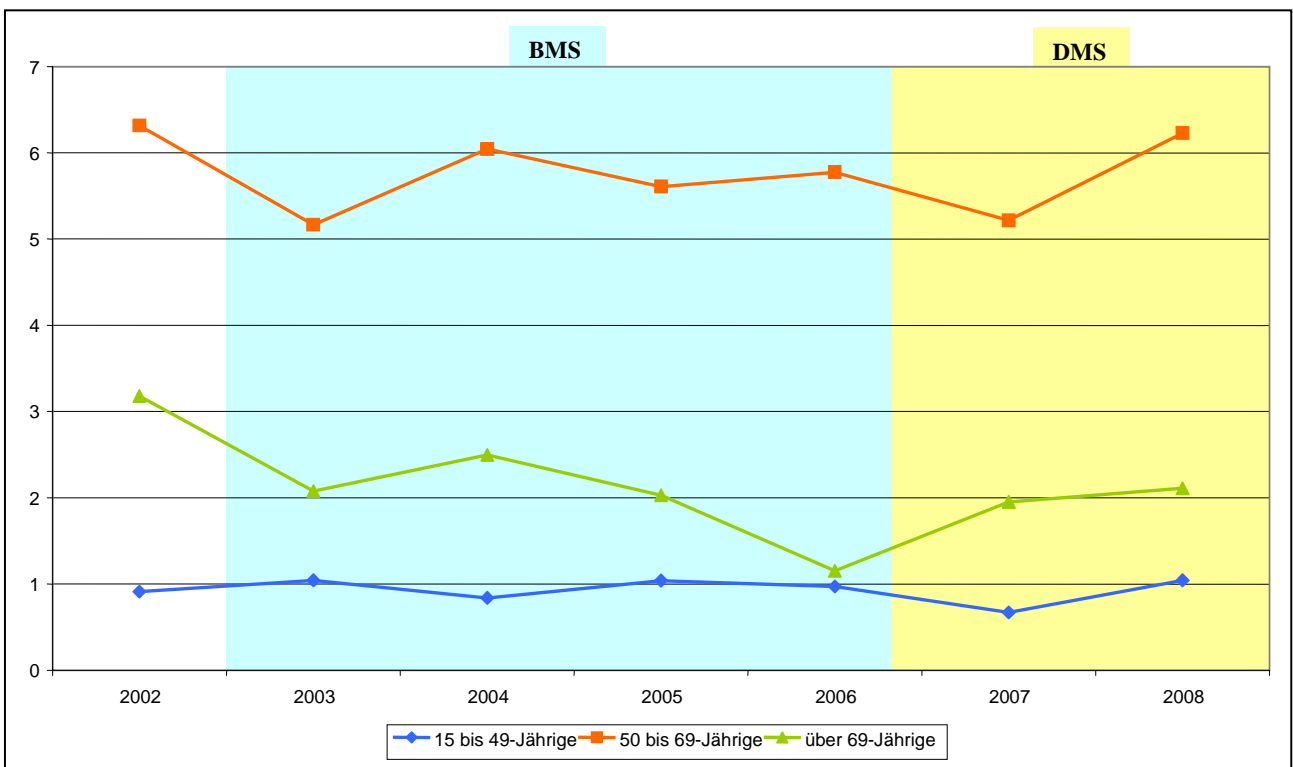


Abbildung 50: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm von lobulären Karzinomen NOS als Trend in verschiedenen Altersgruppen

Bei den fortgeschrittenen Tumoren in *Abbildung 51* stagniert die Inzidenz der 15 bis 49-Jährigen zwar auch, aber in der Screening-Population ist ein leichter Abfall und bei den über 69-Jährigen ein leichter Anstieg der Inzidenz zu erkennen. Ob dies aber nur auf Zufälligkeiten beruht oder ob es dafür tatsächlich stichhaltige Argumente gibt, ist nicht geklärt.

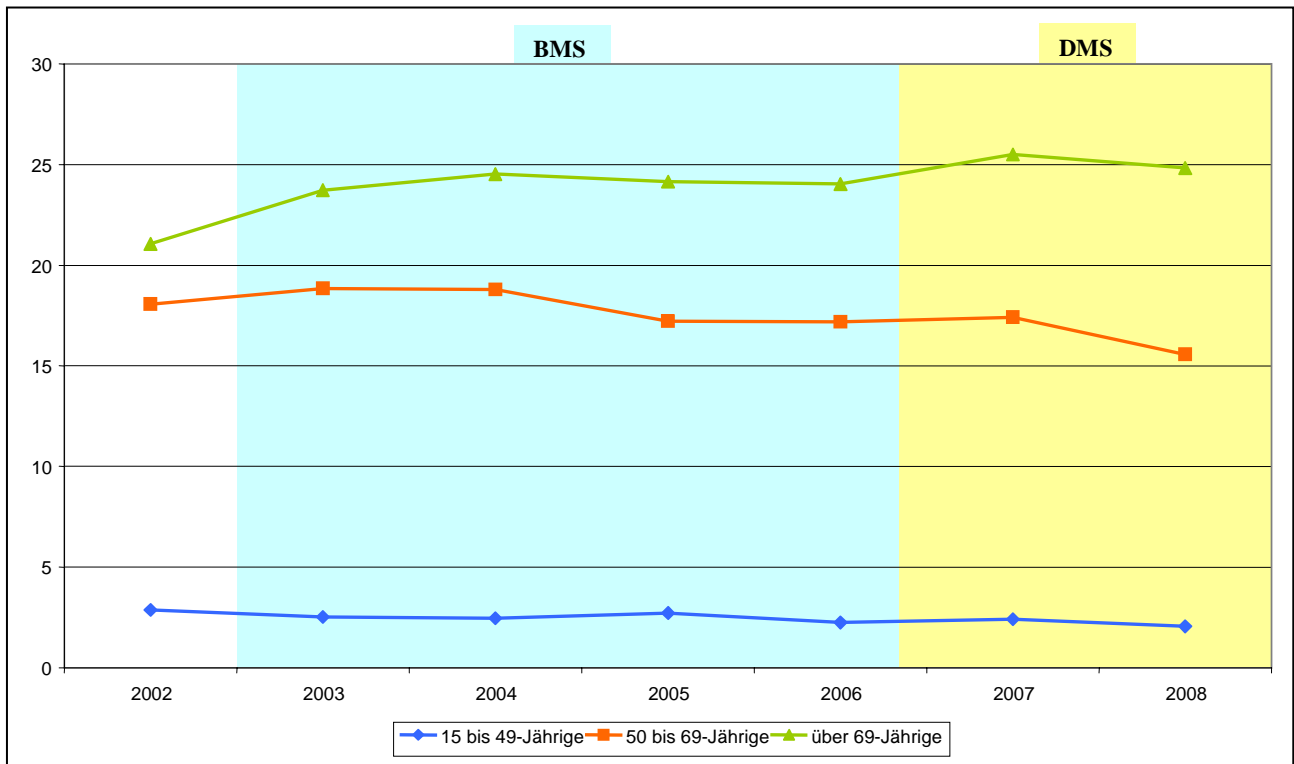


Abbildung 51: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) von lobulären Karzinomen NOS als Trend in verschiedenen Altersgruppen

3.3.5. Korrelationen zwischen der Teilnehmerate und den Stadienverschiebungen

Stadienverschiebungen können durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden. Eine Korrelation zwischen der Teilnehmerate am Screening und der Inzidenz verschiedener TNM-Kategorien hilft bei der Beurteilung, ob die Veränderungen tatsächlich durch das Mammographiescreening begründet werden können.

Zunächst wird dabei auf die Korrelation bezogen auf alle Brustkrebstypen und danach bezogen auf die beiden häufigsten Tumortypen eingegangen. Da das Screening in Bayern erst im Jahr 2003 eingeführt wurde und somit die Teilnehmerate im Jahr 2002 bei 0% lag, ist unser Beobachtungszeitraum im Folgenden der Zeitraum 2003 bis 2008. Da es sich bei den Werten innerhalb einer Screening-Einheit nicht um unabhängige Beobachtungen handelt, wurden mit Hilfe einer multiplen linearen Regression Varianztabellen erzeugt, aus denen die Korrelationskoeffizienten abgeleitet wurden [Bland, 1995]. Für die grafische Darstellung der Beziehung Teilnehmerate und Inzidenz wurde anschließend in Abhängigkeit der Screening-Einheit ein Streudiagramm erstellt, um mögliche Trends innerhalb einzelner Screening-Einheiten aufdecken zu können.

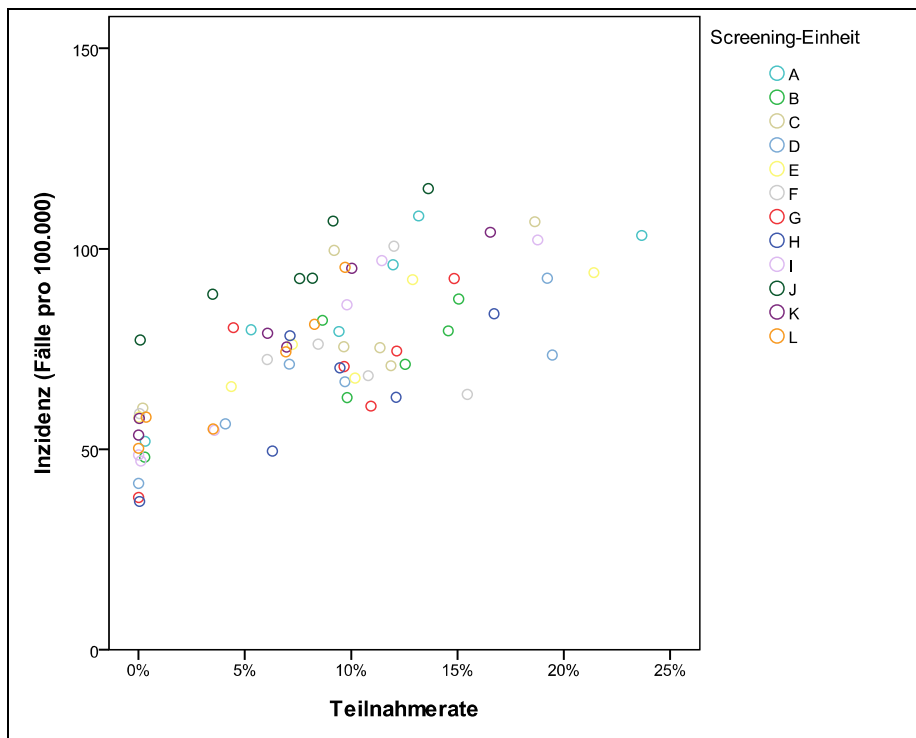


Abbildung 52: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm (Tis+T1mic+T1a+T1b) in Abhängigkeit der Teilnahmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: 0.82, p-Wert < 0.001).

In *Abbildung 52* ist nun zu sehen, dass die Inzidenz der Tumoren bis 10 mm tatsächlich mit steigender Teilnahmerate wächst. Je mehr Frauen also am Screening teilnehmen, umso häufiger werden Tumoren in einem frühen Stadium entdeckt. Dies unterstreicht auch der signifikante positive Korrelationskoeffizient von 0.82 ($p < 0.001$). Bei den fortgeschrittenen Tumoren (>20mm) dagegen lag der Korrelationskoeffizient nur bei -0.24 bei einem p-Wert von 0.06 (*Abb. 53*). Hinsichtlich eines Signifikanzniveaus von 0.05 konnte somit keine lineare Abhängigkeit zwischen Teilnahmerate und Inzidenz festgestellt werden. Auch wenn man die Beziehung getrennt nach Screening-Einheit betrachtet, kann keinerlei Gesetzmäßigkeit beobachtet werden.

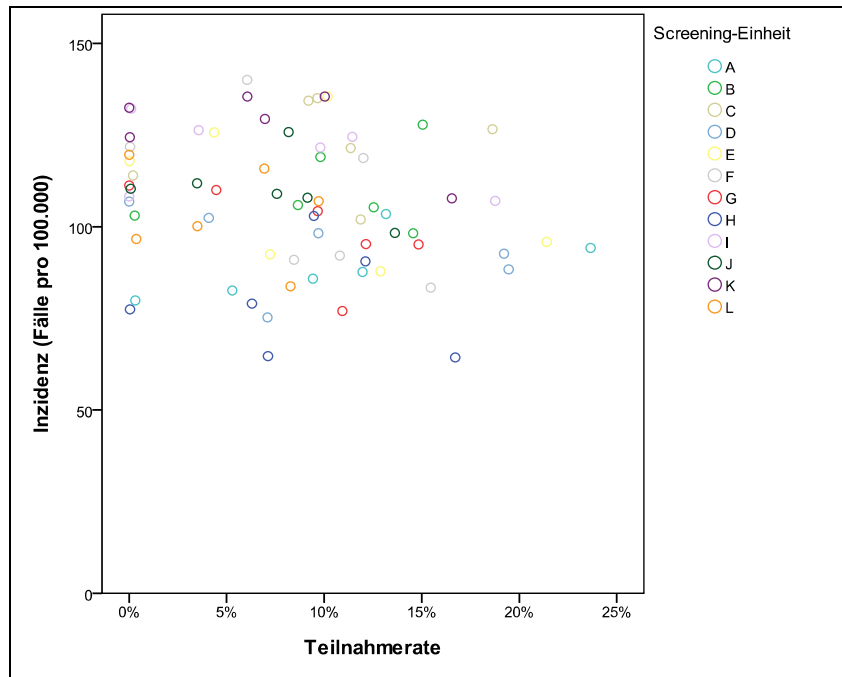


Abbildung 53: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) in Abhängigkeit der Teilnahmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: -0.24, p-Wert=0.06).

3.3.5.1. Duktale Karzinome

Bei den duktalem Karzinomen lässt sich eine positive Korrelation zwischen der Teilnahmerate und der Inzidenz der Tumoren bis 10 mm feststellen (siehe *Abb. 54*), wobei der Korrelationskoeffizient 0.84 beträgt und auf dem Niveau von 0.01 signifikant ist.

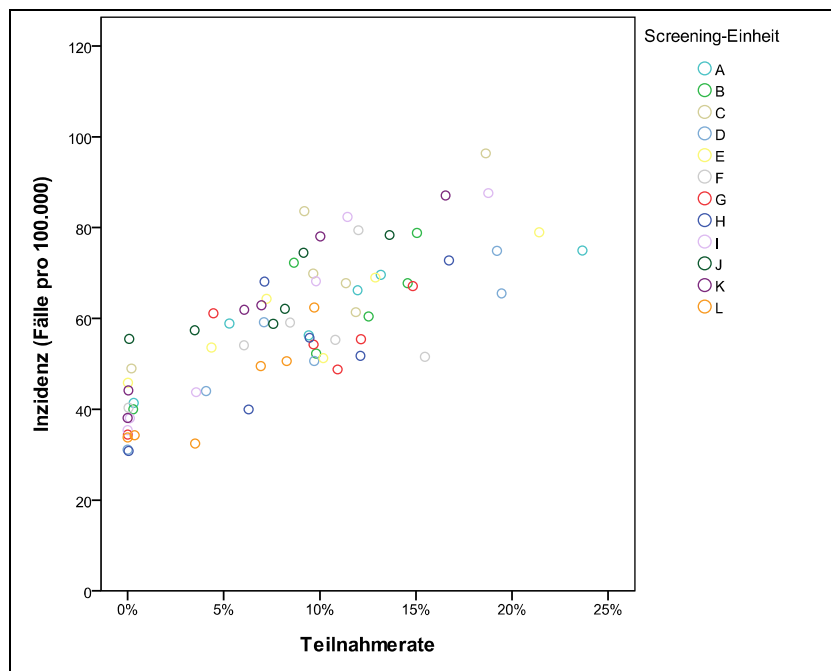


Abbildung 54: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm (Tis+T1mic+T1a+T1b) in Abhängigkeit der Teilnahmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: 0.84, p-Wert < 0.001).

