

Persönliche PDF-Datei für

Schrodi S., Braisch U., Schenkirsch G., Maisel T., Petsch S.,
Hölzel D., Klinkhammer-Schalke M., Mäder U., Schuller L.,
Heywang-Köbrunner S. H., et al.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Veränderungen der Therapie
des Mammakarzinoms in Bayern
seit Einführung des Mammo-
grafie-Screenings. Eine Analyse
bayerischer Krebsregisterdaten
der Jahre 2000 bis 2008

Senologie 2013; 10: 225–235

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2013 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1611-6453

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Veränderungen der Therapie des Mammakarzinoms in Bayern seit Einführung des Mammografie-Screenings. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008

Changes in Therapy for Breast Cancer Patients as a Result of Mammography Screening. An Analysis of Bavarian Cancer Registry Data from 2000 to 2008

Autoren

S. Schrodi¹, U. Braisch², G. Schenkirsch³, T. Maisel⁴, S. Petsch⁵, D. Hölzel¹, M. Klinkhammer-Schalke⁶, U. Mäder⁷, L. Schuller⁸, S. H. Heywang-Köbrunner⁸, M. Meyer², J. Engel¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Brustkrebs
- Früherkennung
- Mammografie-Screening
- Therapie
- Krebsregister
- Versorgungsforschung

Key words

- breast cancer
- screening
- mammography
- therapy
- cancer registry
- outcome research

Erstpublikation

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1331732>
 Online-Publikation: 12.2.2013
 Gesundheitswesen 2013;
 75: 632–642
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 0941-3790

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1356116>
 Senologie 2013; 10: 225–235
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Simone Schrodi
 Tumorregister München
 (TRM) des Tumorzentrums
 München (TZM) am Institut
 für medizinische
 Informationsverarbeitung,
 Biometrie und Epidemiologie
 (IBE) Klinikum Großhadern,
 Ludwig-Maximilians-Universität
 (LMU) München
 Marchioninistraße 15
 81377 München
schrodi@ibe.med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

Ziel: Ende 2003 startete in Bayern, einer Region mit 12,5 Millionen Einwohnern, ein qualitäts-gesichertes Mammografie-Screening-Programm, das Ende 2006 in das bundesweite Screening überging. Ziel der Studie war eine bevölkerungs-bezogene Analyse von ersten Auswirkungen des Mammografie-Screenings auf die Therapien des Mammakarzinoms.

Methoden: In die Analyse gingen 75 475 in den 6 bayerischen klinischen Krebsregistern gemeldete Brustkrebsfälle der Diagnosejahre 2000 bis 2008 ein, wovon 51,4% auf die Altersgruppe 50–69 Jahre und somit auf die anspruchsberechtigten Frauen entfielen. Die Trends der Prognosefaktoren und Standardtherapien wurden für 3 Altersgruppen (bis 49 Jahre, 50–69 Jahre, ab 70 Jahre) anhand der jährlichen prozentualen Verteilungen sowie der 95%-Konfidenzintervalle für die Differenz der Anteile der Diagnosejahre 2000 und 2008 analysiert. Für die Interpretation der Therapietrends wurden logistische Regressionsmodelle verwendet.

Ergebnisse: Die Trends der Standardtherapien zeigen, dass die beobachteten zunehmend günstigeren Stadienverteilungen dazu beigetragen haben könnten, dass insbesondere bei den 50-bis 69-jährigen Frauen signifikant häufiger auf radikale Operationsverfahren wie Mastektomie (2000: 32,6%; 2008: 19,6%) oder Axilladissektion (89,0% vs. 37,0%) verzichtet wird. Die Zunahme der durchgeführten Strahlentherapien (59,7% vs. 66,6%) ist dabei zum Teil eine Folge der zunehmenden brusterhaltenden Operationen. Die Verschiebung hin zu günstigeren Prognosefaktoren führt leitliniengerecht zu einer Zunahme des Anteils alleiniger endokriner Therapien (28,5% vs. 40,7%), einem Rückgang des Anteils alleiniger Chemotherapien (20,4% vs. 13,1%) und damit insgesamt zu schonenderen systemischen Therapien. Diese Trends verstärken sich in den Folge-

Abstract

Purpose: A quality controlled mammography screening programme was initiated at the end of 2003 in Bavaria, a region with 12.5 million inhabitants, and transferred over to the national screening programme at the end of 2006. The purpose of this study was to evaluate immediate population-based consequences of mammography screening on breast cancer therapy.

Methods: Data from 75 475 breast cancer cases, diagnosed between 2000 and 2008 and registered in one of the 6 Bavarian clinical cancer registries were analysed. 51.4% of these patients were between 50 and 69 years of age and therefore the target population for screening. Trends of prognostic factors and standard therapies were calculated for 3 age groups (≤ 49 years, 50–69 years, ≥ 70 years) by means of annual percentages as well as 95%-confidence intervals for the percent difference between 2000 and 2008 (year of diagnosis). For interpretation of therapy trends, logistic regression models were calculated.

Results: Therapy trends showed that the increasingly favourable stage distribution may have resulted in the reduction of more radical surgical methods such as mastectomy (2000: 32.6%; 2008: 19.6%) or axillary dissection (89.0% vs. 37.0%), especially for women aged 50–69. An increase of radiation therapies (59.7% vs. 66.6%) can be explained to some extent by the increase in breast conserving surgeries. The shift to more favourable prognostic factors led, in accordance with the guidelines, to an increase of the proportion of singular endocrine therapies (28.5% vs. 40.7%), a decrease of chemotherapies (20.4% vs. 13.1%) and therefore to more gentle systemic therapies overall. These trends strengthened in the years following the introduction of screening, with a simultaneous rise of screening participants in the target population.

jahren nach Einführung des Screenings, bei gleichzeitigem Anstieg des Anteils der Screeningteilnehmerinnen in der Zielbevölkerung.

Schlussfolgerung: Mit Einführung des Mammografie-Screenings in Bayern zeigt sich der erwartete Trend zu günstigeren Prognosefaktoren, was u. a. auch zu den zunehmend schonenderen Therapien geführt haben könnte. Ob das Mammografie-Screening-Programm in Bayern das angestrebte Ziel der Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs erreicht, ist zuerst mit Krebsregistervergleichen nach Teilnahmestatus zu analysieren und später mit dem Trend der Mortalität.

Hintergrund

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2008 erhielten einer Schätzung der WHO zufolge 1,38 Millionen Frauen diese Diagnose [1]. In Deutschland erkrankten laut einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2008 ca. 71 000 Frauen, laut der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID) liegt die Neuerkrankungszahl für 2009 sogar bei ca. 72 000 Frauen [2]. Etwa 17 000 Frauen starben 2008 an ihrem Mammakarzinom [3].

Um die Brustkrebsmortalität nachhaltig zu senken, empfiehlt die WHO ein qualitätsgesichertes Mammografie-Screening-Programm [4]. In verschiedenen Ländern wurde die Langzeiteffektivität des Screenings für die Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen bereits gezeigt [5–9]. Da hierfür allerdings eine lange Nachbeobachtungszeit erforderlich ist und erst 2006 ein bundesweites Screening-Programm initiiert wurde, steht in Deutschland derzeit die Evaluation von Kurzzeiteffekten, also von Surrogatparametern wie Inzidenzanstieg oder Stadienverschiebungen im Vordergrund [10–12]. Zu Auswirkungen des Screenings auf die Therapien des Mammakarzinoms gibt es bislang nur wenige Studien. Diskutiert wird dabei vor allem die Aussage, dass das Mammografie-Screening die Mastektomieerhöhung [8,13–17]. Der Einfluss des Screenings auf die operative Therapie der Axilla oder auf systemische Therapien wurde bislang kaum untersucht.

In Bayern, einem Bundesland mit einer Bevölkerung von 12,5 Millionen Einwohnern, startete ab Ende 2003 das Bayerische Mammografie-Screening, bevor es Ende 2006 in das bundesweite Screening-Programm übergang. Der Anteil aller Screeningteilnehmerinnen (einschließlich Selbsteinladerinnen) an der Zielbevölkerung der 50- bis 69-jährigen Frauen in Bayern betrug im Jahr 2003 noch 0%, stieg im Folgejahr auf 5% und im Jahr 2005 auf 10% an. Nach einem leichten Rückgang im ersten Jahr des bundesweiten Screenings (2006: 9%) waren in den folgenden Jahren steigende Teilnahmeraten zu verzeichnen (2007: 10%, 2008: 16%) [18]. Zu beachten ist, dass die 50 bis 69-jährigen Frauen nur alle 2 Jahre zum Screening eingeladen werden, weshalb die jährlichen Raten halbiert sind. Die Kooperationsgemeinschaft Mammografie berichtet für den Zeitraum 2005–2007 eine Teilnahmerate (anteilig an den eingeladenen Frauen) von 48%, wenn die Selbsteinladerinnen berücksichtigt werden und von 42,6% ohne Selbsteinladerinnen [10].

