

Höhere Detektionsraten biologisch aggressiver Mammakarzinome im Mammografie-Screening als im 2-jährigen Intervall

Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval

Autoren

Anna Prange¹, Beate Bokhof¹, Philipp Polzer¹, Joke Tio², Isabel Radke², Oliver Heidinger³, Walter Heindel¹, Stefanie Weigel¹

Institute

- 1 Institute of Clinical Radiology and Reference Center for Mammography Muenster, University of Muenster and University Hospital Muenster, Germany
- 2 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Muenster and University Hospital Muenster, Germany
- 3 Cancer Registry of North Rhine-Westphalia, Bochum, Germany

Key words

breast cancer, mammography screening, interval breast cancer, tumor subtypes, cancer characteristics

eingereicht 15.02.2018

akzeptiert 24.06.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0657-3970>

Online-Publikation: 13.8.2018

Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 130–136

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

PD Dr. Stefanie Weigel

Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany

Tel.: ++ 49/2 51/8 34 56 50

Fax: ++ 49/2 51/8 34 56 60

weigels@uni-muenster.de

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung Ermittlung der altersgruppenabhängigen Detektionsraten invasiver Mammakarzinome im Mammografie-Screening einschließlich des Intervalls, differenziert nach immunhistochemischer Subtypisierung als Parameter der intrinsischen Tumorigenität.

Material und Methode Die Zielgruppe sind 50–69-jährige Frauen. Alle in einer Screening-Einheit während der Implementierungsphase 1/2006–12/2010 in Screening (Sc)-Untersuchungen und im folgenden 2-jährigen Intervall (Iv) diagnos-

tizierten invasiven Mammakarzinome wurden anhand des Hormonrezeptorstatus (HR) und der Her2-Expression (Her2) folgenden Subtypengruppen zugeordnet: a) HR+ Her2-, b) HR+ Her2+, c) HR– Her2+ oder d) HR– Her2– (triple-negativ); Her2+ und triple-negativ wurden als aggressiv definiert. Die ermittelten Detektionsraten (DR, %) basierten auf 53 375 Sc-Untersuchungen und für das Intervall auf 52 887 Sc-negativen Untersuchungen.

Ergebnisse Die DR aller Subtypengruppen waren im Screening höher als im Intervall: (a) 4,95 % (n = 264) vs. 1,00 % (n = 53); b) 0,92 % (n = 49) vs. 0,25 % (n = 13); c) 0,36 % (n = 19) vs. 0,06 % (n = 3); d) 0,39 % (n = 21) vs. 0,19 % (n = 10). 77,4 % (89/115) aller aggressiven Mammakarzinome einschließlich des folgenden 2-Jahresintervalls wurden im Screening diagnostiziert. Die Summe der DR aggressiver Karzinome betrug im Screening 1,67 % und im Intervall 0,49 %; dabei lagen die DR bei den 60–69-jährigen [Sc: 2,24 % (51/22 814), Iv: 0,58 % (13/22 536)] höher als bei den 50–59-jährigen [Sc: 1,24 % (38/30 561), Iv: 0,43 % (13/30 351)].

Schlussfolgerung Screening hat das Potenzial einer Diagnosevorverlagerung aggressiver Tumorsubtypen bei einer etwa 3-fach höheren Detektionsrate als im Intervall. In der Zielgruppe bilden 60–69-jährige bezüglich der absoluten Diagnosehäufigkeit eine Risikogruppe mit einer nahezu doppelten Detektionsrate Her2-positiver oder triple-negativer Tumoren im Vergleich zu 50–59-jährigen.

Kernaussagen

- Detektionsraten Her2-positiver und triple-negativer Mammakarzinome liegen im Screening höher als im Intervall.
- 77 % dieser aggressiven Subtypen werden im Screening diagnostiziert, 23 % im folgenden 2-Jahresintervall.
- Die höchste Detektionsrate aggressiver Mammakarzinome im Screening findet sich bei 60–69-jährigen.

Zitierweise

- Prange A, Bokhof B, Polzer P et al. Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval. Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 130–136

ABSTRACT

Purpose Assessment of age group-dependent detection rates of invasive breast cancers among participants in mammography screening including the interval, classified into immunohistochemical subtypes indicating the intrinsic tumor aggressiveness.