Bei den fortgeschrittenen Tumoren der dukalen Karzinome kann mit einem Korrelationskoeffizient von -0.03 und einem zugehörigen p-Wert von 0.84 kein linearer Zusammenhang zwischen Teilnehmerate und Inzidenz nachgewiesen werden (Abb. 55). Auch grafisch findet sich kein Hinweis auf eine Korrelation.

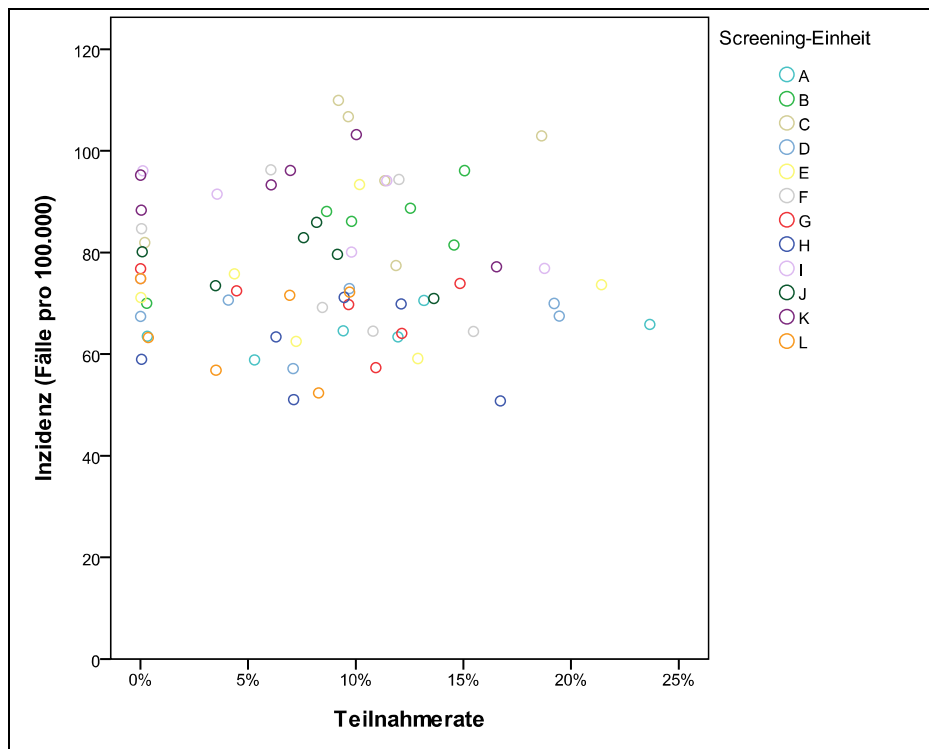
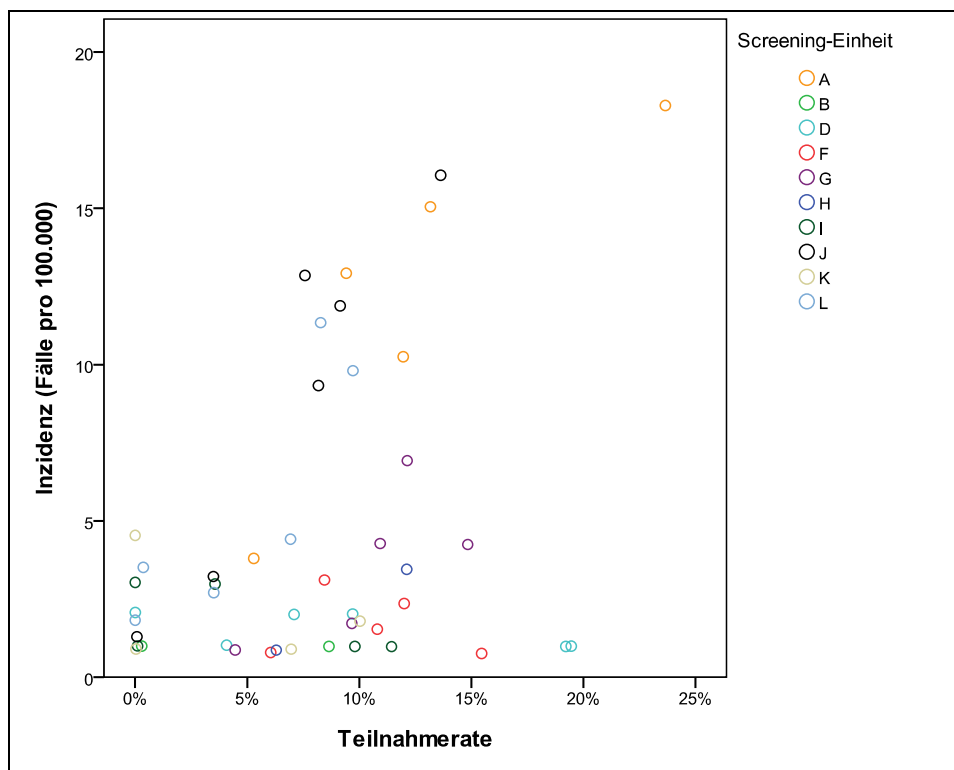


Abbildung 55: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) in Abhängigkeit der Teilnehmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: -0.03 , p-Wert = 0.84).

3.3.5.2. Komedokarzinome in situ

Bei den Komedokarzinomen in situ – einer spezifischen Gruppe der DCIS – konnte eine positive und signifikante Korrelation ($r = 0.49$, p-Wert = 0.002) also eine lineare Abhängigkeit zwischen Teilnehmerate und Inzidenz festgestellt werden (Abb. 56). Dabei lassen sich große Unterschiede zwischen den einzelnen Screening-Einheiten hinsichtlich der Inzidenz erkennen. Während die Inzidenz in den meisten Einheiten unterhalb von 5 Fällen pro 100.000 Frauen verbleibt, erreicht sie in den Screening-Einheiten A, J, L das drei- bis vierfache davon, wobei die Linearität der betrachteten Beziehung sehr schön zum Ausdruck kommt. Allerdings wird diese Linearität nicht in jeder Einheit beobachtet, denn in Screening-Einheit F beispielsweise kann kein Trend entdeckt werden. Des Weiteren fällt auf, dass in dieser Abbildung nicht jede Screening-Einheit vertreten ist, das heißt in Einheit C und E wurden innerhalb des beobachteten Zeitraumes keine Komedokarzinome in situ registriert.



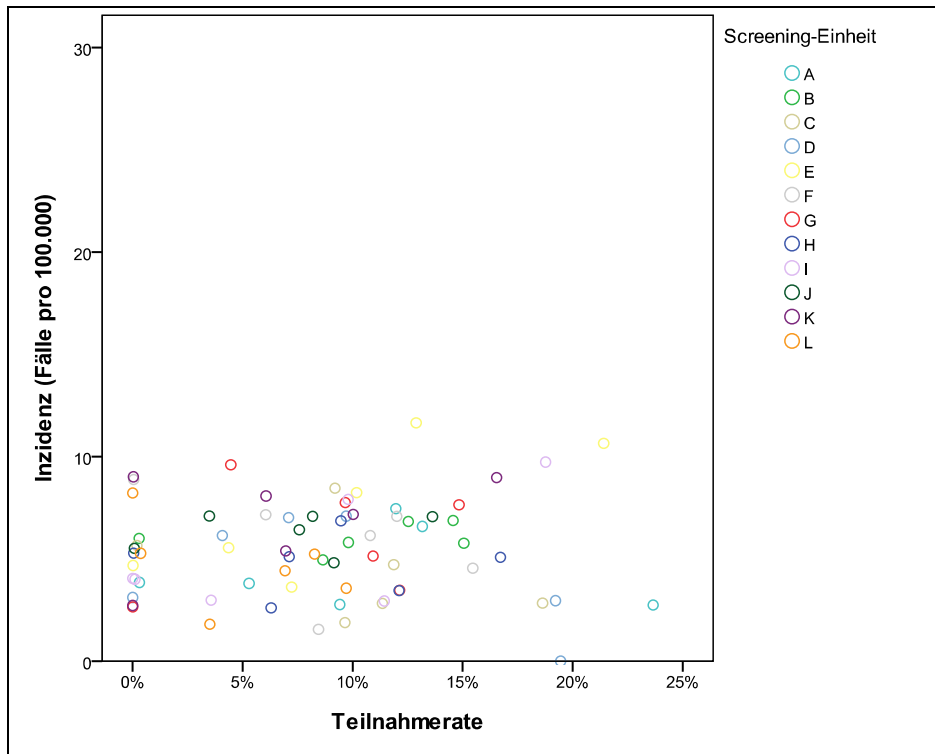


Abbildung 57: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der Tumoren bis 10 mm (Tis+T1mic+T1a+T1b) in Abhängigkeit der Teilnahmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: 0.06, p-Wert: 0.44).

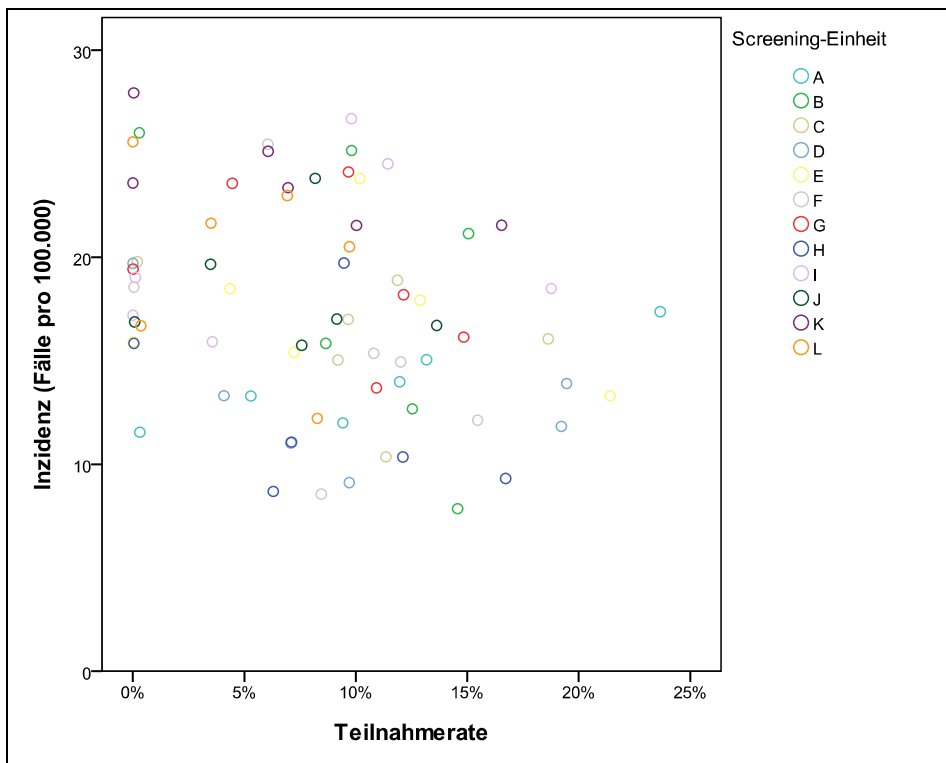


Abbildung 58: Inzidenz (Fälle pro 100.000) der fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) in Abhängigkeit der Teilnahmerate und der Screening-Einheit (Korrelationskoeffizient: -0.23, p-Wert: 0.07).

3.3.6. Trend der Mortalitätsraten in verschiedenen Altersgruppen

Das Ziel des Mammographie-Screening-Programms besteht darin, die Mortalität von Brustkrebs nachhaltig zu senken. Allerdings benötigt man eine Beobachtungszeit von über zehn Jahren, um einen Rückgang der Mortalitätsrate auf Grund des Screenings nachweisen zu können. Da das Mammographie-Screening in Bayern erst 2003 eingeführt wurde, konnten im Rahmen dieses Projekts Auswirkungen des Screenings auf die Mortalitätsrate nicht beurteilt werden. Trotzdem soll die aktuelle Entwicklung der Mortalitätsraten in den drei großen Altersgruppen hier dargestellt werden. Um einen möglichen Trend beobachten zu können, der schon vor Einführung des Mammographie-Screening-Programms begonnen hat, zeigt *Abbildung 59* die Veränderungen der amtlichen Mortalitätsraten für Brustkrebs innerhalb des Zeitraumes 1998 bis 2008 an. Die Mortalitätsangaben basieren dabei auf der Todesursachenstatistik des Bayerischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung. Der Verlauf der Mortalitätsraten in der jüngsten Altersgruppe zeigt kaum Veränderungen. Die Mortalität in der Zielbevölkerung des Screenings erlebt ihren ersten Abfall schon im Jahr 2001 und fällt dann langfristig gesehen immer weiter ab. Die Sterblichkeit an Brustkrebs in der Bevölkerung der über 69-jährigen Frauen unterliegt anfangs einigen Schwankungen, sinkt aber ab dem Diagnosejahr 2002 kontinuierlich. Da die Senkung der Mortalität in der Screening-Population schon im Jahr 2001 - also vor Einführung des Mammographie-Screenings - begann, kann sie nicht ausschließlich auf das Screening zurückgeführt werden. Zudem ging aus Abschnitt 3.3.3.2. hervor, dass die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren in der Screening-Population bis zum Diagnosejahr 2005 kontinuierlich ansteigt und erst danach zu fallen beginnt. Eine Senkung der Mortalitätsrate auf Grund des Screenings dürfte also erst nach dem Jahr 2005 festzustellen sein. Somit muss die Reduktion der Sterblichkeit andere Ursachen haben wie z.B. verbesserte Therapiemöglichkeiten, zumal ja auch bei den über 69-Jährigen ein Rückgang der Mortalität mit einer zeitlichen Verschiebung von einem Jahr zu beobachten ist. Zu beachten ist auch, dass die Mortalitätsrate von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden kann, die nur schwer zu trennen sind. Dadurch könnte der beabsichtigte Effekt des Mammographie-Screening-Programms auf die Mortalitätsrate schwerer nachzuweisen sein.