Bereits vor der Implementierung der qualitätsgesicherten Screeningprogramme wurden Mammografien zur Früherkennung von Brustkrebs durchgeführt. Dieses sogenannte „graue Screening“, dessen Ausmaß schwer zu beziffern ist, wird auch weiterhin parallel praktiziert und muss daher bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden.

Conclusion: The introduction of mammography screening in Bavaria has already shown the expected trend towards more favourable prognostic factors. Among other things, this could be a reason for the increasing use of more gentle therapies. Whether the screening in Bavaria leads to a mortality reduction, has to be analysed on the basis of an initial comparison of participation status followed by the trends in mortality thereafter.

Das Ziel der vorliegenden Analyse war die Evaluation der Veränderungen der Therapien des Mammakarzinoms seit Einführung des Mammografie-Screening-Programmes in Bayern.

Methoden

Um für die Evaluation der Kurzzeiteffekte des Screenings auch Daten mit einem längeren Beobachtungszeitraum vor der Einführung des Screenings zu erhalten, wurden alle Brustkrebspatientinnen (einschließlich in situ Karzinome) der Jahre 2000–2008 in die Studie eingeschlossen. Insgesamt gingen 75 475 Fälle der 6 bayerischen klinischen Krebsregister in die Analyse ein. Davon entfielen 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 Mammografie-Screening-Programms.

Für die Beurteilung der Effekte des Screenings ist die Teilnahmerate am Mammografiescreening zu berücksichtigen. Da für die vorliegende Studie keine Daten über die Einladungsrate verfügbar waren, wurde für die Interpretation der Ergebnisse der Anteil aller Screeningteilnehmerinnen an der Bezugsbevölkerung der 50- bis 69-jährigen Frauen berücksichtigt [18].

Da in den 6 bayerischen klinischen Krebsregistern seit 2002 eine vollzählige Erfassung, d. h. über 90% aller Brustkrebsfälle erfolgt, ist ab diesem Zeitpunkt der Bevölkerungsbezug für Bayern, einem Bundesland mit 12,5 Millionen Einwohnern, gegeben. Die Vollzähligkeit für den Zeitraum 2000–2001 dürfte bei ca. 80% liegen.

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 enthalten.

Bei den insgesamt 44 575 Fällen (59,1% der Gesamtpopulation), die für die Einteilung in die Risikogruppen nach St.Gallen [19] berücksichtigt werden konnten, handelt es sich um Patientinnen in der adjuvanten Situation mit einem invasiven Karzinom. Für diese Gruppeneinteilung ausgeschlossen wurden daher in situ Karzinome, neoadjuvant behandelte, nicht operierte oder primär metastasierte Patientinnen sowie Frauen mit einem inflammatorischen Karzinom (pT4d), da für diese Untergruppen die Empfehlungen von St. Gallen nicht gelten.

Da der Wirkstoff Trastuzumab für die adjuvante Therapie HER2/neu-positiver Mammakarzinome erst ab 2006 zugelassen war und die systematische Dokumentation erst verzögert begann,

Tab. 1 Zeitliche Veränderungen der klassischen Prognosefaktoren des Mammakarzinoms.

	2000	2008	Differenz
	n (%)	n (%)	% (95 %-KI*)
Altersgruppen			
bis 49	1264 (22,2)	1835 (19,3)	-2,9 (-5,8; 0,0)
50 – 69	2936 (51,7)	4948 (52,2)	0,5 (-1,8; 2,8)
ab 70	1482 (26,1)	2701 (28,5)	2,4 (-0,4; 5,2)
in situ Karzinom			
bis 49	91 (7,2)	174 (9,5)	2,3 (-4,6; 9,1)
50 – 69	201 (6,8)	615 (12,4)	5,6 (1,2; 9,9)
ab 70	63 (4,3)	146 (5,4)	1,2 (-5,0; 7,3)
pT 2/3/4 (> 2 cm)			
bis 49	466 (41,8)	484 (32,8)	-9,0 (-15,1; -2,9)
50 – 69	1091 (41,4)	1305 (29,4)	-12,0 (-15,8; -8,1)
ab 70	770 (57,6)	1327 (56,9)	-0,8 (-5,1; 3,6)
pTx			
	26 (0,5)	136 (1,4)	1,0 (-2,3; 4,3)
pN+			
bis 49	425 (41,0)	488 (34,9)	-6,1 (-12,4; 0,3)
50 – 69	972 (40,1)	1217 (30,2)	-9,9 (-13,9; -5,9)
ab 70	469 (44,5)	874 (41,9)	-2,6 (-8,2; 3,0)
pNx			
	299 (5,3)	427 (4,5)	-0,8 (-4,0; 2,4)
pM1			
bis 49	47 (3,7)	56 (3,1)	-0,7 (-7,7; 6,4)
50 – 69	142 (4,8)	207 (4,2)	-0,7 (-5,1; 3,8)
ab 70	92 (6,2)	224 (8,3)	2,1 (-4,0; 8,2)
pMx			
	791 (13,9)	1602 (16,9)	3,0 (-0,1; 6,0)
G3			
bis 49	494 (45,1)	593 (35,1)	-10,0 (-15,9; -4,2)
50 – 69	968 (37,9)	1221 (26,8)	-11,1 (-15,0; -7,1)
ab 70	472 (36,4)	725 (28,5)	-7,9 (-13,4; -2,5)
multipler Tumor			
bis 49	250 (14,2)	360 (17,8)	3,6 (-2,3; 9,4)
50 – 69	419 (14,3)	653 (13,2)	-1,1 (-5,3; 3,2)
ab 70	152 (10,3)	331 (12,3)	2,0 (-4,0; 8,0)
Hormonrezeptor positiv			
bis 49	634 (77,9)	1262 (80,9)	3,1 (-0,8; 7,0)
50 – 69	1594 (81,5)	3637 (86,8)	5,3 (3,1; 7,5)
ab 70	825 (88,2)	1987 (88,1)	-0,1 (-2,7; 2,5)
Low risk (St. Gallen)			
bis 49	29 (4,9)	87 (8,3)	3,5 (-6,3; 13,2)
50 – 69	96 (6,5)	391 (12,6)	6,2 (0,3; 12,1)
ab 70	25 (4,3)	90 (5,7)	1,5 (-7,8; 10,7)

* KI = Konfidenzintervall

konnte dieser Aspekt bei der Bildung der Risikogruppen sowie bei der Bewertung der Therapietrends nicht berücksichtigt werden.

Bei allen Analysen wurden neben den absoluten Fallzahlen die jährlichen prozentualen Verteilungen jeweils für die 3 Altersgruppen der bis 49-Jährigen, der 50- bis 69-Jährigen und der ab 70-Jährigen berechnet und grafisch dargestellt.

Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz erfolgte die Berechnung der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für die Differenzen der Anteilswerte der Jahre 2000 und 2008. 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.

Ergebnisse

Fallzahlen und Inzidenz

Für die Interpretation von Anteilen im zeitlichen Verlauf ist der Trend der zugrundeliegenden Fallzahlen von Bedeutung. In allen 3 Altersgruppen ist eine steigende Tendenz bei den absoluten Erkrankungszahlen zu verzeichnen, die Größenordnung dieser Zunahme ist absolut in den Untergruppen zwar unterschiedlich (bis 49 Jahre: +571; 50–69 Jahre: +2012; ab 70 Jahre: +1219, vgl.

• **Tab. 1**), die Anteile der Altersgruppen haben sich hingegen im betrachteten Zeitraum nicht signifikant verändert. Die Zunahme der absoluten Fallzahlen dürfte neben dem demografischen Wandel (mittlere und ältere Altersgruppe betreffend) und der Einführung des Mammografie-Screenings eventuell auch durch ein vorher bereits erfolgtes „graues Screening“ (mittlere und zum Teil jüngere Altersgruppe betreffend) sowie durch eine zunehmend vollzählige Krebsregistrierung in allen Altersgruppen bedingt sein.