Materials and Methods The target population comprises women aged 50–69 years. All invasive breast cancers diagnosed in one screening (sc) unit during the implementation phase 1/2006–12/2010 or identified by the cancer registry during the biennial interval (iv) were categorized based on hormonal-receptor status (HR) and Her2-expression (Her2) into the following subtypes: a) HR+ Her2-, b) HR+ Her2+, c) HR- Her2+ or d) HR- Her2- (triple-negative); Her2+ and triple-negative types were defined as aggressive. The calculated detection rates (DR, %) were based on 53 375 sc-examinations and for the interval on 52 887 sc-negative examinations.

Results The DRs of all subtypes were higher in screening versus the interval: (a) 4.95 % (n = 264) vs. 1.00 % (n = 53); b) 0.92 % (n = 49) vs. 0.25 % (n = 13); c) 0.36 % (n = 19) vs. 0.06 % (n = 3); d) 0.39 % (n = 21) vs. 0.19 % (n = 10). 77.4 % (89/115) of all aggressive breast cancers including the following 2-year interval were diagnosed by screening. The sum of the DR of aggressive cancers was 1.67 % in screening and 0.49 % in the interval; the corresponding DRs for women aged 60–69 years [sc: 2.24% (51/22 814), iv: 0.58% (13/22 536)] were higher than among women aged 50–59 years [sc: 1.24% (38/30 561), iv: 0.43% (13/30 351)].

Conclusion Screening has the potential for earlier diagnosis of aggressive tumor types as its detection rate is about three-fold higher compared to the interval. Within the target group, participants aged 60–69 years are at risk based on absolute numbers. They show a nearly two-fold higher detection rate of Her2-positive or triple-negative tumors compared to the age group 50–59 years.

Einleitung

Intervallkarzinome sind Brustkrebskrankungen, die im nachfolgenden Intervall, dem Abstand zwischen 2 Screening-Untersuchungen entsprechend, diagnostiziert werden. Es ist bekannt, dass Intervallkarzinome aggressivere Phänotypen mit höherem histologischem Grad, höherem TNM-Stadium und einem höheren Anteil Hormonrezeptor-negativer, Her2-positiver oder triple-negativer Karzinome umfassen als Screening-detektierte Karzinome [1]. Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor, zusammengefasst als Hormonrezeptoren (HR), und der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (human epidermal growth-factor-receptor 2; Her2) sind Biomarker, die Brusttumoren exprimieren [2, 3]. In Anlehnung an die St.-Gallen-Konsensus-Empfehlungen [4] sind diese immunhistochemischen Bestimmungen an invasiven Mammakarzinomen in der klinischen Praxis aufgrund ihrer prädiktiven Information etabliert und können zur Analyse der intrinsischen Aggressivität herangezogen werden [5].

Da unter Teilnehmerinnen am Mammografie-Screening über 75 % aller in einem 2-Jahreszeitraum auftretenden Mammakarzinome im Screening detektiert werden und folglich ein deutlich geringerer Karzinomanteil im Intervall diagnostiziert wird [6], basieren Verteilungsanalysen von Subtypen getrennt für das Screening und das Intervall auf ungleichen Gruppengrößen. Das Mammografie-Screening-Programm erlaubt, durch die systematische Dokumentation aller Screening-Untersuchungen zusammen mit einem Krebsregister-Abgleich, Brustkrebsdiagnosen in Bezug auf durchgeführte Untersuchungen mit Differenzierung des Intervalls zu evaluieren.

Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Evaluation ist die Ermittlung der altersgruppenbezogenen Detektionsraten invasiver Mammakarzinome unter Teilnehmerinnen am Mammografie-Screening-Programm einschließlich des Intervalls, differenziert nach immunhistochemischer Subtypisierung als Parameter der intrinsischen Tumoraggressivität.

Material und Methode

Screening-Prozess

Das deutsche Mammografie-Screening-Programm basiert auf den Europäischen Leitlinien [7, 8]. Die Zielgruppe der strukturierten Brustkrebsfrüherkennung umfasst Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, die schriftlich alle 2 Jahre zur Untersuchung eingeladen werden. Nach Erstellung der Screening-Mammografie in einer zertifizierten Einheit wird die Untersuchung einer unabhängigen Doppelbefundung unterzogen. Im Falle einer Auffälligkeit erfolgt eine Fallbesprechung im Rahmen der Konsensuskonferenz in Anwesenheit beider Befunder und des Programmverantwortlichen Arztes, in der entschieden wird, ob eine Einladung zur Abklärungsdiagnostik indiziert ist. Alle Screening-Prozesse und Ergebnisse werden in einer dafür vorgesehenen Software dokumentiert, über die eine Datenübermittlung an das Landeskrebsregister ermöglicht wird [9].