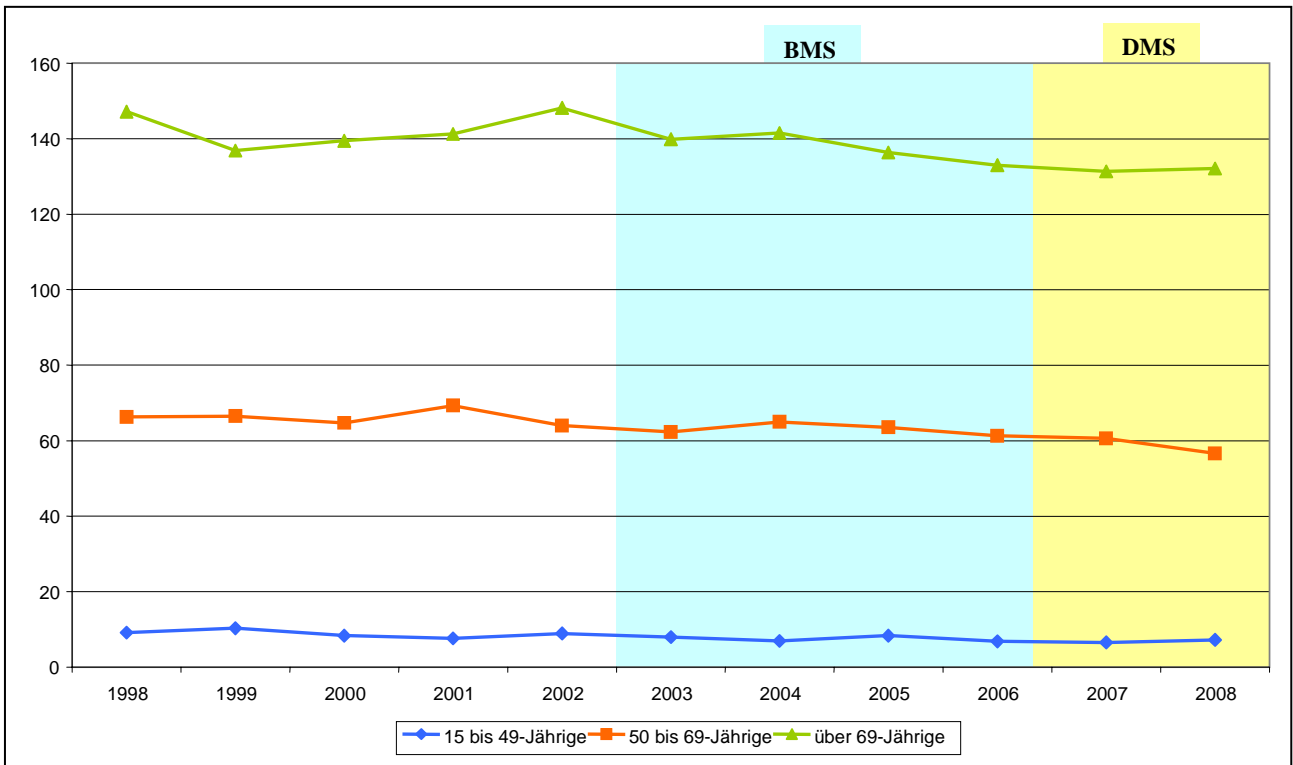


Abbildung 59: Trend der amtlichen Mortalitätsrate (europastandardisiert) von Brustkrebs (C50) bei Frauen in verschiedenen Altersgruppen (Fälle pro 100.000)

3.3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den T-Kategorien

In Tabelle 3 werden alle beobachteten Trends hinsichtlich der T-Kategorien zusammengefasst und auf Signifikanz geprüft. Dabei wurden für den Beobachtungszeitraum 2003-2008 – also vom Beginn des Screenings bis zum Ende der Studie – die Inzidenz-Differenzen jeweils für verschiedene Altersgruppen, für prognostisch günstige und fortgeschrittene Tumoren und für die häufigsten histologischen Typen bestimmt. Daraufhin wurden mit Hilfe der Wald-Methode [Liu,2006] die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Da bei den fortgeschrittenen Tumoren zunächst ein Anstieg der Inzidenz bis 2005 und danach ein Abfall zu sehen war, wurden zusätzlich für diese Tumoren die Inzidenz-Differenzen für den Zeitraum 2005-2008 berechnet. In der letzten Spalte wurden zusätzlich die Ergebnisse zur Korrelationsanalyse zusammengefasst.

Tabelle 3: Inzidenz-Differenz (pro 100.000 Frauen) und Korrelationskoeffizient für verschiedene Histologiegruppen und T-Kategorien

Alle Brustkrebstypen	Altersgruppe	Inzidenz-Differenz* 2003-2008 [95%-KI]	Inzidenz-Differenz* 2005-2008 [95%-KI]	r (p-Wert) 2003-2008
Tumoren < 10 mm	15-49	+3,8 [2 ; 5,5]	--	--
	50-69	+40,7 [34,5 ; 46,9]	--	+0,82 (<0,001)
	über 69	+4,5 [-0,5 ; 9,6]	--	--
Tumoren > 20mm	15-49	-1,8 [-4,1 ; 0,5]	-3,1 [-5,4 ; -0,7]	--
	50-69	-11,5 [-18,8 ; -4,3]	-16,8 [-24,1 ; -9,5]	-0,24 (0,06)
	über 69	-0,3 [-11,1 ; 10,6]	-10,2 [-21,1 ; 0,8]	--
Duktale Karzinome				
Tumoren < 10 mm	15-49	+2,6 [1 ; 4,1]	--	--
	50-69	+33 [27,6 ; 38,4]	--	+0,84 (<0,001)
	über 69	+5,8 [1,5 ; 10,1]	--	--
Komedokarzinome in situ	15-49	+0,7 [0,3 ; 1,1]	--	--
	50-69	+4,8 [3,4 ; 6,1]	--	+0,49 (0,002)
	über 69	+1,4 [0,4 ; 2,3]	--	--
Tumoren > 20mm	15-49	-0,6 [-2,6 ; 1,4]	-2,7 [-4,7 ; -0,6]	--
	50-69	-3,6 [-9,8 ; 2,5]	-10,5 [-16,8 ; -4,3]	-0,03 (0,84)
	über 69	+3,3 [-5,8 ; 12,3]	-6,5 [-15,7 ; 2,7]	--
Lobuläre Karzinome				
Tumoren < 10 mm	15-49	+0,001 [-0,5 ; 0,5]	--	--
	50-69	+1,1 [-0,6 ; 2,8]	--	+0,06 (0,44)
	über 69	+0,03 [-1,3 ; 1,3]	--	--
Tumoren > 20mm	15-49	-0,5 [-1,2 ; 0,3]	-0,7 [-1,4 ; 0,1]	--
	50-69	-3,3 [-6,2 ; -0,3]	-1,6 [-4,5 ; 1,2]	-0,23 (0,07)
	über 69	+1,1 [-3,3 ; 5,5]	+0,7 [-3,7 ; 5,1]	--

* (pro 100.000 Frauen)

KI = Konfidenzintervall

r = Korrelationskoeffizient zur Beziehung Teilnehmerate und Inzidenzrate

Fettdruck: signifikant

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass hinsichtlich der Zielbevölkerung und der kleinen Tumoren der beobachtete Anstieg der Inzidenz bei den dukталen Karzinomen, den Komedokarzinomen in situ und bei Betrachtung aller Brustkrebstypen eindeutig signifikant ist. Der beobachtete Abstieg bei den fortgeschrittenen Tumoren (aller Tumortypen und der dukталen Karzinome) ist für den Zeitraum 2005-2008 ebenfalls eindeutig signifikant. Hinsichtlich der lobulären Karzinome erhält man bei Betrachtung des Gesamtzeitraumes 2003-2008 einen signifikanten Abstieg der Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren der Zielbevölkerung, wobei jedoch die obere Grenze des Konfidenzintervalls sehr nahe bei 0 liegt. Alle anderen Ergebnisse zu den lobulären Karzinomen sind nicht signifikant.

3.4. Bevölkerungsbezogene Auswirkungen auf die Therapie

Im Folgenden werden die bevölkerungsbezogenen Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Therapie des Mammakarzinoms beschrieben.

Da für die Interpretation von Anteilen im zeitlichen Verlauf der Trend der zugrunde liegenden Fallzahlen von Bedeutung ist, sind diese in *Abbildung 60* für die drei Altersgruppen dargestellt.

In allen drei Altersgruppen ist eine steigende Tendenz bei den absoluten Erkrankungszahlen zu verzeichnen. Die Größenordnung dieser Zunahme ist jedoch in den Untergruppen sehr unterschiedlich. Während bei den bis 49-Jährigen von 2000 bis 2008 bei 571 zusätzlichen Patientinnen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, erhielten mit etwa 1219 mehr Fällen doppelt so viele Frauen ab 70 Jahren diese Diagnose. Der stärkste absolute Fallzahlanstieg ist allerdings bei den 50-69-Jährigen und damit der Screeningpopulation mit insgesamt 2012 zusätzlichen Patientinnen zu verzeichnen. Als Ursachen für diese Zunahme ist neben dem demographische Wandel und der Einführung des Mammographie-Screenings insbesondere der Anstieg vor allem durch die zunehmend vollständige Krebsregistrierung bedingt (vgl. *Kapitel 2.1* und *Abbildung 1*).

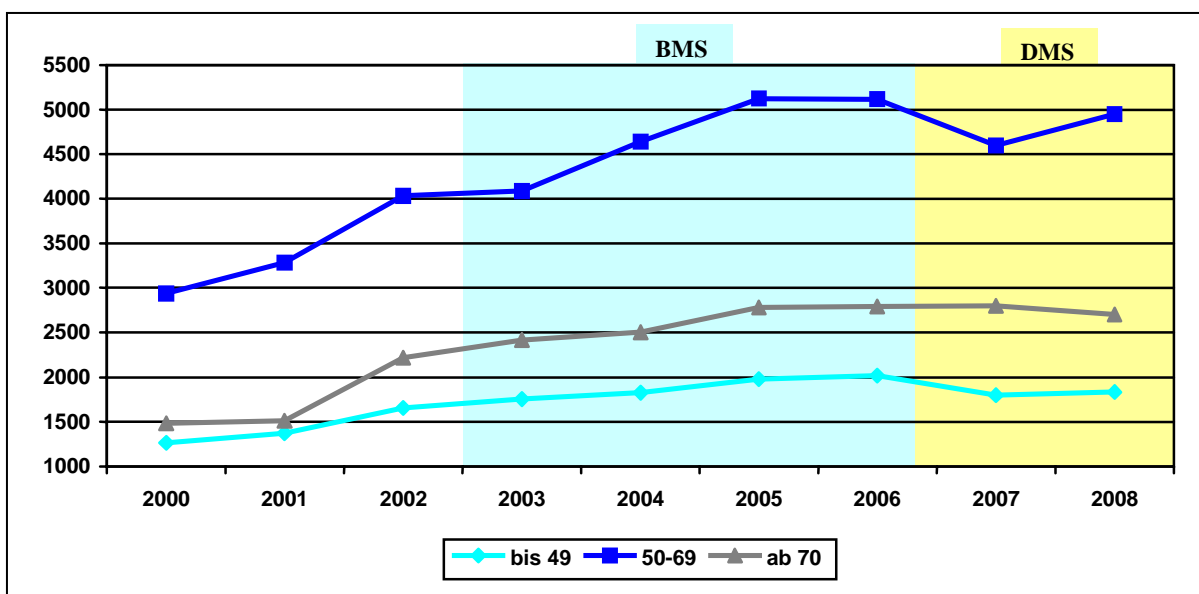


Abbildung 60: Trend der Fallzahlen in den verschiedenen Altersgruppen

3.4.1. Trends therapierelevanter Prognosefaktoren in verschiedenen Altersgruppen

Die Verteilungen von Alter, TNM und Grading im zeitlichen Verlauf wurden bereits ausführlich in Kapitel 3.3 beschrieben. Bevor die Trends der Therapie des Mammakarzinoms dargestellt werden, werden daher zunächst noch Multiplizität, Hormonrezeptorstatus und die Prognosefaktoren kombiniert in den Risikogruppen nach St. Gallen zusätzlich im zeitlichen Verlauf und differenziert nach den drei Altersgruppen betrachtet, da diese die Wahl der Therapie entscheidend beeinflussen.

Multiplizität

Die Detektion mehrerer Tumorherde in einer Brust stellt in Abhängigkeit vom Abstand der Herde eine relative Kontraindikation zum brusterhaltenden Vorgehen dar. Deshalb ist die Multiplizität ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung für oder gegen die brusterhaltende Therapie.

Abbildung 61 zeigt den Trend für multiple Tumoren differenziert nach den drei Altersgruppen. Lediglich bei den jüngeren Patientinnen ist zwischen 2003 und 2006 ein etwas stärkerer Zuwachs von 3,6% zu verzeichnen, der aber statistisch nicht signifikant ist (95%-KI [-2,3; 9,4]). In den beiden folgenden Jahren geht der Anteil allerdings fast wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Auch bei den beiden anderen Altersgruppen lassen sich im betrachteten Zeitraum keine signifikanten Veränderungen nachweisen, so dass man letztlich für alle drei Altersgruppen von einem konstant gebliebenen Anteil multipler Tumoren sprechen kann. Da vor jeder Therapie des Mammakarzinoms eine Mammographie durchgeführt wird, ist allerdings auch kein ausgeprägter Trend hinsichtlich des Anteils multipler Tumoren aufgrund des Mammographie-Screenings zu erwarten, wenn die Häufigkeit nicht oder nur gering von der Tumorgroße des Primärtumors abhängt.

Da für die Variable Multiplizität nur die Positiv-Information dokumentiert wird, gelten alle Tumoren ohne Eintragung als nicht multipel und es gibt somit auch keine fehlenden Werte.

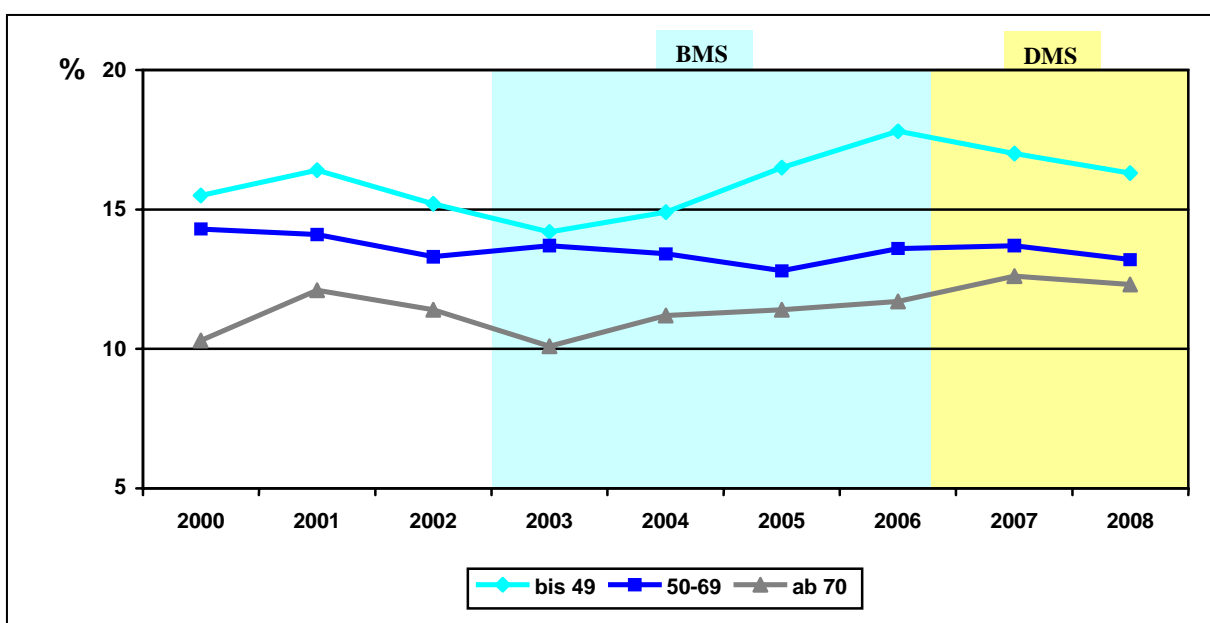


Abbildung 61: Trend des Anteils multipler Tumoren in den verschiedenen Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=126/300; 50-69 J.: N=419/653; ab 70 J.: N=152/331)

Hormonrezeptorstatus

Die Wahl einer systemischen Therapie wird in hohem Maße vom Hormonrezeptorstatus bestimmt, der sich aus Östrogen- und Progesteronrezeptor zusammensetzt.