Bezüglich der rohen Inzidenz zeigt sich bei den bis 49-Jährigen ein konstanter Verlauf der Rate, während bei den 50- bis 69-Jährigen und bei den älteren Patientinnen bis 2005 ein deutlicher Anstieg erkennbar ist. Seit 2006 stabilisieren sich diese Raten wieder (vgl. • **Abb. 1**). Da der Anstieg bereits vor der Implementierung des Screenings im Bayern begann und nicht nur die Altersgruppe 50 – 69 Jahre betrifft, dürfte es sich um Mischeffekte

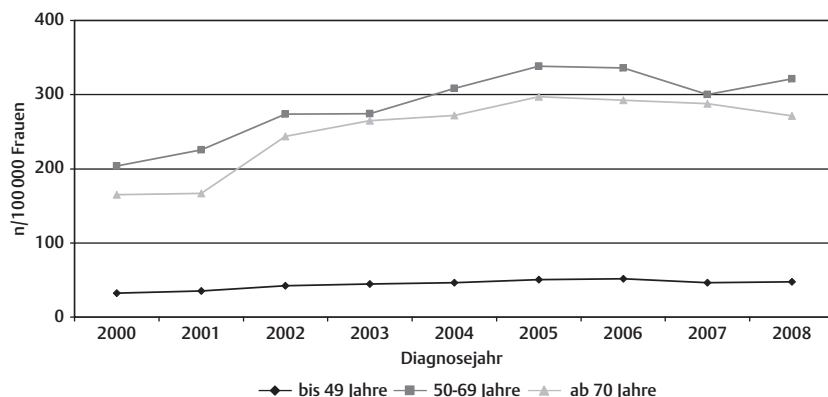


Abb. 1 Trend der rohen Inzidenz des Mammakarzinoms in den verschiedenen Altersgruppen (Bezugsbevölkerung: Bayern 2000: 6,2 Mio. Frauen, 2008: 6,4 Mio. Frauen).

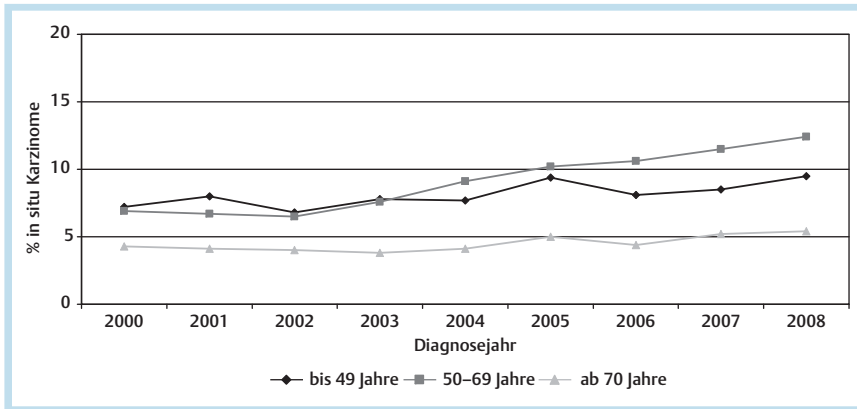


Abb. 2 Trend der in situ Karzinome in den verschiedenen Altersgruppen, bezogen auf alle Patientinnen (N = 75 475) (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N = 91/174; 50 – 69 J.: N = 201/615; ab 70 J.: N = 63/146).

zwischen „grauem Screening“ und dem Bayerischen Mammografie-Screening handeln. Der zu erwartende Inzidenzrückgang nach der Prävalenzrunde ist wahrscheinlich aufgrund steigender Teilnahmeraten im Beobachtungszeitraum noch nicht eingetreten.

Zeitliche Veränderungen der klassischen Prognosefaktoren

Da die Therapiewahl beim Mammakarzinom maßgeblich von den Prognosefaktoren abhängt, wurde zunächst deren Veränderung im zeitlichen Verlauf getrennt für die 3 Altersgruppen analysiert.

Der Anteil der in situ Karzinome stieg bei den bis 49-Jährigen und bei den 50- bis 69-Jährigen ab 2003 stetig an (vgl. [Abb. 2](#)). Wie aus [Tab. 1](#) hervorgeht, war die Zunahme in der Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen statistisch signifikant und mit 5,6 Prozentpunkten (95 %-KI 1,2; 9,9) (2000: 6,8%; 2008: 12,4%) etwas stärker als bei den bis 49-Jährigen mit 2,3 Prozentpunkten (95 %-KI – 4,6; 9,1) (2000: 7,2%; 2008: 9,5%). In der Altersgruppe ab 70 Jahre gab es im Beobachtungszeitraum kaum Veränderungen (95 %-KI – 5,0; 7,3) (2000: 4,3%; 2008: 5,4%).

Die Rate fortgeschrittener invasiver Karzinome (Tumorgröße über 2 cm) sank in den Altersgruppen bis 49 Jahre und 50 – 69 Jahre ab dem Jahr 2004 stetig und signifikant, während sie bei den über 70-Jährigen stabil blieb. Der Gesamtrückgang zwischen 2000 und 2008 betrug in der jüngsten Altersgruppe 9 Prozentpunkte (95 %-KI – 15,1; – 2,9) (2000: 41,8%; 2008: 32,8%), in der Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen 12 Prozentpunkte (95 %-KI – 15,8; – 8,1) (2000: 41,4%; 2008: 29,4%) und in der Gruppe über 70 Jahre 0,8 Prozentpunkte (95 %-KI – 5,1; 3,6) (2000: 57,6%; 2008: 56,9%) (vgl. [Tab. 1](#)). Die absoluten Fallzahlen sanken ab 2006 (nicht extra ausgewiesen in [Tab. 1](#)), entsprechend den Anteilswerten bei den 50- bis 69-Jährigen am stärksten (minus 359 Fälle zwischen 2006 und 2008), bei den bis 49-Jährigen etwas schwächer (minus 145 Fälle) und bei den ab 70-Jährigen kaum (minus 71 Fälle).

Bezüglich der Rate pathologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasen (pN+) zeigten die Daten bei den 50- bis 69-Jährigen einen statistisch signifikanten Rückgang von 9,9 Prozentpunkten (95 %-KI – 13,9; – 5,9) (2000: 40,1%; 2008: 30,2%). Bei den bis 49-Jährigen war die Abnahme etwas schwächer und nicht signifikant (95 %-KI – 12,4; 0,3) (2000: 41,0%; 2008: 34,9%) und bei den älteren Patientinnen war nahezu kein Trend erkennbar (95 %-KI – 8,2; 3,0) (2000: 44,5%; 2008: 41,9%).

Bezüglich der Rate der primären Metastasierung (pM1) war in keiner der Altersgruppen ein Trend erkennbar, die Rate schlecht

differenzierter Karzinome (G3) fiel hingegen in allen Altersgruppen ab dem Jahr 2003 stetig und signifikant. Am stärksten war dieser Rückgang in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre mit 11,1 Prozentpunkten (95 %-KI – 15,0; – 7,1) (2000: 37,9%; 2008: 26,8%), gefolgt von den bis 49-Jährigen mit 10 Prozentpunkten (95 %-KI – 15,9; – 4,2) (2000: 45,1%; 2008: 35,1) und den ab 70-Jährigen mit 7,9 Prozentpunkten (95 %-KI – 13,4; – 2,5) (2000: 36,4%; 2008: 28,5%).

Da die Detektion mehrerer Tumorherde in einer Brust in Abhängigkeit vom Abstand der Herde eine relative Kontraindikation zum brusterhaltenden Vorgehen darstellt, wurde auch der Faktor Multiplizität im zeitlichen Verlauf analysiert. Hier zeigte sich in keiner der 3 Altersgruppen eine deutlicher Trend. Da vor jeder Therapie des Mammakarzinoms eine Mammografie durchgeführt wird, war allerdings auch kein ausgeprägter Trend bezüglich des Anteils multipler Tumoren aufgrund des Mammografie-Screenings zu erwarten, wenn deren Häufigkeit nicht oder nur gering von der Größe des Primärtumors abhängt.

Die Wahl der systemischen Therapie wird unter anderem vom Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor) bestimmt. Während der Anteil hormonsensibler Tumoren bei den ab 70-Jährigen über den Beobachtungszeitraum konstant blieb (95 %-KI – 2,7; 2,5) (2000: 88,2%; 2008: 88,1%) und bei den bis 49-Jährigen nur geringfügig anstieg (95 %-KI – 0,8; 7,0) (2000: 77,9%; 2008: 80,9%), zeigte sich in der Altersgruppe 50 – 69 eine statistisch signifikante Zunahme um 5,3 Prozentpunkte (95 %-KI 3,1; 7,5) (2000: 81,5%; 2008: 86,8%).