Datenerhebung

Es wurden Daten aller Frauen, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2010 in einer Einheit am Mammografie-Screening-Programm teilnahmen, eingeschlossen. Dieser Zeitraum der Implementierungsphase umfasst Erst- und Folgeuntersuchungen. Die Screening-Untersuchungen wurden digital erstellt (MicroDose Mammography MDM, L30, Philips Healthcare, The Netherlands; Mammomat 3000 Nova, Siemens Healthcare, Germany, DirectView CR 975 EHR, General Electric, US, with DirectView CR 975, Carestream Health, Germany). In der Abklärungsdiagnostik wurden ein digitales Voll-Feld-Mammografie-System (Selenia; Hologic, US) und ein hochauflösendes Sonografie-Gerät (Acuson S2000; Siemens Healthcare, Germany) eingesetzt [9, 10].

Alle Screening-relevanten Daten wurden mittels der Screening-Software (MaSc; KV-IT, Dortmund, Germany) dokumentiert. Durch digitale Meldung einer Screening-Teilnahme ohne Brust-

krebsnachweis (negative Screening-Untersuchung) an das Landeskrebsregister wurden die bis Dezember 2012 in einem 2-Jahreszeitraum nach Screening-Teilnahme aufgetretenen Intervallkarzinome bestimmt. Eine Dokumentationslatenz anderer Meldequellen von weiteren 2 Jahren wurde dabei berücksichtigt. Die pseudonymisierten Daten wurden der Screening-Einheit gemeldet [6].

Im definierten Zeitraum wurden 53 375 Screening-Untersuchungen durchgeführt (62,2% Erstuntersuchungen, 37,1% reguläre Folgeuntersuchungen, 0,7% irreguläre Folgeuntersuchungen, definiert als wiederholte Screening-Teilnahme mehr als 30 Monate nach der letzten Screening-Untersuchung). Bei 2 der Screening-Untersuchungen wurde die Erstellung vorzeitig beendet, bei 49 Untersuchungen wurde der Rückruf zur Abklärungsdagnostik nicht wahrgenommen; resultierend wurde der Screening-Prozess in 0,1% der inkludierten Untersuchungen nicht vollständig beendet. Aus diesen Fällen resultierte kein Intervallkarzinom.

Die im Screening (n = 359) und im Intervall (n = 84) diagnostizierten invasiven Mammakarzinome wurden anhand der klinischen Daten zum Hormonrezeptorstatus (HR: Östrogen-Rezeptor und/oder Progesteron-Rezeptor) und zur Her2-Expression (Her2) folgenden Subtypengruppen zugeordnet: a) HR+ Her2-, b) HR+ Her2+, c) HR- Her2+ oder d) HR- Her2- (triple-negativ). Die Her2-positiven und triple-negativen Karzinome bildeten die Gruppe der aggressiven Karzinome. Aufgrund inkompletter Angaben konnte bei 6 im Screening (1,7%) und bei 5 im Intervall (6,0%) diagnostizierten Karzinomen keine Einteilung erfolgen.

Berechnungen

Die Proportionen der immunhistochemischen Subtypen invasiver Karzinome unter allen im Screening, im Intervall und im 2-Jahreszeitraum (Screening plus Intervall) diagnostizierten invasiven Karzinomen wurden erhoben.

Die Detektionsraten pro 1000 Untersuchungen wurden im Screening auf alle Screening-Untersuchungen und im Intervall auf alle Screening-negativen Untersuchungen bezogen. Screening-negative Untersuchungen führten weder zur Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms noch zur Diagnose eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) innerhalb des Screening-Programms.

Entsprechend der obigen Definition wurden DR für das Screening und das Intervall berechnet, unterteilt nach Subtypen einschließlich einer Differenzierung der Altersgruppen 50 bis 59 Jahre und 60 bis 69 Jahre.