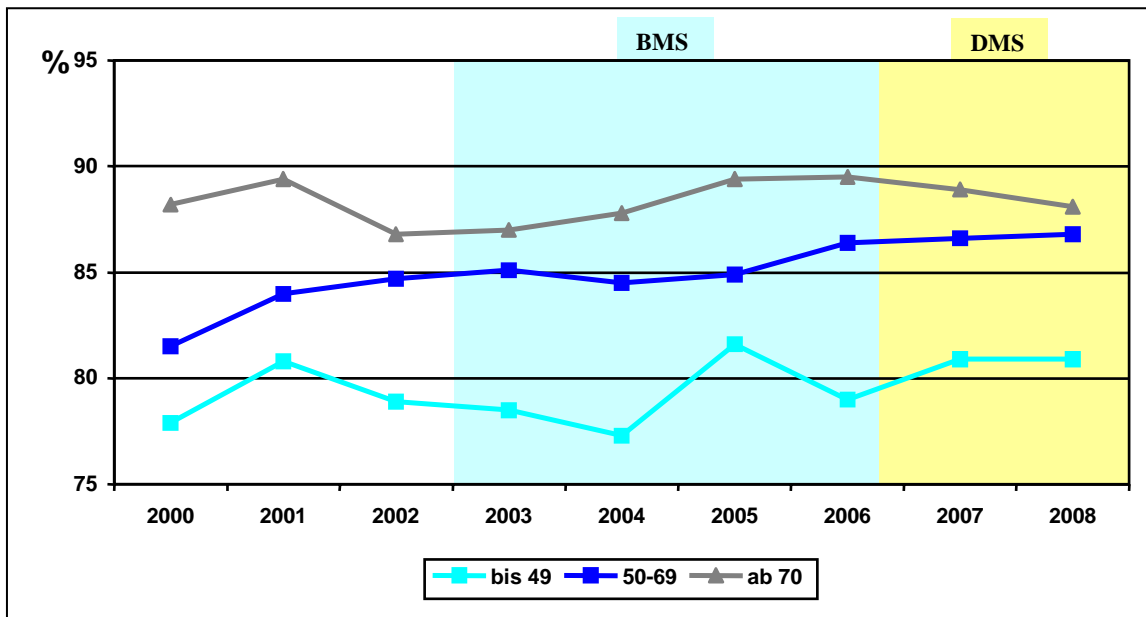


Abbildung 62: Trend des Anteils Hormonrezeptor positiver Tumoren in den verschiedenen Altersgruppen (entsprechende Fallzahlen im Jahr 2000/2008: bis 49 J.: N=180/1262; 50-69 J.: N=1594/3637; ab 70 J.: N=825/1987)

In *Abbildung 62* ist der zeitliche Trend für rezeptorpositive Tumoren dargestellt. Bei den jüngeren Patientinnen lassen die Daten der bayerischen Krebsregister keinen konstanten Trend erkennen, der 3,1 prozentige Anstieg zwischen den Jahren 2000 und 2008 ist bei einem 95%-Konfidenzintervall von [-0,8; 7,0] auch statistisch nicht signifikant. Das Gleiche gilt für die Altersgruppe der ab 70-Jährigen, deren Raten über den gesamten betrachteten Zeitraum hinweg stabil blieben. In der Screeningpopulation ist hingegen ein geringer, aber stetiger und statistisch signifikanter Anstieg des Anteils rezeptorpositiver Tumoren erkennbar, insgesamt um 5,3% [3,1; 7,5].

Der Anteil der fehlenden Werte verringerte sich im betreffenden Zeitraum stark (von ca. 35% auf ca. 15%).

Risikogruppen

Die Einteilung der Patientinnen in die Risikogruppen laut dem St.Gallen-Konsensus erleichtert die Entscheidung bei der Wahl einer systemischen Therapie bei Mammakarzinompatientinnen. Da bei Niedrigrisikopatientinnen am ehesten auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann [Goldhirsch 2007], ist in *Abbildung 63* der zeitliche Trend für diese Untergruppe, anteilig an allen Patientinnen mit einem invasiven Karzinom in der adjuvanten Situation, eingezeichnet.

Bei den bis 49-Jährigen stieg die Rate insgesamt um 3,5% an, bei einem 95%-Konfidenzintervall von [-6,3; 13,2]. Auch der Trend der ab 70-Jährigen zeigt keine statistisch bedeutsamen Veränderungen. Lediglich in der Screening-Population lässt sich ein knapp signifikanter Anstieg von insgesamt 6,2% [0,3; 12,1] nachweisen.

Der Anteil fehlender Werte liegt insgesamt bei etwa 3%, die drei Risikogruppen low risk, intermediate risk und high risk ergeben zusammen 100%.

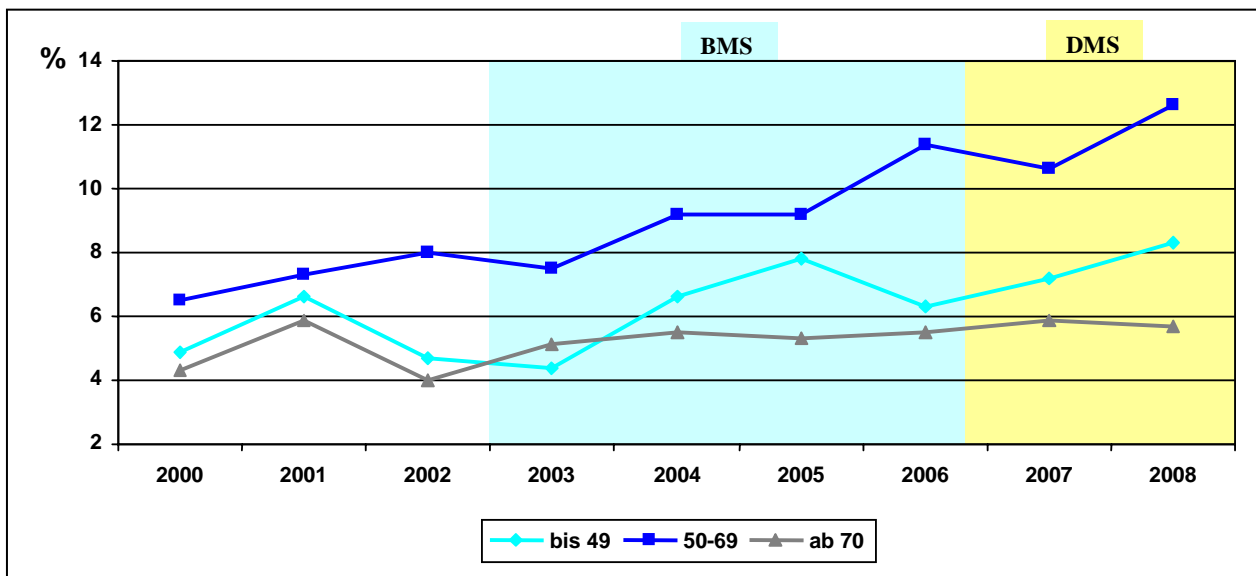


Abbildung 63: Trend der Low-Risk-Gruppe nach St. Gallen 2007 in den verschiedenen Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=29/87; 50-69 J.: N=96/391; ab 70 J.: N=25/90)

3.4.2. Trends lokoregionärer Therapien in verschiedenen Altersgruppen

Die moderne lokoregionäre Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet die lokale Operation an der Mamma, die chirurgische Therapie der regionären axillären Lymphknoten sowie die lokale (in seltenen Fällen auch regionäre) Strahlentherapie.

Operation des Primärtumors

Zur lokalen operativen Therapie des Mammakarzinoms zählen die brusterhaltende Operation und modifiziert radikale Mastektomie, also die vollständige Amputation der Brust.

In *Abbildung 64* sind die Raten für die Brusterhaltende Therapie (BET), anteilig an allen operierten Patientinnen mit bekannter Operationsmethode (N=69.658), aufgetragen. Erkennbar ist eine Zunahme der BET in allen drei Altersgruppen, die auch statistisch signifikant ist: Bei den bis 49-Jährigen beträgt der Anstieg insgesamt 8,8% [4,5; 13,1], bei den ab 70-Jährigen 11,2% [6,2; 16,1]. Der stärkste und nahezu lineare Anstieg ist allerdings mit 13,0% [10,3; 15,7] bei der Screening-Population zu verzeichnen.

Die relativen Häufigkeiten für BET und Mastektomie ergeben zusammen 100%.

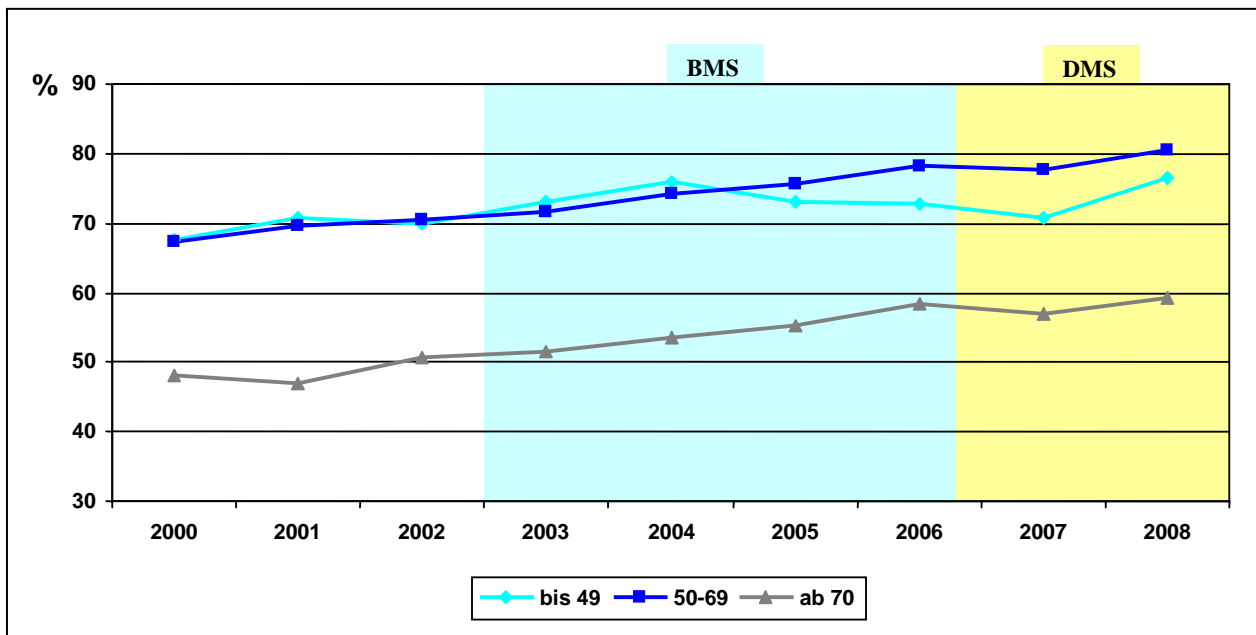


Abbildung 64: Trend der Brusterhaltenden Therapie in den verschiedenen Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=670/1174; 50-69 J.: N=1565/3391; ab 70 J.: N=556/1267)

Therapie der regionären Lymphknoten

Da der Lymphknotenstatus einen der wichtigsten Prognosefaktoren darstellt, galt bis vor wenigen Jahren die Dissektion von mindestens 10 axillären Lymphknoten bei allen invasiven Karzinomen als Goldstandard. Die Entwicklung der neuen, minimal-invasiven Technik der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) erlaubt es heute, den Lymphknotenstatus mit einem Eingriff zu bestimmen, der mit einer wesentlich geringeren postoperativen Morbidität einhergeht. Eine axilläre Lymphadenektomie (LAD) erfolgt dann in der Regel nur bei pathologisch nachgewiesenem Befall des oder der Sentinellymphknoten oder wenn bereits klinische Anzeichen für einen positiven Lymphknotenstatus in der Axilla vorliegen.

Wie aus *Abbildung 65* hervorgeht, in der die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten der regionären Lymphknotenoperation für das Gesamtkollektiv dargestellt sind, zeigen die Daten diese Entwicklung recht deutlich: Während die Lymphadenektomien ab 2002 sehr stark zurückgingen, erfolgte die regionäre Kontrolle immer häufiger mittels der SLNE.

Dass aber offenbar auch die Einführung des Mammographie-Screenings ab 2003 und des damit verbundenen Stadienshifts zugunsten kleinerer Tumoren und weniger befallenen axillären Lymphknoten die regionäre Therapie des Mammakarzinoms beeinflusst, wird durch einen Vergleich der Trends der Lymphadenektomie in den verschiedenen Altersgruppen deutlich: Während der Anteil dieser Operationstechnik bei den jüngeren Patientinnen um 39,6% [-44,3; -34,9] sank und bei den ab 70-Jährigen um 26,7% [-31,2; -22,2], wurden bei der Screening-Population zwischen 2000 und 2008 insgesamt 52% [-54,9; -48,9] weniger Axilladissektionen durchgeführt (vgl. *Abbildung 66*). Wie an den 95%-Konfidenzintervallen erkennbar, sind die Veränderungen in allen drei Altersgruppen statistisch signifikant.

Der Anteil fehlender Werte beträgt in allen Altersgruppen ca. 30% und bleibt über den betrachteten Zeitraum relativ konstant.

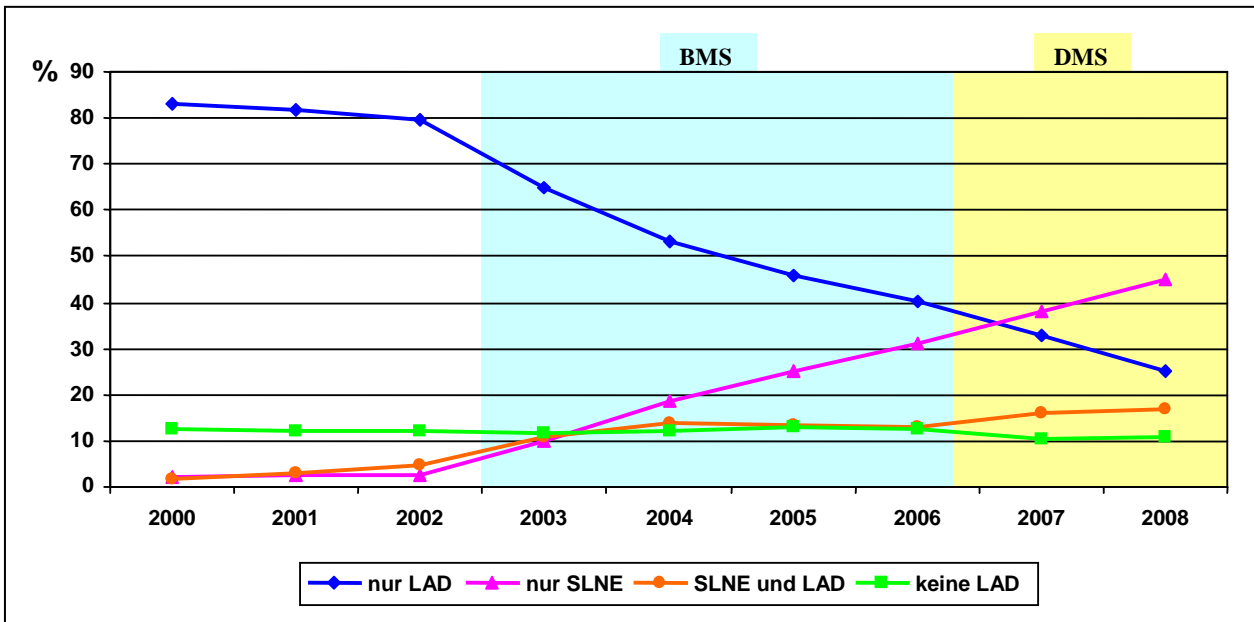


Abbildung 65: Trend der Therapie der regionären Lymphknoten (alle Altersgruppen)