Die meisten der oben genannten Prognosefaktoren gehen in die Risikogruppen laut dem St.Gallen-Konsensus ein, welche die Entscheidung bei der Wahl einer systemischen Therapie erleichtern. Je nach Ausprägung der Prognosefaktoren lassen sich laut des St.Gallen-Konsensus von 2007 3 Risikogruppen unterscheiden: Niedriges (low risk), mittleres (intermediate risk) und hohes Risiko (high risk). In der Niedrigrisikosituation kann eventuell auf eine Chemotherapie, unter Umständen sogar komplett auf eine systemische Therapie verzichtet werden. Bei mittlerem oder hohem Risiko ist immer eine Chemotherapie indiziert und je nach Hormonsensibilität wird zusätzlich eine endokrine Therapie verordnet, bzw. eine Therapie mit Trastuzumab bei HER2/neu positiven Tumoren [19].

Bezogen auf alle Altersgruppen zeigen die bayerischen Krebsregisterdaten einen leichten Anstieg des Anteils der Low-Risk-Gruppe ab 2004, der mit einem entsprechenden Rückgang der High-Risk-Gruppe einhergeht. In der mittleren Risikogruppe blieben die Raten hingegen konstant. Stratifiziert nach den 3 Altersgruppen ist dieser Trend bei den 50- bis 69-jährigen Patien-

tinnen am stärksten, bei den bis 49-Jährigen etwas schwächer und bei den ab 70-Jährigen gar nicht ausgeprägt. Da laut dem St. Gallen-Konsensus bei Niedrigrisikopatientinnen am ehesten auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, ist der Trend dieser Gruppe von besonderem Interesse. Die Datenanalyse ergab einen statistisch signifikanten Anstieg der Rate bei den 50- bis 69-Jährigen (95%-KI 0,3; 12,1) (2000: 6,5%; 2008: 12,6%), eine leichte, aber nicht signifikante Zunahme in der jüngsten Altersgruppe (95%-KI -6,3; 13,2) (2000: 4,9%; 2008: 8,3%) und nahezu konstante Raten bei den älteren Patientinnen (95%-KI -7,8; -10,7) (2000: 4,3%; 2008: 5,7%).

Trend der lokoregionären Therapien

Die beschriebenen Veränderungen bei den Prognosefaktoren haben erheblichen Einfluss auf die lokoregionären und systemischen Therapien des Mammakarzinoms. Die lokoregionäre Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet derzeit in der Regel die lokale Operation des Primärtumors, die chirurgische Entfernung der regionären axillären Lymphknoten bei Tumorbefall der Axilla sowie die lokale (in seltenen Fällen auch regionäre) Strahlentherapie.

In **Abb. 3** sind die Raten für die Brusterhaltende Therapie (BET), anteilig an allen operierten Patientinnen mit bekannter Operationsmethode (N=69.658), aufgetragen. Erkennbar ist eine deutliche Zunahme der BET in allen 3 Altersgruppen: Bei den bis 49-Jährigen beträgt der absolute Anstieg insgesamt 8,8% (95%-KI 4,5; 13,1) (2000: 67,5%; 2008: 76,4%), bei den ab 70-Jährigen 11,2% (95%-KI 6,2; 16,1) (2000: 48,1%; 2008: 59,3%). Der stärkste und nahezu lineare Anstieg ist mit 13,0%

(95%-KI 10,3; 15,7) (2000: 67,4%; 2008: 80,4%) in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre zu verzeichnen.

Die Wahl der Operationsmethode hängt stark von der TumorgroÙe ab: Je kleiner der Tumor, desto höher der BET-Anteil. In situ Karzinome werden etwas häufiger mastektomiert als pT1-Tumoren (22,9% vs. 16,6%), aber seltener als pT2 (38,3%) oder pT3/4-Tumoren (83,3%).

In **Abb. 4** sind die verschiedenen Maßnahmen der regionären axillären Lymphknoteneingriffe für das Gesamtkollektiv dargestellt. Die Daten zeigen eine deutliche Entwicklung: Während die alleinigen axillären Lymphadenektomien (LAD) ab 2002 sehr stark zurückgingen, erfolgte die zunehmende Implementierung der alleinigen Sentinel-Lymphknotenexstirpation (SLNE). Der Vergleich der Trends der LAD in den verschiedenen Altersgruppen zwischen 2000 und 2008 zeigt mit 51,9 Prozentpunkten einen stärkeren Rückgang in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre (95%-KI -54,9; -48,9) (2000: 89,0%; 2008: 37,0%) im Vergleich zu den bis 49-Jährigen mit 39,6 Prozentpunkten (95%-KI -44,3; -34,9) (2000: 85,3%; 2008: 45,7%) und den ab 70-Jährigen mit 26,7 Prozentpunkten (95%-KI -31,2; -22,2) (2000: 75,2%; 2008: 48,5%). Die relativen Häufigkeiten für die durchgeführte Strahlentherapie zeigen in allen 3 Altersgruppen eine leichte Zunahme im zeitlichen Verlauf (vgl. **Tab. 2**). Wie auch aus **Tab. 3** hervorgeht, ist der Anstieg in der jüngsten Altersgruppe mit 3,4 Prozentpunkten am geringsten (95%-KI -0,9; 7,7) (2000: 62,9%; 2008: 66,3%), gefolgt von den 50- bis 69-Jährigen mit 6,8 Prozentpunkten (95%-KI 4,0; 9,6) (2000: 59,7%; 2008: 66,6%) und den ab 70-Jährigen mit 9,1 Prozentpunkten (95%-KI 4,1; 14,0) (2000: 35,2%; 2008: 44,2%). Die Bestrahlungsrate ist allerdings bei älte-

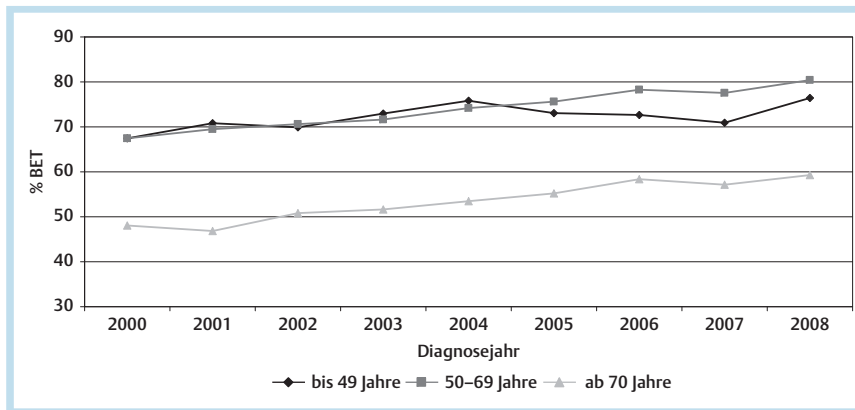


Abb. 3 Trend der Brusterhaltenden Therapie (BET), bezogen auf alle operierten Patientinnen (N = 69.658), in den verschiedenen Altersgruppen, inkl. in situ Karzinome (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N = 670/1174; 50 – 69 J.: N = 1565/3391; ab 70 J.: N = 556/1267).

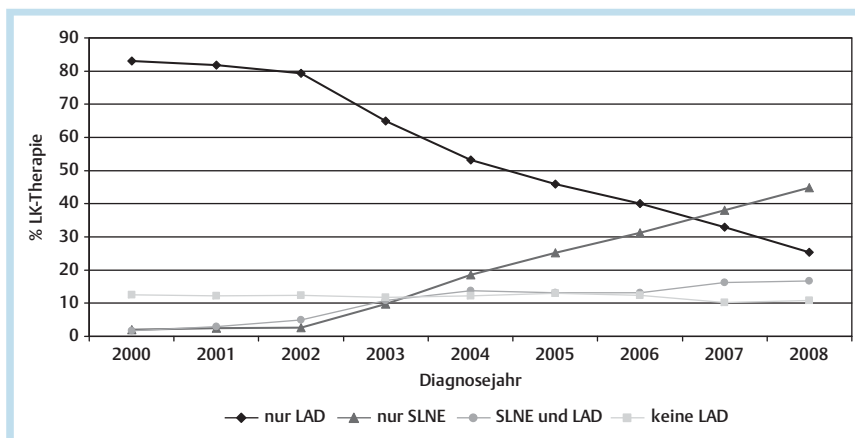


Abb. 4 Trend der der regionären axillären Lymphknoteneingriffe, bezogen auf alle Patientinnen (alle Altersgruppen, inkl. in situ Karzinome, N = 75 475).

ren Patientinnen insgesamt deutlich geringer als bei unter 70-Jährigen.