Unter den invasiven Karzinomen wurde der Anteil des UICC-Stadiums I (pT1 pN0 cM0; histologischer Tumordurchmesser bis 2 cm, keine Metastasierung) [11] der aggressiven im Screening bzw. im Intervall detektierten Karzinome als Ausdruck eines frühen Tumorstadiums erhoben; die übrigen invasiven Erkrankungen mit einem Primärtumor größer 2 cm und/oder einer Metastasierung wurden als fortgeschrittene Stadien bezeichnet (Stadium II+). Zuvor wurden für diese Unterauswertung die neoadjuvant therapierten Erkrankungen aufgrund einer fehlenden Bestimmbarkeit der histologischen Tumorgroße zum Diagnosezeitpunkt exkludiert.

Alle Analysen wurden mittels der SAS-Software, Version 9.4, durchgeführt.

Ergebnisse

Unter 53 375 Untersuchungen wurden 359 invasive Mammakarzinome im Programm diagnostiziert, einer Detektionsrate im Screening von 6,73% entsprechend.

Es resultierten 52 887 Screening-negative Untersuchungen nach Abzug von 359 Untersuchungen nach Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms und 129 Untersuchungen nach Diagnose eines DCIS. Unter den 52 887 negativen Screening-Untersuchungen traten im 2-jährigen Intervall 84 invasive Mammakarzinome auf; die entsprechende Detektionsrate betrug 1,59%. Unter Teilnehmerinnen wurden 81,0% (359/443) aller invasiven Mammakarzinome sowie 77,4% (89/115) aller aggressiven Mammakarzinome einschließlich des folgenden 2-Jahresintervalls im Screening diagnostiziert.

Die prozentuale Häufigkeitsverteilung der definierten Subgruppen aller invasiven Mammakarzinome ist in **Abb. 1** dargestellt. Aggressive Her2-positive und triple-negative Karzinome umfassten 89 von 359 (24,8%) invasiven Karzinomen aus dem Screening, 26 von 84 (31,0%) invasiven Karzinomen aus dem Intervall und 115 von 443 (26,0%) aller invasiven Karzinome aus dem Screening und dem nachfolgenden Intervall (2-Jahreszeitraum).

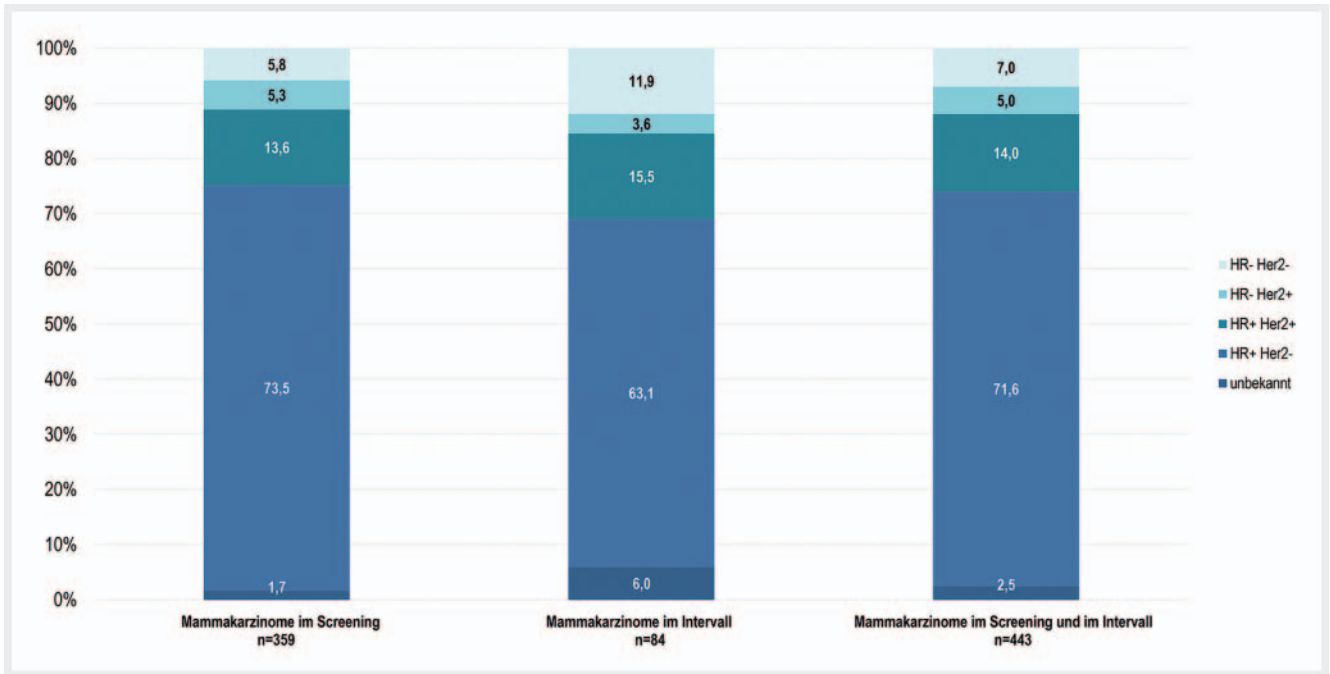
Abb. 2a-d zeigt höhere Detektionsraten aller Subgruppen invasiver Mammakarzinome, wie in Material und Methode definiert, im Screening im Vergleich zum Intervall: a) 4,95% (264/53 375) vs. 1,00% (53/52 887); b) 0,92% (49/53 375) vs. 0,25% (13/52 887); c) 0,36% (19/53 375) vs. 0,06% (3/52 887); d) 0,39% (21/53 375) vs. 0,19% (10/52 887).