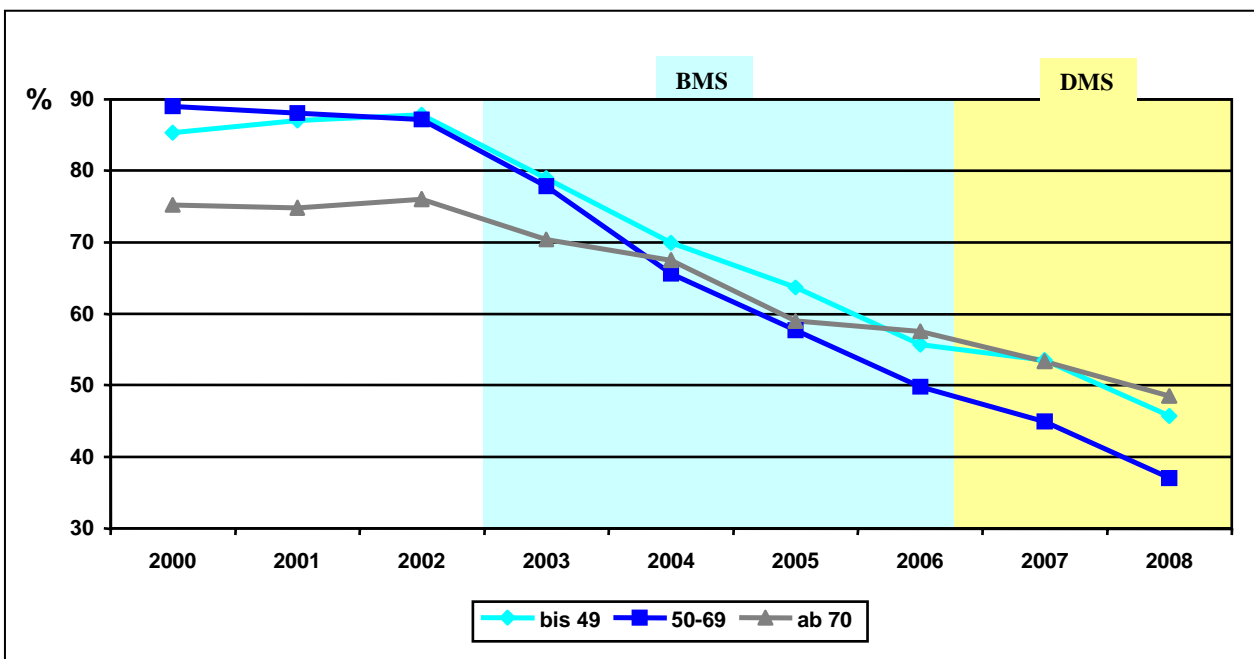


Abbildung 66: Trend der Lymphadenektomie nach Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=774/597; 50-69 J.: N=1894/1293; ab 70 J.: N=769/893)

Strahlentherapie

Wie aus *Abbildung 67* hervorgeht, zeigen die relativen Häufigkeiten für die durchgeführte Strahlentherapie in allen drei Altersgruppen einen ähnlichen Trend. Während aber der Anstieg der Bestrahlungsrate in der jüngsten Altersgruppe um 3,4% [-0,9; 7,7] statistisch nicht signifikant ist, kann bei den 50-69-Jährigen ein signifikanter Anstieg um 6,8% [4,0; 9,6] nachgewiesen werden, bei den ab 70-Jährigen sogar um 9,1% [4,1; 14,0]. Insgesamt werden aber ältere Patientinnen deutlich seltener bestrahlt als unter 70-Jährige, was überwiegend mit der höheren Ablationsrate aufgrund größerer Tumoren in dieser Altersgruppe zu erklären ist.

Wie bereits im Methodikteil erwähnt, handelt es sich hier - wie auch bei den folgenden systemischen Therapievariablen - um ein dichotomes Merkmal. In den Grafiken sind jeweils die Anteile für die Ausprägung 'Therapie ja' aufgetragen.

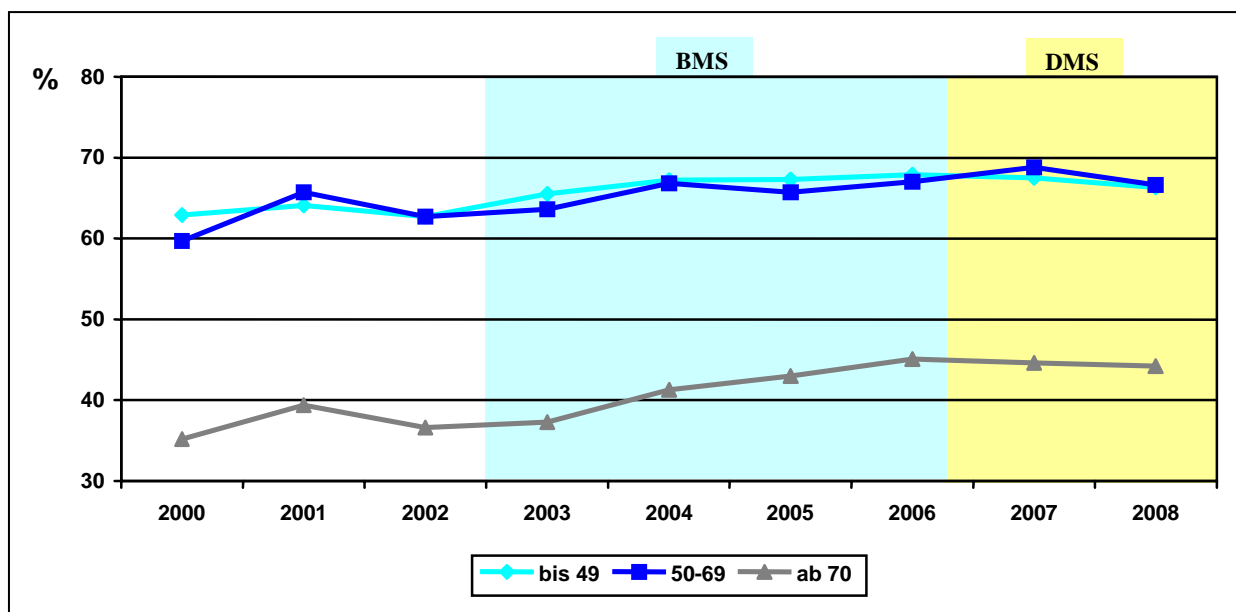


Abbildung 67: Trend der Radiotherapie nach Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=795/1216; 50-69 J.: N=1754/3293; ab 70 J.: N=521/1194)

3.4.3. Trends systemischer Therapien in verschiedenen Altersgruppen

Zu den systemischen Therapien zählen im Wesentlichen die endokrine Therapie, die Chemotherapie sowie die Targeted-Therapie. Da die Daten für letztere - wie bereits erwähnt - nicht für die Auswertung verfügbar waren, werden im Folgenden die alleinige endokrine Therapie, die alleinige Chemotherapie und die kombinierte Chemo-/endokrine Therapie analysiert.

Alleinige endokrine Therapie

Bezogen auf die Patientinnen-Kohorte, welche für die Empfehlungen nach St-Gallen für eine adjuvante Therapie überhaupt in Frage kommen („St. Gallen-Kohorte“, N=44.575) (vgl. *Kapitel 2.4.2*) erhielten insgesamt 74,3% der Patientinnen der Niedrigrisikogruppe, 47,2% der mittleren und nur 17,9% der Hochrisikogruppe eine alleinige endokrine Therapie.

Im zeitlichen Verlauf ist in allen drei Altersgruppen eine Zunahme der Rate der alleinigen endokrinen Therapie erkennbar (vgl. *Abbildung 68*). Bei den bis 49-Jährigen stieg der Anteil um insgesamt 13,2% [6,7; 19,8] und bei den 50-69-jährigen um 12,2% [8,4; 15,9], bei den ab 70-Jährigen ist die 4,6-prozentige Zunahme allerdings nur knapp signifikant [0,03; 9,1].

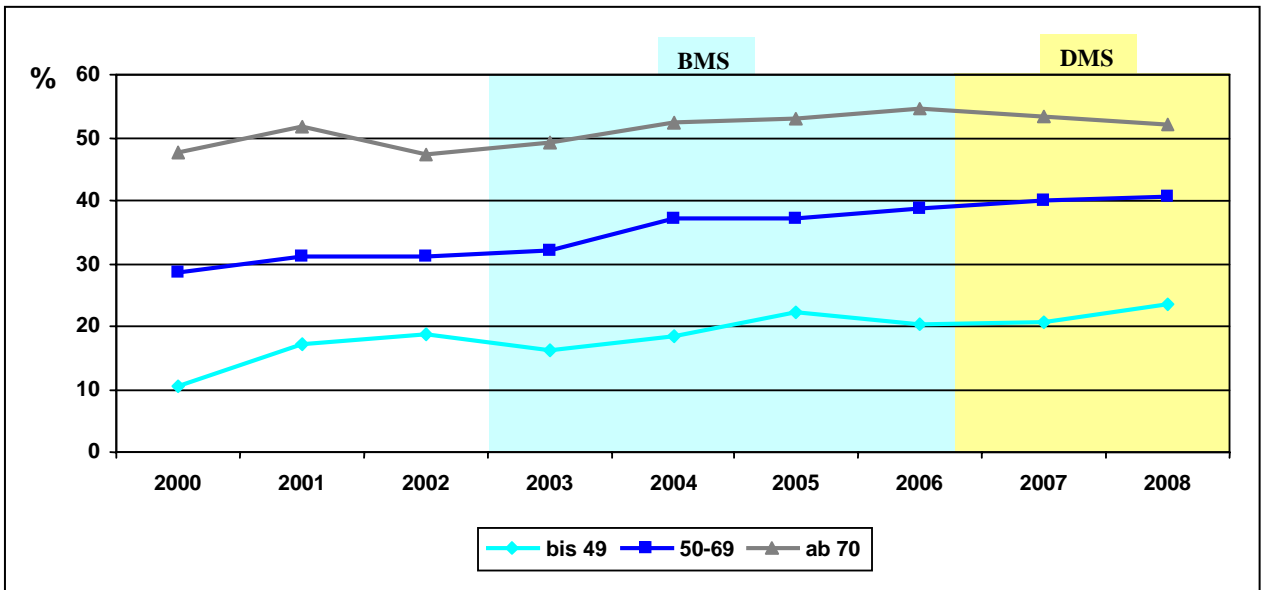


Abbildung 68: Trend der alleinigen endokrinen Therapie nach Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=131/433; 50-69 J.: N=838/1515; ab 70 J.: N=704/1406)

Alleinige Chemotherapie

Wie aus *Abbildung 69* hervorgeht, sanken hingegen die Raten der durchgeführten alleinigen Chemotherapie bei den bis 49-Jährigen und in der Screening-Population im betrachteten Zeitraum, während bei den ab 70-Jährigen kein Trend erkennbar ist. Der Gesamtrückgang zwischen 2000 und 2008 beträgt bei den jüngeren Patientinnen 11,8% [-17,8; -5,8] und bei den 50-69-Jährigen 7,3% [-11,4; -3,1] und ist damit jeweils statistisch signifikant. Der nur 0,6-prozentige Anstieg der Rate der älteren Patientinnen ist hingegen nicht bedeutsam, da das 95%-Konfidenzintervall die Null beinhaltet [-5,6; 6,8].

Bezogen auf die „St. Gallen-Kohorte“ erhielten insgesamt nur 1,3% der Niedrigrisikopatientinnen eine alleinige Chemotherapie, aber 12,6% der mittleren und 31,1% der Hochrisikogruppe.

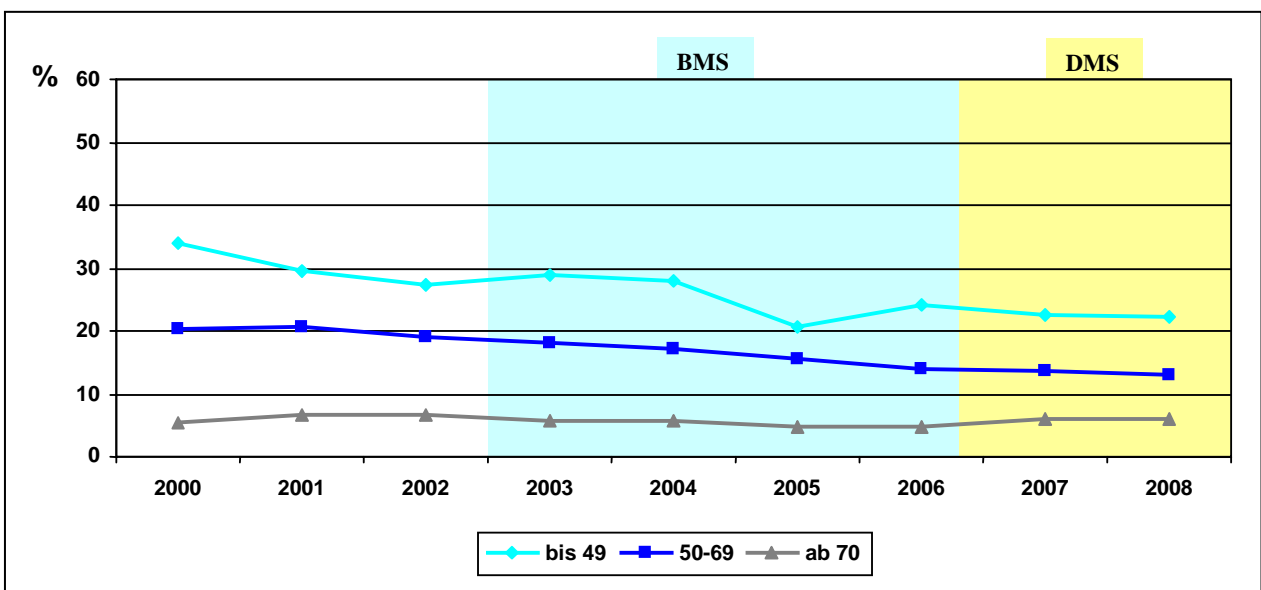


Abbildung 69: Trend der alleinigen Chemotherapie nach Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=431/409; 50-69 J.: N=598/647; ab 70 J.: N=80/162)

Chemo-/endokrine Therapie

Hinsichtlich der Durchführung einer kombinierten Chemo- und endokrinen Therapie sind in *Abbildung 70* für die drei Altersgruppen jeweils unterschiedliche Trends erkennbar: Bei den jüngeren Patientinnen stieg die Rate um insgesamt 9,0% [2,9; 15,2] stetig und signifikant an. In der Screening-Population fand bis 2002 ein leichter Anstieg statt, der allerdings in den folgenden Jahren wieder fast bis auf das Ausgangsniveau zurückging. Insgesamt ist die Zunahme um 1,7% [-2,4; 5,8] statistisch nicht signifikant. Hier wird der Einfluss des Anstiegs der prognostisch günstigeren Gruppe erkennbar (vgl. *Abbildung 63*). Eine über die gesamte Zeit konstante Rate lässt sich hingegen bei den älteren Patientinnen verzeichnen.

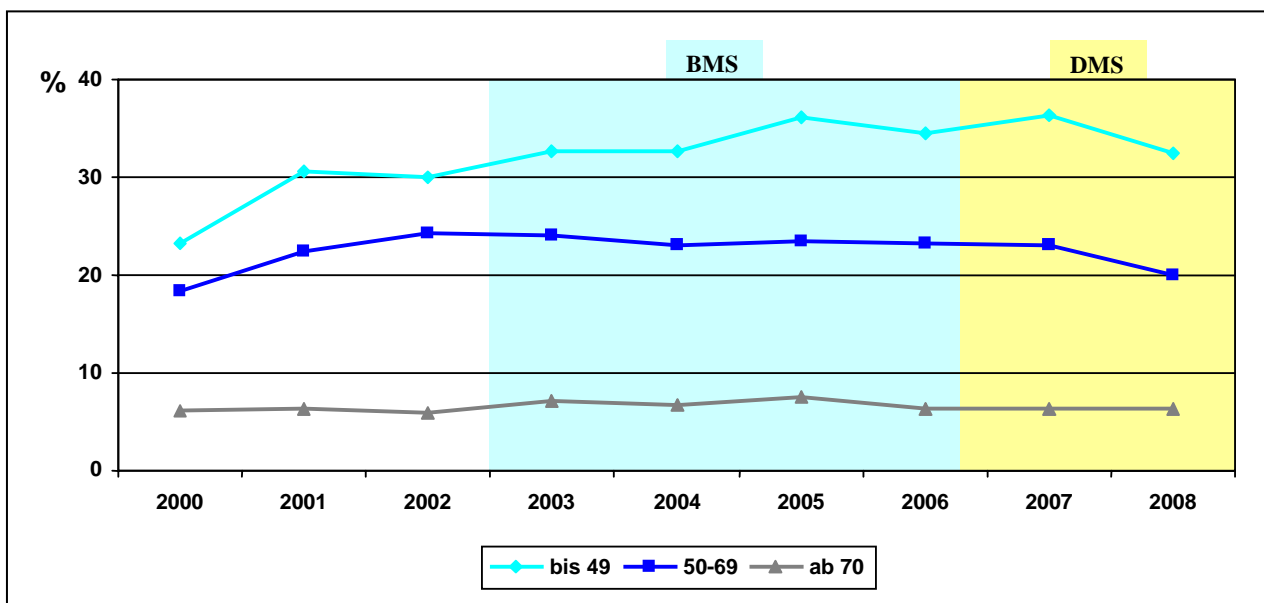


Abbildung 70: Trend der Chemo- und endokrinen Therapie nach Altersgruppen (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N=295/594; 50-69 J.: N=539/992; ab 70 J.: N=90/170)

Bezieht man auch hier die Therapieform nur auf die „St.Gallen-Population“, erhalten demnach 3,4% der Niedrigrisikogruppe, 24,0% der mittleren und 35,7% der Hochrisikogruppe sowohl eine Chemo- als auch endokrine Therapie.