Trend der systemischen Therapien

Zu den systemischen Therapien des Mammakarzinoms zählen im Wesentlichen die endokrine Therapie, die Chemotherapie sowie die Targeted-Therapie. Da die Daten für letztere nicht für die Auswertung verfügbar waren, wurden die Trends der alleinigen endokrinen Therapie, der alleinigen Chemotherapie und der kombinierten Chemo-/endokrinen Therapie analysiert.

Bezogen auf die Patientinnen, welche laut der Empfehlungen nach St. Gallen für eine adjuvante Therapie in Frage kommen („St. Gallen-Kohorte“, N=44 575) erhielten insgesamt 74,3% der Patientinnen der Niedrigrisikogruppe, 47,2% der mittleren und nur 17,9% der Hochrisikogruppe eine alleinige endokrine Therapie und somit keine Chemotherapie. Im zeitlichen Verlauf ist in

allen 3 Altersgruppen eine Zunahme der Rate der alleinigen endokrinen Therapie erkennbar (vgl. **Abb. 5**). Wie aus **Tab. 3** hervorgeht, stieg der absolute Anteil bei den bis 49-Jährigen um insgesamt 13,2 Prozentpunkte (95%-KI 6,7; 19,8) (2000: 10,4%; 2008: 23,6%), bei den 50–69-Jährigen um 12,2 Prozentpunkte (95%-KI 8,4; 15,9) (2000: 28,5%; 2008: 40,7%) und bei den ab 70-Jährigen um 4,6 Prozentpunkte (95%-KI 0,0; 9,1) (2000: 47,5%; 2008: 52,1%).

Wie aus **Abb. 6** und **Tab. 3** hervorgeht, sanken die Raten der durchgeführten alleinigen Chemotherapie bei den bis 49-Jährigen um 11,8 Prozentpunkte (95%-KI – 17,8; – 5,8) (2000: 34,1%; 2008: 22,3%) und in der Altersgruppe 50–69 Jahre um 7,3 Prozentpunkte (95%-KI – 11,4; – 3,1) (2000: 20,4%; 2008: 13,1%). Bei den ab 70-Jährigen ist hingegen keinerlei Trend erkennbar (95%-KI – 5,6; 6,8) (2000: 5,4%; 2008: 6,0%). 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.

Bezüglich der Durchführung einer kombinierten Chemo- und endokrinen Therapie sind für die 3 Altersgruppen jeweils unterschiedliche Trends erkennbar: Bei den jüngeren Patientinnen stieg die Rate um insgesamt 9,0 Prozentpunkte (95%-KI 2,9; 15,2) (2000: 23,3%; 2008: 32,4%) stetig und signifikant an (vgl. **Tab. 3**). Bei den 50- bis 69-Jährigen fand bis 2002 ein leichter Anstieg statt, der allerdings in den folgenden Jahren wieder fast bis auf das Ausgangsniveau zurückging, sodass die Gesamtzunahme mit 1,7 Prozentpunkten (95%-KI – 2,4; 5,8) (2000: 18,4%; 2008: 20,0%) sehr gering und nicht statistisch signifikant ist. Hier wird der Einfluss des prozentualen Anstiegs der Niedrigrisikogruppe erkennbar. Eine über die gesamte Zeit konstante Rate lässt sich hingegen bei den älteren Patientinnen verzeichnen (95%-KI – 5,9; 6,4) (2000: 6,1%; 2008: 6,3%). Bezieht man auch hier die Therapieform nur auf die „St.Gallen-Population“, erhalten 3,4% der Niedrigrisikogruppe, 24,0% der mittleren und 35,7%

Tab. 2 Radiotherapie nach Zeitraum und Altersgruppen.

Radiotherapie					
		ja		nein	
Zeitraum	Alter	N	%	N	%
2000–2002	bis 49	2714	63,2	1579	36,8
	50–69	6438	62,8	3813	37,2
	ab 70	1930	37,0	3285	63,0
2003–2006	bis 49	5082	67,0	2500	33,0
	50–69	12 499	65,9	6469	34,1
	ab 70	4390	41,8	6100	58,2
2007–2008	bis 49	2430	66,9	1203	33,1
	50–69	6458	67,7	3088	32,3
	ab 70	2442	44,4	3055	55,6
Gesamt		44 383	58,8	31 092	41,2

	2000	2008	Differenz	Logistische Regression
	n (%)	n (%)	% (95%-KI)	OR (95%-KI*)
brusterhaltende Operation				
bis 49	670 (67,5)	1174 (76,4)	8,8 (4,5; 13,1)	1,554 (1,301; 1,856)
50–69	1565 (67,4)	3391 (80,4)	13,0 (10,3; 15,7)	1,983 (1,767; 2,226)
ab 70	556 (48,1)	1267 (59,3)	11,2 (6,2; 16,1)	1,571 (1,360; 1,814)
Lymphadenektomie				
bis 49	774 (85,3)	597 (45,7)	– 39,6 (– 44,3; – 34,9)	0,305 (0,263; 0,355)
50–69	1894 (89,0)	1293 (37,0)	– 51,9 (– 54,9; – 48,9)	0,195 (0,176; 0,215)
ab 70	769 (75,2)	893 (48,5)	– 26,7 (– 31,2; – 22,2)	0,458 (0,402; 0,521)
lokale Radiotherapie				
bis 49	795 (62,9)	1216 (66,3)	3,4 (– 0,9; 7,7)	1,159 (0,998; 1,346)
50–69	1754 (59,7)	3293 (66,6)	6,8 (4,0; 9,6)	1,341 (1,220; 1,474)
ab 70	521 (35,2)	1194 (44,2)	9,1 (4,1; 14,0)	1,461 (1,282; 1,666)
alleinige endokrine Therapie				
bis 49	131 (10,4)	433 (23,6)	13,2 (6,7; 19,8)	2,671 (2,164; 3,297)
50–69	838 (28,5)	2015 (40,7)	12,2 (8,4; 15,9)	1,720 (1,559; 1,897)
ab 70	704 (47,5)	1406 (52,1)	4,6 (0,0; 9,1)	1,200 (1,057; 1,362)
alleinige Chemotherapie				
bis 49	431 (34,1)	409 (22,3)	– 11,8 (– 17,8; – 5,8)	0,554 (0,472; 0,650)
50–69	598 (20,4)	647 (13,1)	– 7,3 (– 11,4; – 3,1)	0,558 (0,521; 0,664)
ab 70	80 (5,4)	162 (6,0)	0,6 (– 5,6; 6,8)	1,118 (0,849; 1,473)
Chemo- und endokrine Therapie				
bis 49	295 (23,3)	594 (32,4)	9,0 (2,9; 15,2)	1,572 (1,335; 1,850)
50–69	539 (18,4)	992 (20,0)	1,7 (– 2,4; 5,8)	1,115 (0,992; 1,253)
ab 70	90 (6,1)	170 (6,3)	0,2 (– 5,9; 6,4)	1,039 (0,798; 1,352)

Tab. 3 Trend der Therapien des Mammakarzinoms.

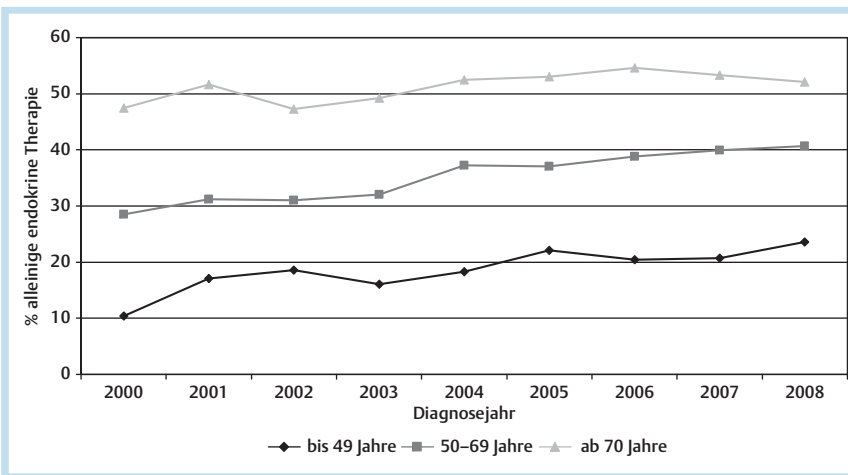


Abb. 5 Trend der alleinigen endokrinen Therapie nach Altersgruppen, bezogen auf alle Patientinnen in der adjuvanten Situation mit einem invasiven Karzinom (N = 44.575) (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N = 131/433; 50 – 69 J.: N = 838/2015; ab 70 J.: N = 704/1406).