Die Summe der Detektionsraten der aggressiven Her2-positiven und triple-negativen Gruppen betrug im Screening 1,67% (89/53 375) und im Intervall 0,49% (26/52 887). Die Detektionsraten lagen im Einzelnen im Screening im Vergleich zum Intervall für Hormonrezeptor-positiv und Her2-positiv Karzinome, Hormonrezeptor-negativ und Her2-positiv Karzinome bzw. triple-negative Karzinome 3,7-fach, 6-fach bzw. 2,1-fach höher (**Tab. 1**).

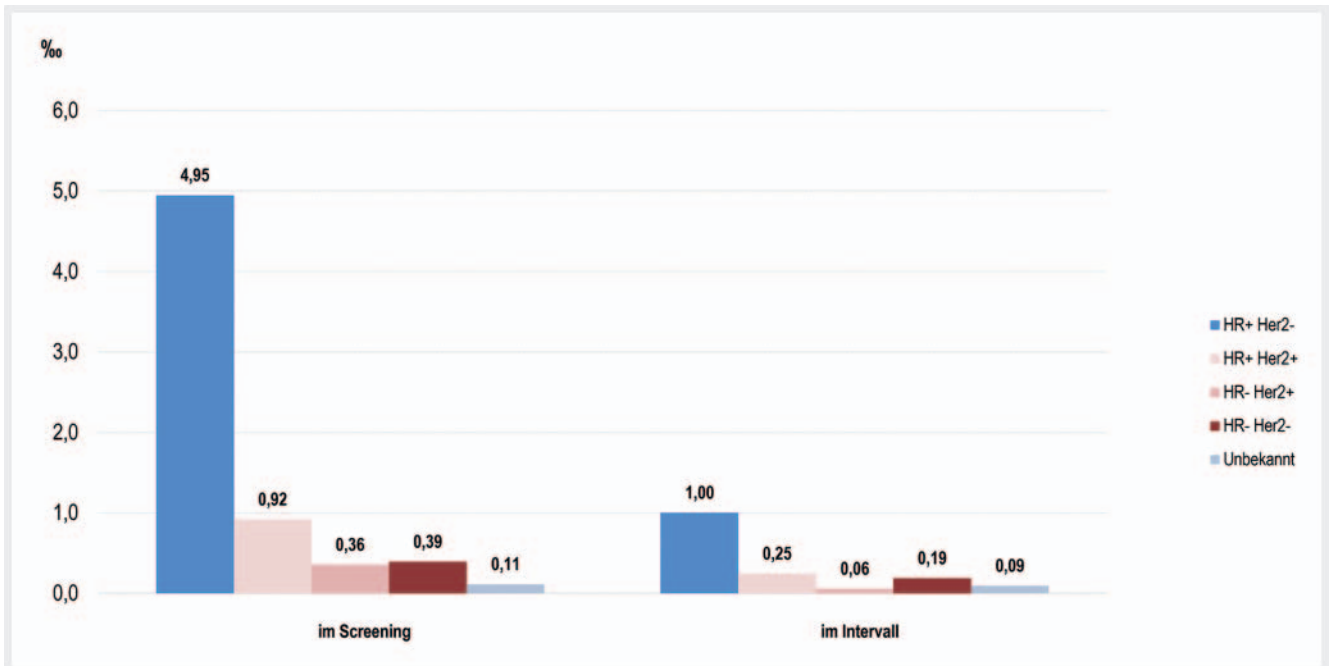
Unter den aggressiveren Subtypen wurde im Screening 1 von 89 (1,1%) Brustkrebskrankungen neoadjuvant behandelt, unter den Intervallkarzinomen 1 von 26 (3,8%). Die ergänzende Auswertung zum post-operativen Ausbreitungsstadium der nicht neoadjuvant therapierten Brustkrebskrankungen ergab für das Screening in 55,7% (49/88) der invasiven Her2-positiven und triple-negativen Karzinome ein frühes Tumorstadium (Stadium I), im Intervall lag der entsprechende Anteil niedriger [28,0% (7/25)]. Fortgeschrittene Tumorstadien (Stadium II+) machten demnach unter den aggressiven Subtypen nach Detektion im Screening 44,3% (39/88), nach Detektion im Intervall 72,0% (18/25) aus.