Insbesondere in den Altersgruppen unter 70 Jahre hat die endokrine Therapie zu und die Chemotherapie abgenommen. Die kombinierte Chemo- und endokrine Therapie hat im Wesentlichen nur in der Altersgruppe unter 50 etwas zugenommen.

3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse zu Therapietrends

Tabelle 4: Absolute Differenz in % und Odds Ratio für die Therapien des Mammakarzinoms

lokoregionäre Therapien	Altersgruppe	Differenz 2000-2008 [95%-KI]* (in %)	OR [95%-KI]*
Brusterhaltende Operation	bis 49	+8,8 [4,5; 13,1]	1,554 [1,301; 1,856]
	50-69	+13,0 [10,3; 15,7]	1,983 [1,767; 2,226]
	ab 70	+11,2 [6,2; 16,1]	1,571 [1,360; 1,814]
Lymphadenektomie	bis 49	-39,6 [-44,3; -34,9]	0,305 [0,263; 0,355]
	50-69	-51,9 [-54,9; -48,9]	0,195 [0,176; 0,215]
	ab 70	-26,7 [-31,2; -22,2]	0,458 [0,402; 0,521]
lokale Radiotherapie	bis 49	+3,4 [-0,9; 7,7]	1,159 [0,998; 1,346]
	50-69	+6,8 [4,0; 9,6]	1,341 [1,220; 1,474]
	ab 70	+9,1 [4,1; 14,0]	1,461 [1,282; 1,666]
systemische Therapien			
alleinige endokrine Therapie	bis 49	+13,2 [6,7; 19,8]	2,671 [2,164; 3,297]
	50-69	+12,2 [8,4; 15,9]	1,720 [1,559; 1,897]
	ab 70	+4,5 [0,03; 9,1]	1,200 [1,057; 1,362]
alleinige Chemotherapie	bis 49	-11,8 [-17,8; -5,8]	0,554 [0,472; 0,650]
	50-69	-7,3 [-11,4; -3,1]	0,588 [0,521; 0,664]
	ab 70	+0,6 [-5,6; 6,8]	1,118 [0,849; 1,473]
Chemo- und endokrine Therapie	bis 49	+9,0 [2,9; 15,2]	1,572 [1,335; 1,850]
	50-69	+1,7 [-2,4; 5,8]	1,115 [0,992; 1,253]
	ab 70	+0,2 [-5,9; 6,4]	1,039 [0,798; 1,352]

* KI = Konfidenzintervall.

In *Tabelle 4* sind die beschriebenen Ergebnisse zu den Trends der Therapien des Mammakarzinoms zusammengefasst. Zusätzlich wurde zu jeder Therapie und für die drei Altersgruppen jeweils eine univariate Logistische Regression mit der betreffenden Variable als binäre abhängige und den Diagnosejahren 2001 bis 2008 als unabhängige Variablen modelliert, um die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung der betreffenden Therapie beziffern zu können. Referenz ist dabei das Jahr 2000, in der Tabelle sind jeweils die Odds Ratios für das Jahr 2008 angegeben. So ist beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für eine brusterhaltende Operation in der Altersgruppe 50-69 im Jahr 2008 fast um das zweifache höher als im Jahr 2000. Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphadenektomie ist für eine Frau, die der Screeningpopulation angehört, im Jahr 2008 ca. 80% geringer als im Jahr 2000. Um die statistische Signifikanz nachzuweisen, sind zudem die 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse zu den Auswirkungen auf die Stadienverteilungen

Stadienverschiebungen in der Screening-Population

In der Zielbevölkerung wurde im Zeitraum 2003 bis 2008 sowohl in den Grafiken der prozentualen Anteile als auch – noch deutlicher - in den Grafiken der Inzidenzraten ein signifikanter Anstieg der noch prognostisch günstigen Tumoren um 40,7 Fälle pro 100.000 Frauen beobachtet (95%-Konfidenzintervall [34,5 ; 46,9]). Dieser Trend wurde nicht nur hinsichtlich der T-Kategorien, also bei den Tumoren bis 10 mm, festgestellt, sondern auch hinsichtlich der N-, M- und UICC-Stadien und des Gradings, das heißt bei Tumoren mit den Befunden N0, M0, UICC 0-I und G1.

Bei den fortgeschrittenen Tumoren war bei der Betrachtung der prozentualen Anteile hinsichtlich der T-, N- Kategorien und UICC-Stadien ein eindeutiger Rückgang erkennbar (bei den anderen beiden Stadiengruppierungen wurde auf die Berechnung der Anteile verzichtet). Bei Betrachtung der Inzidenzraten ist feststellbar, dass die Inzidenz der Tumoren mit den Befunden T2, N1-N3, M1, UICC II+ und G3+G4 bis zum Jahr 2005 stetig ansteigt und danach erst abfällt. Das heißt, aus der prozentualen Verteilung der Stadien hätte man an dieser Stelle falsche Schlussfolgerungen gezogen. Deshalb ist es hier so wichtig, auch die Inzidenz der einzelnen prognostischen Gruppen zu betrachten. Darüber hinaus konnte in der Zielbevölkerung innerhalb des Zeitraumes 2005-2008 ein signifikanter Abfall von -16,8 Fällen pro 100.000 Frauen mit einem Konfidenzintervall von [-24,1 ; -9,5] bei Tumoren mit den Befunden T2-T4 beobachtet werden.

Bei der N-Kategorie und infolgedessen auch bei den UICC-Stadien gab es markante Verschiebungen vom Jahr 2002 ins Jahr 2003, die in den Änderungen der TNM-Klassifikation hinsichtlich der N-Kategorie begründet liegen.

Um zu klären, ob die Ursache der beobachteten Stadienverschiebungen wirklich das eingeführte Mammographie-Screening-Programm ist, wurden auch die Altersgruppen unterhalb bzw. oberhalb der Screening-Altersgruppe betrachtet. Ursachen außerhalb des Mammographiescreenings sollten dann auch in diesen beiden Altersgruppen zu beobachten sein.

Stadienverschiebungen im Altersgruppenvergleich

Bei den Tumoren mit der besten Prognose wurde im Altersgruppenvergleich noch einmal verdeutlicht, dass die Inzidenz hinsichtlich aller Stadiengruppierungen in der Screening-Population langfristig gesehen sehr stark ansteigt, und zwar viel stärker als in der Altersgruppe unterhalb bzw. oberhalb der Zielbevölkerung. Häufig war in den beiden Randaltersgruppen sogar mehr oder weniger eine Stagnation der Inzidenz zu beobachten. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Inzidenz-Differenzen wider, denn im Gegensatz zur Zielbevölkerung stieg die Inzidenz bei den 15-49-Jährigen zwar signifikant, aber nur um 3,8 Fälle (pro 100.000 Frauen) an und bei den über 69-Jährigen nicht signifikant um 4,5 Fälle (pro 100.000 Frauen).

Bei den fortgeschrittenen Tumoren (d.h. T2-T4, N1-N3, M1, UICC II+ und G3+G4) wurde der Verlauf der Inzidenz in der Screening-Population durch den Altersgruppenver-

gleich noch viel deutlicher als durch die Balken-Diagramme ersichtlich war. Es wurde in der Zielbevölkerung des Screenings zunächst ein stetiger Anstieg der Inzidenz bis zum Jahr 2005 und danach wieder ein Abfall beobachtet. In der Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen dagegen wurde für den Zeitraum 2005-2008 nur ein knapp signifikanter Abfall von 3,1 Fällen (pro 100.000 Frauen) berechnet. Bei den über 69-Jährigen war zwar optisch ein ähnlicher Verlauf wie bei den 50 bis 69-Jährigen festzustellen, dieser stellte sich jedoch durch die Berechnung der Inzidenz-Differenz als nicht signifikant heraus. Hinsichtlich der anderen Stadiengruppierungen aber steigt die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren zuerst bis 2005 an und stagniert danach mehr oder weniger. In dieser Altersgruppe macht sich der Anstieg der Vollzähligkeit in diesen Jahren vermutlich viel stärker bemerkbar als in den anderen Altersgruppen. Aber auch der Anstieg der Inzidenz bei den 50 bis 69-Jährigen könnte teilweise durch den wachsenden Erfassungsgrad der Brustkrebsfälle in Bayern begründet werden. Zum großen Teil dürfte dieser Anstieg daran liegen, dass es einige Frauen gibt, die einen fortgeschrittenen Tumor in sich tragen, aber noch symptomlos sind oder die Symptome missachten. In diesem Fall würde dann in der Prävalenzrunde des Mammographie-Screenings ein Tumor in einem schon fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Auf Grund dieser Fälle steigt in den ersten Screeningjahren bis zum Abschluss der Prävalenzrunde die Inzidenz dieser Tumoren an. Da die Tumoren aber über die Jahre in einem immer früheren Stadium entdeckt werden, können immer weniger Tumoren ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, was sich im Abfall der Inzidenz ab dem Jahr 2005 widerspiegelt. Ein Ziel des Screenings scheint damit schon erreicht zu sein. Allerdings wird es auch nach Studienende noch viele Frauen geben, die zum ersten Mal zum Mammographie-Screening gehen werden, denn die Teilnehmerate befindet sich noch im Wachstum. Zu erwarten ist also, dass die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren noch weiter fällt. Zu einem rückläufigen Trend kann aber auch die in den letzten Jahren verminderte Anwendung der Hormonersatztherapie während bzw. nach den Wechseljahren beitragen.

Es konnte also gezeigt werden, dass die Trends der Screening-Population nicht in den anderen beiden Altersgruppen zu beobachten sind. Das heißt, man kommt der Vermutung näher, dass diese positiven Ergebnisse tatsächlich auf das Mammographie-Screening zurückzuführen sind. Um zusätzliche Evidenz zu erhalten, wurden die Korrelationen zwischen der Teilnehmerate und den beobachteten Stadienverschiebungen errechnet.

Korrelationen zwischen Teilnehmerate und Stadienverschiebungen

Aus den Berechnungen zur Korrelation ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Teilnehmerate und der Inzidenz der Tumoren bis 10 mm mit einem Korrelationskoeffizient von 0.82, der auf dem Niveau von 0.01 signifikant war. Das bedeutet langfristig gesehen, je mehr Frauen aus der Zielbevölkerung am Screening teilnehmen, umso häufiger werden Tumoren bis 10 mm erkannt.

Man kann also mit einer großen Wahrscheinlichkeit sagen, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Stadienverteilungen tatsächlich positive Auswirkungen des im Jahr 2003 eingeführten Mammographie-Screenings sind.

Histologische Untergruppen

In diesem Bericht wurden hauptsächlich das duktale und das lobuläre Karzinom - die beiden häufigsten Brustkrebstypen - behandelt. Bei den seltenen invasiven Tumortypen wurden keine eindeutigen Trends beobachtet.

Duktale Karzinome entstehen in den Milchgängen (ductus = lat. Gang) der Brust und stellen ca. 68% aller Brustkrebstypen dar. Aus unseren Ergebnissen ist ersichtlich, dass

die Inzidenz der Tumoren bis 10 mm in der Screening-Population um mehr als das Doppelte ansteigt und zwar signifikant um +33 Fälle (pro 100.000 Frauen) mit einem Konfidenzintervall von [27,6 ; 38,4]. Durch den Altersgruppenvergleich wurde zusätzlich deutlich, dass dies im Vergleich zur Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen und der über 69-Jährigen tatsächlich ein deutlicher Anstieg ist, denn bei den beiden Randaltersgruppen konnte nur ein minimales Wachstum beobachtet werden. Bei den fortgeschrittenen Tumoren (T2+T3+T4) der Zielbevölkerung ergab sich ein ähnlicher Verlauf wie schon einmal beschrieben, nämlich ein Anstieg der Inzidenz bis 2005 und danach ein signifikanter Abfall um 10,5 Fälle (pro 100.000 Frauen). Bei den 15 bis 49-Jährigen lag wiederum nur ein knapp signifikanter Abfall um 2,7 Fälle (pro 100.000 Frauen) vor und bei den über 69-Jährigen zunächst ein Anstieg auf Grund der Vollzähligkeit, der dann ebenfalls in eine Stagnation führte ohne signifikanten Anstieg oder Abfall. Darüber hinaus konnte eine Korrelation zwischen der Teilnahmerate und der Inzidenz der Tumoren bis 10 mm festgestellt werden, und zwar mit einem positiven und signifikanten Korrelationskoeffizienten von 0.84. Damit konnte bevölkerungsbezogen gezeigt werden, wie gut die duktales Karzinome durch eine Mammographie erkannt werden. Erklären lässt sich dies durch die häufigen Kalkablagerungen duktales Karzinome, die dann in einem Mammogramm meist gut erkennbar sind [IARC, 2002]. Dadurch haben sie tatsächlich große Chancen, durch das Mammographie-Screening entdeckt zu werden.

Auch bei den Komedokarzinomen in situ, die duktales Karzinome in situ (DCIS) des Komedytyps (Komedo = Pfropf) sind, lässt sich diese gute Diagnostizierbarkeit erkennen. Denn auch hier wurde im Altersgruppenvergleich deutlich, dass im Zeitraum 2003-2008 die Inzidenz in der Screening-Population sehr stark und eindeutig signifikant ansteigt, und zwar ausgehend von 1 Fall um 4,8 Fälle (pro 100.000 Frauen). Der Rückgang in den Jahren 2006/2007 lag vermutlich am Übergang vom bayerischen zum bundesweiten Screening. Zudem konnte eine positive und signifikante Korrelation zwischen Teilnahmerate und Inzidenz festgestellt werden, und zwar mit einem Korrelationskoeffizient von +0.49 ($p=0.002$). In den beiden anderen Altersgruppen dagegen stieg die Inzidenz zwar auch signifikant an, aber nur um 1-2 Fälle (pro 100.000 Frauen) ausgehend von beinahe 0 Fällen. Die Tatsache dass die Fallzahl in allen Altersgruppen zu Beginn des Screenings nahezu bei 0 lag, lässt vermuten, dass dieser extreme Anstieg in der Inzidenz noch weitere Ursachen haben könnte als nur das eingeführte Mammographie-Screening. Änderungen in der Klassifikations- und Dokumentationsmethodik könnten dazu geführt haben, dass Komedokarzinome heute spezifischer klassifiziert werden als früher. Zudem ließ sich auf Grund niedriger Fallzahlen kein vergleichbarer Trend bei invasiven Komedokarzinomen beobachten. Komedokarzinome in situ sind zwar meistens aggressiver, haben eine höhere Rückfallrate und ein höheres Risiko zu einem invasiven Karzinom zu werden als ein Nicht-Komedytyp, aber sie weisen meistens Mikroverkalkungen auf, weshalb sie mammographisch meist gut erkennbar sind [Dinkel et al., 2000].