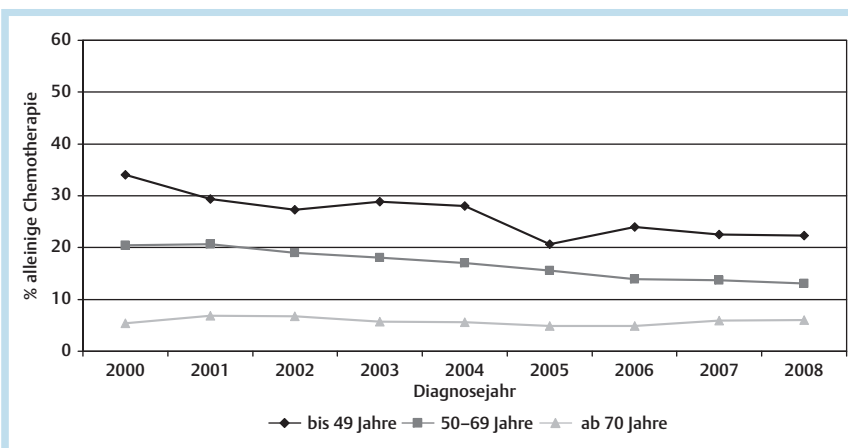


Abb. 6 Trend der alleinigen Chemotherapie nach Altersgruppen, bezogen auf alle Patientinnen in der adjuvanten Situation mit einem invasiven Karzinom (N = 44 575) (Fallzahlen 2000/2008: bis 49 J.: N = 431/409; 50 – 69 J.: N = 598/647; ab 70 J.: N = 80/162).

der Hochrisikogruppe sowohl eine Chemo- als auch eine endokrine Therapie.

In **Tab. 3** sind die beschriebenen Ergebnisse zu den Trends der Therapien des Mammakarzinoms zusammengefasst. Zusätzlich wurde zu jeder Therapie und für die 3 Altersgruppen jeweils eine logistische Regression mit der betreffenden Variable als binäre abhängige und den Diagnosejahren 2001 – 2008 als unabhängige Variablen modelliert. Referenz ist dabei das Jahr 2000, in der Tabelle sind jeweils die Odds Ratios für das Jahr 2008 angegeben. So ist beispielsweise die Chance auf eine brusterhaltende Operation in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre im Jahr 2008 fast um das Zweifache höher als im Jahr 2000 (OR 1,9; 95%-KI 1,8; 2,2). Die Odds-Ratio für eine Lymphadenektomie im Jahr 2008 im Vergleich zum Jahr 2000 beträgt hingegen nur 0,2 (95%-KI 0,2; 0,2).

Diskussion

▼ Prognosefaktoren

Die Daten der bayerischen Krebsregister zeigten im Beobachtungszeitraum vor allem bei den 50- bis 69-jährigen Frauen eine anteilmäßige Verschiebung zu prognostisch günstigeren Karzinomen, während fortgeschrittene Tumoren seltener wurden. In der Altersgruppe bis 49 Jahre waren teilweise ähnliche Muster erkennbar. Die Differenzen zwischen den Jahren 2000 und 2008 waren mit Ausnahme der Tumoren über 2 cm und schlecht differenzierter Karzinome allerdings geringer als in der mittleren Al-

tersgruppe und nicht statistisch signifikant. In der Altersgruppe ab 70 Jahre blieben die Raten der meisten Prognosefaktoren (außer G3-Tumoren) weitgehend stabil.

Für einen möglichen Screening-Effekt spricht, dass die beschriebenen Veränderungen vor allem in der Altersgruppe 50 – 69 Jahre und somit der Zielgruppe des Mammografie-Screenings zu beobachten waren.

Dass auch in der jüngeren Altersgruppe eine Verbesserung der Prognosefaktoren erkennbar ist, lässt vermuten, dass das Mammografie-Screening auch Auswirkungen auf das Früherkennungsverhalten der jüngeren Frauen zu haben scheint. Die Einführung des qualitätsgesicherten Mammografie-Screenings führte zu einer breiten öffentlichen Diskussion des Themas Screening und dürfte auch ein verstärktes Risikobewusstsein über die häufigste Krebserkrankung der Frau, eben insbesondere auch bei den jüngeren Frauen zur Folge gehabt haben. Des Weiteren werden Abrechnungsdaten für klinische Mammografien diskutiert, die zusammen mit den Screening-Mammografien eine erhebliche Steigerung innerhalb und außerhalb des Anspruchsintervals zeigen. Auch ist der steigende Einsatz der Tomosynthese, des MRT und der Sonografie der Brust bekannt. Dies könnte die positive Entwicklung hin zu prognostisch günstigeren Tumorgößen der invasiven Karzinome in der Gruppe der unter 50-Jährigen erklären. Leider gibt es keine zitierfähigen Daten, die alle Befunde außerhalb des Anspruchsaltersintervalls belastbarer interpretieren ließen.

Für einen Mammografie-Screening-Effekt bei den 50–69-Jährigen spricht auch die Entwicklung der in situ Karzinome, die in der Regel nur mammografisch entdeckt werden. Bei den jüngeren Frauen ist ein geringer prozentualer Anstieg erkennbar, der allerdings nicht statistisch signifikant ist. In der Altersgruppe der anspruchsberechtigten Frauen hat sich der Anteil fast verdoppelt und die Veränderung zwischen 2000 und 2008 ist statistisch signifikant.

Lokale Operation

Der signifikante Anstieg der BET-Rate in allen 3 Altersgruppen dürfte vor allem durch die Umsetzung 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 BET mit anschließender Bestrahlung und einer modifiziert radikalen Mastektomie im Hinblick auf Metastasenfreiheit und Überlebenszeit belegt [20–22], sodass die BET bereits Umsetzung fand, bevor sie von der ersten nationalen S3-Leitlinie im Jahr 2004 empfohlen wurde. Dieser Leitlinie zufolge sollte bei invasiven Karzinomen eine vollständige Amputation der Brust nur bei Kontraindikationen zur BET erfolgen wie z. B. bei einer ungünstigen Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen, befallenen Resektionsrändern, einem multiplen Tumor, einem inflammatorischen Karzinom oder wenn keine Radiotherapie möglich ist bzw. diese von der Patientin abgelehnt wird. Auch für in situ Karzinome wird eine BET angeraten, Kontraindikationen sind hier eine Tumorgröße über 4 cm oder eine inkomplette Tumorentfernung auch nach mehreren Nachresektionen [23]. In der aktualisierten Leitlinie, die 2008 erschien, gibt es hingegen für in situ Karzinome mit Hinweis auf die ungenügende Datenlage und die biologische Heterogenität dieser Tumoren keine Empfehlung mehr bezüglich der lokalen Operation des Primärtumors [24]. Die Daten zeigen, dass in situ Karzinome häufiger mastektomiert werden als T1-Tumoren, aber seltener als T2 oder T3/4-Tumoren. Eine Ursache dafür könnte der höhere Anteil ausgedehnter in situ Karzinome bei Beginn eines organisierten Screening-Programmes sein.