Unter den aggressiven invasiven Mammakarzinomen des Stadiums I betrug der Anteil der triple-negativen Karzinome im Screening 30,6% (15/49), im Intervall 28,6% (2/7).

Die Altersdifferenzierung zeigte unter 60–69-Jährigen sowohl im Screening als auch im Intervall eine höhere Detektionsrate aller invasiven Mammakarzinome bzw. eine höhere Detektionsrate der aggressiven Her2-positiven und triple-negativen Karzinome im Vergleich zu 50–59-Jährigen. In beiden Altersgruppen wies die



► **Abb. 1** Prozentuale Verteilung invasiver Mammakarzinome nach Subgruppen und Detektionsmodus. HR+: Hormonrezeptor-positiv, HR-: Hormonrezeptor-negativ, Her2 +: Her2-Rezeptor-positiv, Her2-: Her2-Rezeptor-negativ, unbekannt: Rezeptorstatus unbekannt.



► **Abb. 2** Detektionsraten (%) invasiver Mammakarzinome im Screening und im Intervall pro Subtyp. HR+: Hormonrezeptor-positiv, HR-: Hormonrezeptor-negativ, Her2 +: Her2-Rezeptor-positiv, Her2-: Her2-Rezeptor-negativ, unbekannt: Rezeptorstatus unbekannt.

Detektion aggressiver Karzinome eine höhere Rate im Screening als im Intervall auf.

Für den Hormonrezeptor-positiven und Her2-negativen Subtyp lag die Detektionsrate im Screening bei den 60 – 69-jährigen

im Vergleich zu den 50 – 59-jährigen höher, dagegen ähnelten sich die Raten im Intervall.

In der Gruppe der 60 – 69-jährigen waren 24,9% (64/257) aller invasiven Mammakarzinome eines 2-Jahreszeitraums (Screening plus nachfolgendes Intervall) aggressiven Formen zuzuordnen, in

► **Tab. 1** Anzahl invasiver Mammakarzinome und Detektionsraten (%) der verschiedenen Subtypen getrennt nach Detektionsmodus.

Subtypen	Anzahl invasiver Mammakarzinome im Screening	invasive Detektionsrate (%) bezogen auf 53 375 Screening-Untersuchungen	Anzahl invasiver Mammakarzinome im Intervall	invasive Detektionsrate (%) bezogen auf 52 887 unauffällige Screening-Untersuchungen
Gesamt	359	6,73	84	1,59
HR+ Her2-	264	4,95	53	1,00
HR+ Her2 +	49	0,92	13	0,25
HR- Her2 +	19	0,36	3	0,06
HR- Her2-	21	0,39	10	0,19
unbekannt	6	0,11	5	0,09

HR+: Hormonrezeptor-positiv, HR-: Hormonrezeptor-negativ, Her2 +: Her2-Rezeptor-positiv, Her2-: Her2-Rezeptor-negativ, unbekannt: Rezeptorstatus unbekannt.

der Gruppe der 50–59-Jährigen betrug der Anteil 27,4% (51/186).

Details zur Altersgruppenberechnungen sind in ► **Tab. 2** enthalten.