Lobuläre Karzinome entstehen in den Drüsenläppchen (lobuli = lat. Läppchen) der Brust und stellen ca. 15% aller Brustkrebstypen dar. In der Screening-Population ist hier eine Stagnation der Inzidenzraten mit minimalen Schwankungen zu verzeichnen, was sich erstaunlicherweise nicht nur auf die in situ Karzinome beschränkt, sondern bei allen T-Kategorien zu finden ist. Betrachtet man die Inzidenz der Tumoren bis 10 mm im Altersgruppenvergleich, so erhält man ein sehr unruhiges Bild mit deutlichen Schwankungen in allen drei Altersgruppen. Somit sind hier keine Trends erkennbar, was auch die Inzidenz-Differenzen zeigen, bei denen in allen drei Altersgruppen keinerlei nennenswerte Veränderungen festgestellt werden konnten. In der Folge war auch keine signifikante Korrelation zwischen der Teilnahmerate und der Inzidenz dieser Tumoren nachweisbar. Bei den fortgeschrittenen Tumoren wirken die Kurven etwas glatter, was vermutlich an den höheren Inzidenzraten liegt. Hierbei ist nun in der Screening-Population ein knapp signifikanter

Rückgang der Inzidenz um 3,3 Fälle (pro 100.000 Frauen) und bei den über 69-Jährigen ein langfristiger Anstieg zu verzeichnen, der allerdings nicht signifikant ist. In der Altersgruppe der 15 bis 49-Jährigen dagegen bleibt die Inzidenzrate relativ stabil ohne einen signifikanten Anstieg oder Abfall. Das Unerklärliche am Trend der Zielbevölkerung ist, dass der Abfall der Inzidenz nicht die Folge von einem zeitlich früheren Anstieg der Tumoren bis 10 mm sein kann, denn dies wurde ja nicht beobachtet. Da die Tumoren also nicht in einem immer früheren Stadium diagnostiziert werden, muss der Abfall der Inzidenz bei den fortgeschrittenen Tumoren andere Gründe haben. Auch Zufallsschwankungen sind als Ursache dieses Ergebnisses möglich, denn die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt bei -0,3 also sehr nahe bei 0.

Insgesamt kann also gesagt werden, dass das Mammographie-Screening auf Grund unserer Auswertungen kaum bis gar keine Auswirkungen auf die Entdeckungsrate des lobulären Karzinoms hat. Wie lässt sich dies erklären? Lobuläre Karzinome können nur sehr schwer vom Ursprungsgewebe abgegrenzt werden und besitzen mammographisch meist keine typischen Merkmale [IARC, 2002], weisen also nur selten Kalkablagerungen oder ähnliches auf. Aus diesem Grund werden sie dann auch nur in den seltensten Fällen durch eine Mammographie entdeckt, was zu falsch-negativen Befunden führen kann. Somit bleibt den lobulären Karzinomen meist nur die Chance, durch einen Zufallsfund bei einer Gewebeentnahme (Biopsie) aus anderer Indikation oder erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf Grund von Symptomen entdeckt zu werden.

Aufgrund der getrennten Analyse der beiden häufigsten histologischen Untergruppen lässt sich schlussfolgern, dass die positiven Auswirkungen des Screenings, die sich durch die beobachteten Stadienverschiebungen gezeigt haben, von der guten Diagnostizierbarkeit der duktaalen Karzinome herrühren. Für diesen Tumortyp scheint die Mammographie also eine gute Wahl zu sein.

Zu erwähnen ist auch das sog. „graue Screening“, bei dem symptomlose Frauen eine Mammographie außerhalb des Screening-Programms erhalten. Zahlen zur Inanspruchnahme von grauem Screening liegen nicht vor. Eine Verwässerung der Screeningeffekte durch graues Screening ist jedoch zu vermuten, indem einerseits bereits vor Beginn des Screening-Programms solche Mammographien durchgeführt wurden, andererseits auch Altersgruppen außerhalb der Screeningpopulation davon betroffen sind.

Des Weiteren hat sich mit Bekanntmachung des Mammographie-Screening-Programms vermutlich auch in anderen Altersgruppen als nur in der Zielbevölkerung ein größeres Vorsorge-Bewusstsein entwickelt, sodass hier besser auf Symptome bzw. Selbstuntersuchung geachtet wird und das „graue Screening“ in den Altersgruppen unterhalb und oberhalb der Screening-Population vermutlich häufiger durchgeführt wird als früher. Damit könnte zumindest teilweise die leichte Steigung der Inzidenz der beiden Randaltersgruppen in einigen Grafiken zu den Tumoren im Frühstadium erklärt werden.

Auch die bis zum Jahr 2005 noch ansteigende Vollzähligkeit bei der Krebsregistrierung trägt teilweise zu steigenden Inzidenzraten in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraumes bei.

Eine weitere, häufig beobachtete Auffälligkeit in den vorgestellten Ergebnissen zum Altersgruppenvergleich ist der Rückgang bzw. ein Plateau der Inzidenzrate der Tumoren bis 10 mm bei der Screening-Population in den Jahren 2006/2007, was beispielsweise bei den Komedokarzinomen in situ sehr stark ausgeprägt war. Dieser Verlauf der Inzidenz liegt vermutlich am Übergang vom bayerischen zum bundesweiten Mammographie-Screening-Programm, was mit einem Rückgang der Teilnehmerate verbunden war (siehe Abb. 16). Dadurch zeigt sich aber auch, wie sensibel die Ergebnisse der „Frühstadien“ auf die Entwicklung der Teilnehmerate reagieren und somit die positiven Stadienverschiebun-

gen tatsächlich mit dem Mammographie-Screening in Verbindung gebracht werden können.

Mortalitätsraten

Die amtlichen Mortalitätsraten lassen erkennen, dass die Sterblichkeit in der Zielbevölkerung schon im Jahr 2001 zu sinken begann - also bereits vor der Einführung des Screenings. Für höhere Altersgruppen ist dieser Trend bereits seit 1998 zu beobachten. Ursache dürften unter anderem Verbesserungen bei Therapie und Diagnostik sein. Die Mortalitätsrate wird von mehreren Faktoren beeinflusst, wodurch es schwierig sein wird, nachzuweisen, welchen Anteil das Mammographiescreening an einem Rückgang der Sterblichkeit beiträgt. Zudem findet eine Senkung der Mortalität erst mit einer gewissen zeitlichen Verschiebung statt. Da die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumoren erst ab dem Jahr 2005 zu fallen beginnt, ist im Studienzeitraum ohnehin nicht mit einer Reduktion der Mortalität in Folge des Screenings zu rechnen. Die zur Verfügung stehende Beobachtungszeit ist für diese Zwecke noch zu kurz und es konnten nur Kurzeffekte des Screenings ausgewertet werden.

Schlussfolgerung zu den epidemiologischen Daten

Schlussfolgernd kann man zu den in diesem Abschnitt behandelten Ergebnissen sagen, dass auf Grund der beobachteten Stadienverschiebungen tatsächlich schon erste Erfolge des Mammographie-Screenings ersichtlich sind. Je nach Brustkrebstyp aber profitieren nicht alle Frauen von der Mammographie. Das lobuläre Karzinom beispielsweise wird nur selten durch eine Mammographie erkannt. Ob sich die positiven Auswirkungen des Screenings irgendwann in einer Senkung der Mortalitätsrate widerspiegeln werden, bleibt abzuwarten.

4.2. Diskussion der Ergebnisse zu den Auswirkungen auf die Standardtherapien

Lokale Therapie

Der signifikante Anstieg der Rate der brusterhaltenden Operation in allen drei Altersgruppen dürfte vor allem durch die Implementierung bereits bekannter Studienergebnisse bedingt sein. Wurden früher in der Regel Mastektomien durchgeführt, folgt die operative Therapie des Mammakarzinoms heute der Prämisse des brusterhaltenden Vorgehens. Zahlreiche Langzeitstudien haben die Gleichwertigkeit einer brusterhaltenden Operation mit anschließender Bestrahlung und einer modifiziert radikalen Mastektomie im Hinblick auf Metastatenfreiheit und Überlebenszeit bewiesen, so dass das brusterhaltende Behandlungskonzept bereits Umsetzung fand, bevor es in der ersten nationalen S3-Leitlinie im Jahr 2004 festgeschrieben wurde. Dieser Leitlinie zufolge sollte eine vollständige Amputation der Brust nur bei Kontraindikationen zur Brusterhaltenden Therapie erfolgen wie z.B. bei einer ungünstigen Relation von Tumorgöße zu Brustvolumen, befallenen Resektionsränder, einem multiplen Tumor, einem inflammatorischen Karzinom oder wenn keine Radiotherapie möglich ist bzw. diese von der Patientin abgelehnt wird [S3-LL, 2004].

Dass der Anstieg der brusterhaltenden Operationsrate bei den 50-69-jährigen Frauen im Vergleich zu den beiden anderen Altersgruppen am stärksten war, ist allerdings als Folge des Mammographie-Screening-Programms zu werten. Da Tumorgöße und Art der

Mamma-OP stark korrelieren (je kleiner der Tumor, desto geringer das Risiko für eine Mastektomie) führt die durch das Screening erreichte Stadienverschiebung zu mehr brusterhaltenden Operationen. Es fanden sich zudem auch keinerlei Hinweise auf einen Anstieg von Faktoren, die eine Mastektomie indizieren, wie beispielsweise Multiplizität.

Insgesamt bestätigen die bayerischen Krebsregisterdaten die Ergebnisse von Studien, die eine Zunahme der brusterhaltenden Therapie und einen Rückgang von Mastektomien nach der Einführung eines Mammographie-Screening-Programmes ergaben [Paci, 2002; Zorzi, 2006]. In einigen kontrollierten Studien zeigte sich, dass Patientinnen, deren Mammakarzinom bei einem Screening entdeckt wurde, im Vergleich zu nicht gescreenten Frauen ein signifikant geringeres Risiko für eine Mastektomie haben [Ernst, 2001, Samnakay, 2005; Spillane, 2001; Zorzi, 2006].

Die gegensätzliche Behauptung, dass bei gescreenten Frauen ca. 20% mehr Mastektomien durchgeführt werden als bei ungescreenten Frauen [Gotzsche, 2004; Gotzsche und Nielsen, 2006], konnte anhand der vorliegenden Daten zwar nicht überprüft werden, da die Information über Screeningteilnahme bzw. Nicht-Teilnahme auf Patientenebene nicht verfügbar war, erscheint aber im Hinblick auf die Ergebnisse mit stärkstem Anstieg der BET in der Screeningpopulation als unwahrscheinlich.

Therapie der regionären Lymphknoten

Die Auswertung der regionären Lymphknotentherapie ergab ab 2002 eine starke Abnahme der alleinigen Lymphadenektomie (LAD), die mit einer gleichzeitigen Zunahme der alleinigen Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) einhergeht. In der Screeningpopulation ist dieser Trend stärker als in den beiden anderen Altersgruppen.

Eine Ursache für diese Entwicklung ist sicher die Etablierung der Sentinel-Technik für das axilläre Staging, die mit einer wesentlich geringeren postoperativen Morbidität einhergeht. Zum Zeitpunkt der Implementierung der S3-Leitlinie 2004 wurde das neue Verfahren allerdings zunächst nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen [S3-LL, 2004]. Erst in der aktuellen S3-Leitlinie, die 2008 erschien, wird bei klinisch freier Axilla eine SLNB zur Bestimmung des Nodalstatus zum Standard erklärt. Nur bei positiven Sentinellymphknoten oder bei klinisch tast- oder sichtbarem Befall der axillären Lymphknoten ist eine Axilladisektion weiterhin indiziert, um das Risiko für axilläre Rezidive zu senken [S3-LL, 2008]. Wie aber anhand der Daten erkennbar, werden überzeugende wissenschaftliche Erkenntnisse aus veröffentlichten Studien schneller umgesetzt als in den Leitlinien fixiert.

Dass neben dieser Entwicklung auch die Einführung des Mammographie-Screening-Programmes in Bayern ab 2003 sehr wahrscheinlich einen Einfluss auf die regionäre Therapie des Mammakarzinoms hat, zeigt der stärkere Trend in der Screening-Kohorte im Vergleich zu den beiden anderen Altersgruppen. Da bekanntlich der Anteil der befallenen axillären Lymphknoten mit zunehmender Tumorgroße ansteigt, führt die Stadienverschiebung, die mit dem Mammographie-Screening einhergeht, folglich zu einer geringeren Rate befallener Lymphknoten und damit auch zu weniger Axilladisektionen.

Radiotherapie

Hinsichtlich der Radiotherapie zeigte sich ein leichter Anstieg der Raten in allen drei Altersgruppen, der allerdings bei den bis 49-Jährigen nicht statistisch signifikant ist. Bei den ab 70-Jährigen ist der Unterschied zwischen 2000 und 2008 mit 9% etwas stärker als bei der Screening-Population mit ca. 7%. Allerdings werden ältere Patientinnen immer noch deutlich seltener bestrahlt als unter 70-Jährige (vgl. auch [Engel, 2002]).

Auch diese Entwicklung dürfte durch verschiedene Einflüsse bedingt sein. Die Implementierung der S3-Leitlinie ist dabei sicherlich ein wichtiger Faktor, denn sie empfiehlt

nach brusterhaltender Therapie grundsätzlich (in über 95%) eine anschließende Bestrahlung der betroffenen Brust einschließlich der Thoraxwand und zwar unabhängig von Prognosefaktoren wie Tumorgröße und Nodalstatus oder auch dem Alter. Bei mastektomierten Patientinnen ist laut Leitlinie eine Thoraxwandbestrahlung nur bei sehr großen Tumoren (> 5 cm), mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten oder befallenen Resektionsrändern indiziert [S3-LL, 2004, S3-LL, 2008]. Da es vor allem für ältere Patientinnen oftmals beschwerlich ist, die tägliche Anfahrt zur Bestrahlung über mehrere Wochen hinweg zu organisieren, ist zu vermuten, dass zum einen deswegen die Indikation zur primären Mastektomie selbst bei kleineren Tumoren gestellt wird, zum anderen evtl. doch etwas häufiger trotz brusterhaltender Operation auf die Radiotherapie verzichtet wird. Gerade für diese Patientengruppe erscheint das derzeit nur innerhalb von Studien erprobte Konzept der intraoperativen Bestrahlung vielversprechend zu sein. Nach einer einmaligen Bestrahlung während der Mamma-OP wären keine weiteren Behandlungen erforderlich (Vaydia, 2010).

In den letzten Jahren wurde der Compliance gegenüber Therapieempfehlungen kontinuierlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt, forciert auch u.a. durch die Implementierung der nationalen S3-Leitlinie und der Etablierung zahlreicher zertifizierter Brustzentren in Deutschland. Diese Entwicklung hat sicherlich zu einer Zunahme einer indizierten Radiotherapie auch bei älteren Patientinnen geführt. Dies könnte den besonders hohen Anstieg der Bestrahlungsrate bei den ab 70-Jährigen erklären.

Der allgemeine Aufwärtstrend hinsichtlich der Bestrahlung in allen Altersgruppen dürfte neben der zunehmenden Leitliniencompliance auch bedingt sein durch die Zunahme des Anteils an Patientinnen, die nach dem brusterhaltenden Therapiekonzept behandelt werden, das ja eine Bestrahlung einschließt. Aufgrund der bereits oben erwähnten Korrelation zwischen Tumorgröße und Art der Mamma-OP ist somit auch die Einführung des Mammographie-Screening-Programmes als eine Ursache für den leichten Anstieg der durchgeführten Radiotherapien zu vermuten.

Alleinige endokrine Therapie

In Bayern nahm der Anteil der alleinigen endokrinen Therapie zwischen 2000 und 2008 in allen drei Altersgruppen signifikant zu. Am stärksten war die Zunahme bei den bis 49-Jährigen mit 13,2%, gefolgt von der Screening-Population mit 12,2%. Bei den älteren Patientinnen erhielten nur 4,6% mehr eine alleinige Anti-Hormontherapie.