Trotz Zunahme der in situ Karzinome, die vor allem mammografisch und somit zunehmend mit Einführung eines Mammografie-Screening-Programmes entdeckt werden, zeigte sich bei den 50- bis 69-jährigen Patientinnen der stärkste Anstieg der BET-Rate mit entsprechendem Rückgang der Mastektomie-Rate. Da in dieser Altersgruppe auch der stärkste Rückgang fortgeschrittener Tumoren stattgefunden hat und wie bereits erwähnt die Art der lokalen Operationsmethode von der Tumorgröße abhängt, ist die Einführung des Screeningprogrammes in Bayern als eine mögliche Ursache für den Anstieg der BET-Rate zu vermuten. Es fanden sich zudem auch keinerlei Hinweise auf einen Abfall von Faktoren, die eine Mastektomie indizieren, wie beispielsweise Multiplizität. Insgesamt bestätigen damit die bayerischen Krebsregisterdaten die Ergebnisse von Studien, die eine Zunahme der BET und einen Rückgang von Mastektomien nach der Einführung eines Mammografie-Screening-Programmes ergaben [14, 17]. Auch zeigte sich in einigen kontrollierten Studien, dass Patientinnen, deren Mammakarzinom im Rahmen eines Screening-Programmes entdeckt wurde, im Vergleich zu nicht gescreenten Frauen ein signifikant geringeres Risiko für eine Mastektomie haben [13, 15–17].

Die gegensätzliche Behauptung, dass bei gescreenten Frauen ca. 20% mehr Mastektomien durchgeführt werden als bei unge-

screenten [25, 26], 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 bei den 50- bis 69-jährigen unter Einbeziehung der in situ Karzinome als unwahrscheinlich.

Regionäre axilläre Lymphknoteneingriffe

Die Auswertung der operativen Eingriffe an den axillären Lymphabflussgebieten ergab eine starke Abnahme der alleinigen Lymphadenektomie (LAD) ab 2002, die mit einer gleichzeitigen Zunahme der alleinigen Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) einhergeht. In der Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen Patientinnen war dieser Trend stärker als in den beiden anderen Altersgruppen.

Auch wenn die Brustkrebssterblichkeit nicht beeinflusst wird, ist die Sentinel-Technik mit einer wesentlich geringeren postoperativen Morbidität verbunden [27–29], was eine Ursache für die zügige Etablierung der Sentinel-Technik sein könnte. Zum Zeitpunkt der Implementierung der S3-Leitlinie 2004 wurde das neue Verfahren zunächst nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen [23]. Erst in der S3-Leitlinie von 2008 wird bei klinisch freier Axilla eine SLNE zur Bestimmung des Nodalstatus zum Standard erklärt. Nur bei positiven Sentinellymphknoten oder bei klinischem Befall der axillären Lymphknoten wird in der Regel weiterhin die Indikation zur einer Axilladisektion gestellt, in der Absicht, das Risiko für axilläre Rezidive zu senken [24]. Eine Ursache für den frühen Rückgang des Anteils an Axilladisektionen könnte somit auch eine rege Teilnahme an Sentinel-Studien sein. Dass sich neben dieser Entwicklung möglicherweise auch die Einführung des Mammografie-Screening-Programmes in Bayern ab 2003 auf die regionäre Therapie des Mammakarzinoms auswirkt, lässt der stärkere Trend in der Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen im Vergleich zu den beiden anderen Altersgruppen vermuten. Da eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und axillärem Tumorbefall besteht [30], führt der Rückgang fortgeschrittener Tumoren, der ebenfalls bei den 50- bis 69-jährigen Frauen am stärksten war, zu einer geringeren Rate von Tumoren mit befallenen Lymphknoten. Dies wiederum hat weniger Axilladisektionen zur Folge. Da der Rückgang des Anteils fortgeschrittener Tumoren bei den jüngeren Frauen etwas geringer war, ist auch der Rückgang von Axilladisektionen entsprechend geringer.

Radiotherapie

Bezüglich der Radiotherapie zeigte sich ein leichter Anstieg der Raten in allen 3 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 in der Altersgruppe 50–69 Jahre mit ca. 7%. Allerdings werden ältere Patientinnen immer noch deutlich seltener bestrahlt als unter 70-Jährige [31].

Auch diese Entwicklung dürfte durch verschiedene Einflüsse bedingt sein. Die Implementierung der S3-Leitlinie ist dabei sicherlich ein wichtiger Faktor, denn nachdem zahlreiche Studien die Gleichwertigkeit von einer brusterhaltenden Operation mit anschließender Bestrahlung und einer modifiziert radikalen Mastektomie gezeigt haben, empfiehlt die Leitlinie nach BET 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) und mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten oder befallenen Resektionsrändern indiziert [23,24]. 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 [32].

In den letzten Jahren wurde der Befolgung von 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 Anstieg der Bestrahlungsrate in allen Altersgruppen dürfte neben der zunehmenden Leitliniencompliance auch durch die Zunahme des Anteils an Patientinnen mit einer BET, die ja eine Bestrahlung einschließt, bedingt sein. Aufgrund der Korrelation zwischen Tumorgöße und Art der Mamma-OP ist somit auch die Einführung des Mammografie-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 3 Altersgruppen signifikant zu. Am stärksten war die Zunahme bei den bis 49-Jährigen mit 13,2% (absolut), gefolgt von den 50- bis 69-Jährigen mit 12,2%. In der Gruppe der älteren Patientinnen erhielten nur 4,6% mehr eine alleinige Anti-Hormontherapie.

Indiziert ist eine endokrine Therapie grundsätzlich bei Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus. Laut dem St. Gallen-Konsensus von 2007 kann bei Frauen der Niedrigrisikogruppe unter Umständen auf eine endokrine Therapie verzichtet werden [19]. 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 [24]. 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 weisen per definitionem hormonsensible Tumoren auf 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.

Dass der Anteil der Low-Risk-Tumoren bei den 50- bis 69-jährigen Patientinnen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am stärksten und statistisch signifikant anstieg, dürfte u. a. eine Folge des Mammografie-Screenings sein, denn die frühere Diagnose eines Tumors geht meist mit besseren Prognosefaktoren einher.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen somit erstens eine signifikante Zunahme hormonrezeptorpositiver Tumoren bei den 50- bis 69-Jährigen, während in den beiden anderen Altersgruppen kein eindeutiger Trend erkennbar ist. Zweitens gibt es einen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen signifikanten Anstieg der St. Gallen-Niedrigrisikogruppe bei den 50- bis 69-jährigen Frauen und drittens eine Zunahme des Anteils der alleinigen endokrinen Therapie in der betreffenden Altersgruppe. Insgesamt dürfte es sich damit zwar auch um Mischeffekte zwischen zunehmender Implementierung von nationalen und internationalen Empfehlungen, einer verbesserten Dokumentation, aber auch ersten Auswirkungen des Mammografie-Screenings handeln.

Alleinige Chemotherapie

Bezüglich der Durchführung einer alleinigen Chemotherapie zeigen die bayerischen Daten einen leichten, aber dennoch statistisch signifikanten Rückgang bei den jüngeren Patientinnen und in der Altersgruppe 50 – 69. Bei den älteren Patientinnen blieb die Rate hingegen stabil.

Laut beiden nationalen S3-Leitlinien (2004 und 2008) ist eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko immer indiziert, bei Niedrigrisikopatientinnen kann darauf verzichtet werden und bei intermediärem Risiko muss die Entscheidung für jeden Patienten individuell getroffen werden [23,24]. 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 bei den 50- bis 69-jährigen Frauen lässt sich zum einen durch die zunehmende Rate hormonrezeptorpositiver Tumoren und zum anderen mit dem damit verbundenen signifikanten Anstieg der Niedrigrisikopatientinnen in dieser Altersgruppe erklären. Wie bereits oben dargelegt, ist für beide Entwicklungen die Einführung des Mammografie-Screenings in Bayern als eine Ursache zu vermuten. Zusätzlich dürfte auch hier wieder die stetig zunehmende Implementierung der Leitlinienvorgaben einen Einfluss haben, was dazu führt, dass die Patientinnen weniger unnötigerweise übertherapiert werden.

Die konstant gebliebene Rate der alleinigen Chemotherapie bei den ab 70-Jährigen lässt sich durch die über den betrachteten Zeitraum ebenfalls gleichbleibende Verteilung der Prognosefaktoren und damit auch der St. Gallen-Risikogruppen erklären. Da bei den bis 49-Jährigen kein signifikanter Trend bezüglich des Hormonrezeptorstatus und der Risikogruppen nachgewiesen werden konnte, könnte der Rückgang der alleinigen Chemotherapie in dieser Altersgruppe vor allem durch die zunehmende Leitlinienadhärenz bedingt sein.

Chemo- und endokrine Therapie

Bezüglich der Durchführung einer kombinierten Chemo- und endokrinen Therapie zeigte sich eine Zunahme der Rate bei den bis 49-jährigen Patientinnen, während in 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. Für die anderen beiden Altersgruppen ist die Interpretation schwieriger, weil hier unterschiedliche Einflüsse mit zum Teil gegenläufigen Tendenzen auszumachen sind. Aufgrund der Trends bei alleiniger Chemo- bzw. endokriner Therapie kann aber auch hier von Mischeffekten zwischen steigender Therapie-Compliance und dem Einfluss des Mammografie-Screenings ausgegangen werden. 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.