Diskussion

Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, Her2-positiv sowie basal-like [5]. In Anlehnung an die St.-Gallen-Konsensus-Empfehlungen wurde eine vereinfachte, nicht identische Klassifikation im klinischen Alltag etabliert, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus, insbesondere basierend auf Hormonrezeptoren und Her2-Status, therapieorientiert unterschieden werden [5]. Bekannt ist, dass Hormonrezeptor-positive und Her2-negative Mammakarzinome eine bessere Prognose als Her2-positive und triple-negative Karzinome aufweisen [12].

Die aktuelle Studie verfolgt das Ziel, die Karzinomdetektion im Screening und im Intervall nach der biologischen Aggressivität zu differenzieren und zu quantifizieren.

Demnach bilden prognostisch günstigere Hormonrezeptor-positive und Her2-negative Mammakarzinome die Subgruppe mit dem höchsten Anteil im Screening (73,5%) und Intervall (63,1%). 26% aller invasiven Karzinomdiagnosen aus dem Screening und dem nachfolgenden Intervall umfassen aggressive Formen, die entweder eine Her2-Expression aufweisen oder dem triple-negativen Subtyp zuzuordnen sind. Der Anteil liegt in der Gruppe der 60–69-Jährigen etwa 1% niedriger, in der Gruppe der 50–59-Jährigen etwa 1% höher. In Übereinstimmung mit der Literatur ist der prozentuale Anteil der aggressiveren Formen der Gesamtgruppe im Screening (25%) niedriger als im Intervall (31%) [1]. Diese Betrachtungsweise basiert auf einer unterschiedlichen Gruppengröße, denn in der aktuellen Arbeit werden 81% aller invasiven Mammakarzinome im Programm und folglich 19% im Intervall detektiert; der entsprechende Anteil unter den aggressiven Mammakarzinomen beträgt im Screening 77%.

Für ein Früherkennungsprogramm ist ferner die absolute Häufigkeit von Karzinomdiagnosen von Interesse. Durch Meldung aller Screening-Untersuchungen an das Landeskrebsregister können Evaluationen auf der Basis aller Untersuchungen und nicht nur anhand der diagnostizierten Karzinome durchgeführt werden. Diese Auswertungsoption liefert eine erweiterte Betrachtungsweise zu Diagnosehäufigkeiten.

Die Arbeit zeigt, dass alle invasiven Subtypen im Screening höhere Detektionsraten als im Intervall aufweisen. Dieses trifft auch auf die aggressiven Formen zu mit einer im Mittel etwa 3-fach höheren Detektion im Screening. Der Faktor ist am höchsten unter den Hormonrezeptor-negativen und Her2-positiven Karzinomen (6-fach).

Bei einer steigenden Inzidenz des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter [13], schwerpunktmäßig beruhend auf Hormonrezeptor-positiven und Her2-negativen Karzinomen, zeigen 60–69-Jährige eine höhere Inzidenz aggressiver Subtypen als 50–59-Jährige. 60–69-Jährige weisen eine im Screening 3,9-fach höhere, 50–59-Jährige eine 2,9-fach höhere Detektionsrate aggressiver Mammakarzinome als im Intervall auf.

Im Screening zeigt sich unter den aggressiven invasiven Karzinomen eine Diagnosevorverlagerung in Form eines Anteils von Frühbefunden im Stadium I von 56%. Demgegenüber dominieren im Intervall fortgeschrittene Stadien (Anteil Stadium I: 28%). Zu bedenken ist, dass es sich bei der Screening-Detektionsrate um eine Punktinzidenz und bei der Intervall-Detektionsrate um eine Inzidenz über einen 2-Jahreszeitraum handelt. Insbesondere bei den aggressiven Mammakarzinomen mit einem schnelleren Wachstumsprogress ist die Chance, erst in einem höheren Tumorstadium als Intervallkarzinom diagnostiziert zu werden, hoch. Das Stadium I nach UICC dient als relevanter diagnostischer Effektivitätsparameter und umfasst kleinere Primärtumoren mit einem Durchmesser bis zu 2 Zentimeter ohne regionale lymphogene Streuung oder Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt [7].

Der Überlebensvorteil Hormonrezeptor-negativer Karzinome ist im Falle einer Screening-Detektion aufgrund des Downstaging größer als bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen [14]. Eine aktuelle Studie zur Brustkrebsmortalität aus den USA zeigt, dass

► **Tab. 2** Anzahl invasiver Mammakarzinome und Detektionsraten (%) der verschiedenen Subtypen getrennt nach Detektionsmodus und Altersgruppe.