Indiziert ist eine endokrine Therapie grundsätzlich bei Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus und damit bei Frauen, die der intermediären oder der Hochrisikogruppe nach St. Gallen zugeordnet werden. Laut St. Gallen-Konsensus von 2007 kann bei Frauen der Niedrigrisikogruppe unter Umständen darauf verzichtet werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt dennoch die Durchführung einer Anti-Hormontherapie bei allen rezeptorpositiven Patientinnen. Ob eine alleinige endokrine Therapie oder eine kombinierte Chemo-/endokrine Therapie durchgeführt wird, sollte in Abhängigkeit von der Risikogruppe, dem Ausmaß der Hormonempfindlichkeit und des HER2/neu-Status sowie unter Berücksichtigung individueller Faktoren und wie erwähnt in Absprache mit der Patientin entschieden werden [Goldhirsch, 2007; S3-LL, 2008]. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit eines Verzichts auf eine Chemotherapie und somit für die Durchführung einer alleinigen endokrinen Therapie in der Niedrigrisikogruppe am größten. Dies zeigt auch die Analyse der bayerischen Krebsregisterdaten: Bezogen auf Patientinnen in der adjuvanten Situation und einem invasiven Mammakarzinom wurde mit abnehmendem Metastasierungsrisiko häufiger eine alleinige endokrine Therapie durchgeführt. Somit lässt sich der gestiegene Anteil bei dieser Form der systemischen Therapie zumindest teilweise durch die gestiegene Rate der Niedrigrisikopatientinnen erklären, denn diese

sind per definitionem hormonrezeptorpositiv und kommen somit für eine alleinige Anti-Hormontherapie in Frage. Zudem kann aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos in dieser Gruppe eher auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Der beobachtete, statistisch signifikante Zuwachs des Anteils der Niedrigrisikogruppe bei den 50-69-jährigen Patientinnen wiederum dürfte eine Folge des Mammographie-Screenings sein, denn je früher ein Tumor erkannt wird, desto günstiger sind die Prognosefaktoren.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen erstens eine signifikante Zunahme hormonrezeptorpositiver Patientinnen in der Screening-Kohorte, während bei den beiden anderen Altersgruppen kein eindeutiger Trend nachweisbar ist, zweitens einen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen signifikanten Anstieg der St. Gallen-Niedrigrisikogruppe bei den 50-69-jährigen Frauen und drittens eine Zunahme des Anteils der alleinigen endokrinen Therapie. Insgesamt dürfte es sich damit auch hier um Mischeffekte zwischen zunehmender Therapie-Compliance hinsichtlich nationaler und internationaler Empfehlungen, erster Auswirkungen des Mammographie-Screenings und einer verbesserten Dokumentation handeln.

Alleinige Chemotherapie

Hinsichtlich der Durchführung einer alleinigen Chemotherapie zeigen die bayerischen Daten einen leichten, aber dennoch statistisch signifikanten Rückgang bei den jüngeren Patientinnen und in der Screening-Kohorte. Bei den älteren Patientinnen blieb die Rate hingegen stabil.

Laut beiden S3-Leitlinien ist eine Chemotherapie immer bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko indiziert, bei Niedrigrisikopatientinnen kann darauf verzichtet werden und bei intermediärem Risiko muss die Entscheidung für jeden Patienten individuell getroffen werden [S3-LL, 2004, S3-LL, 2008]. Da für Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus eine endokrine Therapie nicht sinnvoll ist, kommt somit vor allem diese Untergruppe - in Abhängigkeit vom Metastasierungsrisiko - prinzipiell für eine alleinige Chemotherapie in Frage.

Der Rückgang der Rate der alleinigen Chemotherapie in der Screening-Population lässt sich zum einen durch die zunehmende Rate hormonrezeptorpositiver Patientinnen und zum anderen mit dem damit auch verbundenen signifikanten Anstieg der Niedrigrisikopatientinnen dieser Altersgruppe erklären. Wie bereits oben dargelegt, ist für beide Entwicklungen die Einführung des Mammographie-Screenings in Bayern als Ursache zu vermuten. Zusätzlich dürfte auch hier wieder die stetig zunehmende Therapie-Compliance einen Einfluss haben, die zur Folge hat, dass die Patientinnen nicht mehr unnötigerweise übertherapiert werden.

Die konstant gebliebene Rate der alleinigen Chemotherapie bei den ab 70-Jährigen lässt sich durch die über den betrachteten Zeitraum ebenfalls gleich bleibende Verteilung der Prognosefaktoren und damit auch der St.Gallen-Risikogruppen erklären. Da bei den bis 49-Jährigen kein signifikanter Trend hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus und der Risikogruppen nachgewiesen werden konnten, dürfte der Rückgang der alleinigen Chemotherapie bei dieser Altersgruppe vor allem durch die zunehmende Therapie-Compliance bedingt sein.

Chemo- und endokrine Therapie

Hinsichtlich der Durchführung einer kombinierten Chemo- und endokrinen Therapie zeigte sich eine Zunahme der Rate bei den bis 49-jährigen Patientinnen, während bei den beiden

anderen Altersgruppen kein signifikanter Trend über den beobachteten Zeitraum erkennbar war.

Bei den ab 70-Jährigen dürfte die Ursache für diese Konstanz - wie auch bei der alleinigen Chemotherapie - in den unveränderten Prognosefaktoren liegen. Bei den anderen beiden Altersgruppen ist die Interpretation etwas schwieriger, weil hier unterschiedliche Einflüsse mit zum Teil gegenläufigen Tendenzen auszumachen sind. Aufgrund der Trends bei alleiniger Chemo- bzw. endokrinen Therapie ist aber auch hier von Mischeffekten von steigender Therapie-Compliance und dem Einfluss des Mammographie-Screenings auszugehen. Der Anstieg bei den jüngeren Patientinnen könnte zudem durch den zunehmenden Einsatz von GnRH-Analoga zur Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie bedingt sein.

4.3. Limitationen

Die vorliegenden Analysen stellen erstmals eine bevölkerungsbezogene Auswertung von Auswirkungen nach Einführung des Mammographie-Screenings auf die Verteilung der TNM-Kategorien und Folgen für Therapie und Versorgung in einer Region mit 12,5 Millionen Einwohnern dar. Dennoch sind einige Limitationen der Studie zu nennen, welche hinsichtlich der therapeutischen Aspekte im Wesentlichen folgende Punkte betreffen:

1. Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen nicht bekannt:

Trotz bekannter Problematik und einem ersten Abgleich von Screening- und Krebsregisterdaten im Jahr 2005 sind auch 6 Jahre nach dem Beginn des Mammographie-Screenings in Bayern keine personenbezogenen Daten zu Einladung und Teilnahme am Mammographie-Screening bereitgestellt worden. Eine solche Auswertung wäre mit pseudonymisierten Daten ohne Datenschutzproblem möglich gewesen. Es stellt sich die Frage, ob seitens der ärztlichen Selbstverwaltung echtes Interesse an einem solchen Abgleich besteht. Auch die Gesundheitspolitik konnte bislang keine Wege eröffnen. Dadurch kann der Zusammenhang zwischen veränderten Therapietrends und dem Screening nur vermutet, nicht aber für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen getrennt ausgewiesen werden.

2. Unterdokumentation klinischer Daten, insbesondere der adjuvanten Therapie:

Da die adjuvante Therapie von vielen unterschiedlichen Versorgungsträgern im stationären und ambulanten Bereich durchgeführt wird und die Mitwirkungsbereitschaft an der Krebsregistrierung im ambulanten Sektor etwas geringer ist als im stationären Bereich, weisen die bayerischen Krebsregister zwar Vollzähligkeit, allerdings keine Vollständigkeit der patientenbezogenen Daten auf. Der Anteil fehlender Werte ist je nach Register unterschiedlich und zudem - insbesondere bei den Variablen zur systemischen Therapie - relativ hoch. In einigen Fällen ist unbekannt, ob eine geplante Therapie auch wirklich durchgeführt wurde, zudem werden in Krebsregistern in der Regel keine Angaben zur Dauer der Therapie erfasst. Insgesamt muss daher von einer Untererfassung der adjuvanten systemischen Therapie, erst recht der Dauer der Therapie ausgegangen werden.

Allerdings führten die Bildung von Organzentren sowie die vermehrte Akzeptanz der Leitlinien zu einer verbesserten Dokumentation. So reduzierte sich beispielsweise der Anteil fehlender Werte beim Hormonrezeptorstatus von 35% im Jahr 2000 auf 15% im Jahr 2008.

Der Prognosefaktor HER2/neu sowie die zugehörige Herceptin-Therapie konnten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht ausgewertet werden, da die entsprechenden Daten nicht verfügbar waren.

2. Erschwerte Interpretation der Ergebnisse aufgrund von multifaktoriellen Effekten:

Durch multifaktorielle Effekte aufgrund von parallelen Entwicklungen wie der Implementierung der S3-Leitlinie, der Zentrumsbildung, dem Einsatz neuer Therapieregime wie z.B. Herceptin, der Entwicklung neuer Operationsmethoden wie der Sentinellymphknoten-Biopsie oder auch einem veränderten Zeitgeist wie dem brusterhaltendem Therapiekonzept ist der Einfluss des Screenings auf die Therapien des Mammakarzinoms nicht genau bezifferbar.

3. Erschwerte Effektschätzung aufgrund ansteigender Einladungs- und Teilnahmeraten, komplexer Screeningkarrieren sowie des „grauen Screenings“:

Sowohl das Bayerische Mammographie-Screening als auch das bundesweite Mammographie-Screening-Programm starteten nicht in allen Regionen zur gleichen Zeit [Willgeroth, 2005, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Entsprechend differieren die Einladungs- und somit auch die Teilnahmeraten zum Screening regional, was die Interpretation der Effekte des Screenings auf Stadienverschiebung und Therapien erschwert. Die jährliche bevölkerungsbezogene Teilnahmerate stieg seit 2003 stetig an, 2008 lag sie bei 16,4% bzw. bei 32,8%, bezogen auf ein zweijähriges Screeningintervall. Da idealerweise innerhalb von zwei Jahren 100% der anspruchsberechtigten Frauen am Screening teilnehmen sollten, sind die bayerischen Raten noch als gering anzusehen und entsprechend schwieriger sind auch die Effekte nachweisbar.

Hinzu kommt das Problem komplexer Screeningkarrieren: Beispielsweise nehmen manche Frauen zwar am Prävalenzscreening teil, nicht aber am Folgescreening, eventuell dann aber wieder nach vier Jahren. Die Evaluation von Screeningeffekten wäre in solchen Fällen selbst anhand personenbezogener Daten komplex. Wenn allerdings - wie in diesem Projekt - lediglich die Teilnahmeraten vorliegen, ist eine Effektschätzung deutlich erschwert.

Schließlich ist auch noch der verzerrende Einfluss des bereits in Kapitel 4.1 erwähnten sogenannten "grauen Screenings" zu nennen, also der Durchführung von Mammographien außerhalb eines standardisierten, qualitätsgesicherten Programmes. Dieses graue Screening wurde bereits lange Zeit vor dem Bayerischen Mammographie-Screening praktiziert und findet auch heute parallel statt, was sich vermindern auf die Effekte, die bei einem Start eines staatlichen Screening-Programmes zu erwarten sind, auswirkt.

5. Auswirkungen der Studienergebnisse auf Klinik und Praxis

Die Auswertung der Stadienverteilungen zeigt trotz der genannten Einschränkungen, dass durch das Mammographie-Screening die Tumoren in einem immer früheren Stadium diagnostiziert werden. Aus der Analyse der Therapiedaten wird ersichtlich, dass dadurch zum einen schonendere Operationsverfahren wie beispielsweise die brusterhaltende Operation oder die Sentinellymphknoten-Entfernung angewendet werden können. Die Zunahme der durchgeführten Strahlentherapien ist dabei zum Teil als Folge der zunehmenden brusterhaltenden Operationen zu sehen. Zum anderen ist aufgrund der günstigeren Stadienverteilung und somit günstigeren Verteilung weiterer klassischer Prognosefaktoren auch ein Trend zu schonenderen systemischen Therapien zu beobachten: Die Zunahme endokriner Therapien geht einher mit einer Abnahme durchgeführter Chemotherapien.

Unsere Ergebnisse haben jedoch auch Unterschiede zwischen den verschiedenen histologischen Tumortypen aufgezeigt. Die beobachteten positiven Effekte des Screenings resultieren hauptsächlich aus der guten Diagnostizierbarkeit des duktales Karzinoms, das den mit Abstand häufigsten Brustkrebstyp darstellt.

Ob das Screening-Programm in Bayern das angestrebte Ziel einer Reduktion der Brustkrebsmortalität erreicht, kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht belastbar beantwortet werden, da die Beobachtungszeit seit Einführung des Screenings zu kurz und die Patientenzahlen bis Ende 2008 noch zu klein sind. Die Trends der Prognosefaktoren sowie der Therapien des Mammakarzinoms, also alle wichtigen Surrogatparameter, legen jedoch den Schluss nahe, dass einige positive Auswirkungen auf das Mammographie-Screening zurückzuführen sind. Auf jeden Fall wäre eine weitere Steigerung der Teilnehmerate wünschenswert, um noch bessere Ergebnisse zu erhalten und die Effektivität des Screening-Programms zu steigern.

6. Publikationen

Publikationen in nationalen und internationalen Fachzeitschriften sind geplant.

Literatur

Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS: Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 333-340.

Bland JM, Altman DG. (1995). Calculating the correlation coefficient with repeated observations. I. Correlation within subjects. *BMJ*, 310:446.

Dinkel HP, Gassel AM, Tschammler A: Is the appearance of microcalcifications on mammography useful in predicting histological grade of malignancy in ductal cancer in situ? *The British Journal of Radiology* 2000; 73: 938-944.

Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW: Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.

Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K, Sauer H, Katenkamp D, Mittermayer C, Heidemann E, Schulz KD, Kunath H, Lorenz W, Hölzel D: Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 2002; 38: 578-585.

Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JWW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA: The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2435-2440.

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürliman B, Senn HJ: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1133-1144.

Goldschmidt RA, Victor TA: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Semin. Surg. Oncol* 1996; 12: 314-320.

Gøtzsche PC: On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epid* 2004; 33: 56-64.

Gøtzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.

Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-769.

Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M: Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997; 314: 864-872.

IARC: Handbooks of cancer prevention. Breast cancer screening. Volume 7, IARC press, 2002.

IARC: World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Evaluationsbericht 2005-2007. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland, 2009.

Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2010.

Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau - Eine nationale S3-Leitlinie. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), 2004.

Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück H-J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K-D, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung, 2008.

Liu FG, Wang J, Liu K, Snaveley DB: Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. *Stat Med* 2006; 25: 1275-1286.

Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E: Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 220-224.

Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Zappa M, Crocetti E, Vezzosi V, Bianchi S, Cataliotti L, Rosselli del Turco M: Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. *BMJ* 2002; 325: 418.

Samnakay N, Tinning J, Ives A, Willsher P, Archer S, Wylie E, Saunders C: Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme. *ANZ J Surg* 2005; 75: 936-939.

Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roesner R: Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *L Natl Cancer Inst* 1982; 69: 349-355.

Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ, Carmalt HL, Janu NC, Rickard MT, Donnellan MJ: Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg* 2001; 71: 398-402.

Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW: Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405-1410.

Vaydia JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Essermann L, Holtveg HMR, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91-102.

WHO (2010). <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>, September 2010

Willgeroth F, Baumann M, Blaser D, Froschauer S, de Waal J, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Käab V, Stich V, Thomaschewski S, Walter D: Bayerisches Mammographiescreening (BMS). *Radiologe* 2005; 45: 264-268.

Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, De Lisi V, Falcini F, Federico M, Ferretti S, Moffa IF, Mangone L, Mano MP, Naldoni C, Ponti A, Traina A, Tumino R, Paci E: Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Brit J Cancer* 2006; 95: 1265-1268.