Limitationen

Die vorliegenden bevölkerungsbezogenen Analysen zeigen erste Auswirkungen auf die Prognosefaktoren nach Einführung des Mammografie-Screenings sowie auf Therapie und Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen in einer Region mit 12,5 Millionen Einwohnern. Einige Limitationen der Studie sind zu nennen, welche bezüglich der Interpretation der therapeutischen Veränderungen im Wesentlichen folgende Punkte betreffen:

Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen nicht bekannt

Im Rahmen der vorliegenden Studie waren keine personenbezogenen Daten zu Einladung und Teilnahme am Mammografie-Screening vorhanden. Daher kann der Zusammenhang zwischen den Verschiebungen hin zu günstigeren Prognosefaktoren und den somit veränderten Therapietrends und dem Screening nur vermutet, nicht aber für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen getrennt ausgewiesen werden. Dennoch haben die vorliegenden Daten einen hohen Wert durch die bevölkerungsbezogene Auswertung für nahezu den gesamten untersuchten Zeitraum. Bei der Beurteilung einer bevölkerungsbezogenen Maßnahme wie dem Mammografie-Screening sind bevölkerungsbezogene Effekte wie z. B. die Reduktion der Mortalität entscheidend. Auch wenn aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit noch keine Analysen zur Mortalität möglich waren, liefert die vorliegende Studie erste mögliche Hinweise auf positive Kurzzeiteffekte des Screenings auf das therapeutische Vorgehen.

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 mittlerweile Vollständigkeit, 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. Zum Teil ist unbekannt, ob eine geplante Therapie auch wirklich durchgeführt wurde und zudem werden in Krebsregistern in der Regel bisher keine Angaben zur Dauer und Dosierung der Therapie erfasst. Insgesamt muss daher von einer Untererfassung der adjuvanten systemischen 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.

Erschwerte Interpretation der Ergebnisse aufgrund von multifaktoriellen Effekten

Durch multifaktorielle Effekte wie der Implementierung der S3-Leitlinie, der Zentrumsbildung, dem Einsatz neuer Therapieregime wie z. B. Trastuzumab, der Entwicklung neuer Operationsmethoden wie der SLNE oder auch einem veränderten „Zeitgeist“ zugunsten der BET ist der Einfluss des Screenings auf die Veränderungen der Therapien des Mammakarzinoms nicht genau bezifferbar.

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

Sowohl das Bayerische Mammografie-Screening als auch das bundesweite Mammografie-Screening-Programm starteten nicht in allen Regionen zur gleichen Zeit [10, 33]. Entsprechend differieren die Einladungs- und somit auch die Teilnahmeraten am Screening regional, was die Interpretation der Effekte des Screenings auf Stadienverschiebung und Therapien ohne Zuordnung zu Teilnahme-status und Angabe der Screeningrunde erschwert. Der jährliche Anteil der Screeningteilnehmerinnen in der Zielbevölkerung stieg seit 2003 stetig an, 2008 lag er bei 16,4% bzw. bei 32,8%, bezogen auf ein 2-jähriges Screeningintervall.

Da idealerweise innerhalb von 2 Jahren 100% der anspruchsberechtigten Frauen am Screening teilnehmen sollten, sind die bayerischen Raten noch als gering anzusehen und entsprechend schwieriger sind auch mögliche 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 4 Jahren. Die Evaluation von Screeningeffekten wäre in solchen Fällen selbst anhand personenbezogener Daten komplex. Wenn dann – wie in dieser Studie – lediglich die bevölkerungsbezogenen Teilnahmeraten vorliegen, ist eine Effektschätzung zusätzlich deutlich erschwert.

Schließlich ist auch noch der verzerrende Einfluss des sogenannten „grauen Screenings“ zu nennen, also der Durchführung von Mammografien außerhalb eines standardisierten, qualitätsgesicherten Programms. Dieses graue Screening wurde bereits lange Zeit vor dem Bayerischen Mammografie-Screening praktiziert und findet auch heute parallel statt, was sich vermindern auf die Effekte, die bei einem Start eines organisierten Screenings zu erwarten sind, auswirkt.

Schlussfolgerung

Trotz der genannten Limitationen und der eingeschränkten Zuordenbarkeit der Effekte kann davon ausgegangen werden, dass die Einführung des Mammografie-Screening-Programmes in Bayern zumindest teilweise zu den günstigeren Prognosefaktoren geführt hat, was sich wiederum positiv auf die lokoregionären und systemischen Therapien des Mammakarzinoms ausgewirkt hat. Insbesondere in der Altersgruppe 50–69 Jahre und somit der Zielpopulation für das Screening wurde häufiger auf radikale

Operationsverfahren wie Mastektomie oder Axilladisektion verzichtet. Zudem wurden schonendere systemische Therapien durchgeführt: Die Zunahme von endokrinen Therapien ging mit einer Abnahme durchgeführter Chemotherapien einher. Diese Trends verstärkten sich in den Folgejahren nach Einführung des Screenings, während gleichzeitig der Anteil der Screeningteilnehmerinnen an der Zielbevölkerung anstieg.

Zusammenfassend lassen sich erste positive Kurzzeiteffekte mit der Einführung des Mammografie-Screening-Programmes in Bayern vermuten. Ob dies tatsächlich der Fall ist und ob dadurch das langfristig angestrebte Ziel einer Reduktion der Brustkrebsmortalität erreicht werden kann, ist erst mit regelmäßigen systematischen Krebsregisterabgleichen nach Teilnahmezustand und später mit dem Trend der Mortalität zu analysieren.

Institute

- ¹ Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
- ² Registerstelle des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern, Erlangen
- ³ Tumorzentrum Augsburg
- ⁴ Klinikregister Bayreuth
- ⁵ Tumorzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg
- ⁶ Tumorzentrum Regensburg
- ⁷ Tumorzentrum Würzburg
- ⁸ Referenzzentrum Mammografie, München

Danksagung

Wir danken der Deutschen Krebshilfe für die Förderung dieser Studie (Projektnummer 108 234).

Literatur

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 17: 17
- 2 www.gekid.de (Stand 21.02.2012)
- 3 Robert Koch-Institut, (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends*. 8. Ausgabe. Berlin: 2012
- 4 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report*. Lyon: 2008
- 5 Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903–1908
- 6 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
- 7 Duffy SW, Tabar L, Olsen AH et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17: 25–30
- 8 Olsen AH, Njor SH, Vejborg I et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *Bmj* 2005; 330: 220
- 9 Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 27–30
- 10 Kooperationsgemeinschaft Mammographie. *Evaluationsbericht 2005-2007. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland*; 2009
- 11 Schubotz B, Wulff V. Die Einführung des Mammographie-Screening in Sachsen im Spiegel der Daten der Klinischen Krebsregister. *SKG Mitteilungsblatt* 2010; 3: 4–8
- 12 Urbschat I, Kieschke J, Schlanstedt-Jahn U et al. Contributions of the epidemiological cancer registries to the evaluation of mammography screening in Germany. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 448–454

- 13 Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW et al. 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
- 14 Paci E, Duffy SW, Giorgi D et al. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? *Observational study*. *BMJ* 2002; 325: 418
- 15 Samnakay N, Tinning J, Ives A et al. Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme. *ANZ J Surg* 2005; 75: 936–939
- 16 Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ et al. 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
- 17 Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997–2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265–1268
- 18 Braisch U, Schrodi S, Geiss K et al. Bevölkerungsbezogene Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Verteilung der Tumorstadien und Folgen für Therapie und Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Bayern; 2010, <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>
- 19 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144
- 20 EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444–1455
- 21 Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567–575
- 22 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232
- 23 Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W et al. *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
- 24 Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 1. Aktualisierung; 2008
- 25 Gotzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 56–64 discussion 69–73
- 26 Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 CD001877
- 27 Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 279–293
- 28 Veronesi U, Galimberti V, Mariani L et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41: 231–237
- 29 Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 715–720
- 30 Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181–187
- 31 Engel J, Nagel G, Breuer E et al. Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 2002; 38: 578–585
- 32 Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. 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
- 33 Willgeroth F, Baumann M, Blaser D et al. Bavarian mammography screening program *Radiologe*; 2005; 45: 264–268