Subtypen	Anzahl invasiver Mammakarzinome im Screening	invasive Detektionsrate (%)	Anzahl invasiver Mammakarzinome im Intervall	invasive Detektionsrate (%)
Altersgruppe 50 – 59		bezogen auf 30 561 Screening-Untersuchungen		bezogen auf 30 351 unauffällige Screening-Untersuchungen
gesamt	139	4,55	47	1,55
HR+ Her2–	98	3,21	31	1,02
HR+ Her2 +	22	0,72	5	0,16
HR– Her2 +	9	0,29	2	0,07
HR– Her2-	7	0,23	6	0,20
unbekannt	3	0,10	3	0,10
Her2 + plus HR– Her2–	38	1,24	13	0,43
Altersgruppe 60 – 69		bezogen auf 22 814 Screening-Untersuchungen		bezogen auf 22 536 unauffällige Screening-Untersuchungen
gesamt	220	9,64	37	1,64
HR+ Her2–	166	7,28	22	0,98
HR+ Her2 +	27	1,18	8	0,35
HR– Her2 +	10	0,44	1	0,04
HR– Her2-	14	0,61	4	0,18
unbekannt	3	0,13	2	0,09
Her2 + plus HR– Her2–	51	2,24	13	0,58

HR+: Hormonrezeptor-positiv, HR–: Hormonrezeptor-negativ, Her2 +: Her2-Rezeptor-positiv, Her2–: Her2-Rezeptor-negativ, unbekannt: Rezeptorstatus unbekannt.

sowohl das Screening als auch die Therapie einen Einfluss auf die Abnahme der Brustkrebspezifischen Mortalität mit Variationen der Subtypen hat; der relative Einfluss des Screenings im Vergleich zur Therapie liegt bei triple-negativen Karzinomen höher als bei anderen Subtypen [14]. Bei besonderen Risikogruppen für aggressive Karzinome, wie vor allem Genmutation-Trägerinnen, ist ein verkürzter Zeitabstand zwischen den Früherkennungsuntersuchungen unter 2 Jahren begründet etabliert [5].

Eine Stärke unserer Studie ist, dass das Landeskrebsregister Daten zur Karzinomdetektion einschließlich der Intervallkarzinome in einer systematischen und standardisierten Weise zu Beginn der Screening-Implementierung liefern konnte. Der Anteil der unbekannt Subtypen aufgrund fehlender Angaben war gering. Die Analyse zu post-operativen Tumorstadien nach UICC aggressiver Mammakarzinome ohne eine prä-operative Systemtherapie war für die Studiengruppe größtenteils möglich; durch aktuelle Änderungen in den Empfehlungen zur neoadjuvanten Therapie wird künftig eine Analyse Vergleich post-operativer Daten in diesem Ausmaß nicht mehr möglich sein [5].

Limitierend könnte sein, dass die Ergebnisse auf Resultaten einer einzelnen Screening-Einheit beruhen und somit möglicherweise nicht auf andere Einheiten transferierbar sind. Aufgrund der begrenzten Fallzahl der Subgruppen wurden statistische

Testungen oder weitere Analysen zu altersgetrennten Tumorstadien nicht durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf den Zeitraum der Programm-Einführung, in dem Erstuntersuchungen überwogen. Während der Einführung des Programms verteilen sich Erstrundenuntersuchungen auf die gesamte Zielbevölkerung von 50 bis 69 Jahren; inzwischen weisen Erstteilnehmerinnen im bundesweit etablierten Screening-Programm einen Trend zum jüngeren Alter auf, typischerweise 50 Jahre. Mögliche Effekte aufgrund runden-spezifischer Verschiebungen können die Übertragbarkeit, insbesondere bezüglich der Altersgruppenzusammensetzung, auf ein implementiertes Screening-Programm einschränken. Bei regelmäßiger Folgerundenteilnahme wird der Anteil der langsamer progredienten Luminal-A-Karzinome mit niedrigem Grading abnehmen.

Schlussfolgerung

Unter Teilnehmerinnen am Mammografie-Screening liegen die Detektionsraten aggressiver Her2-positiver und triple-negativer invasiver Mammakarzinome im Screening höher als im Intervall. In Übereinstimmung mit einer höheren Brustkrebsinzidenz der Älteren, bilden 60 – 69-Jährige eine Risikogruppe für die Detek-

tion eines aggressiven invasiven Mammakarzinoms. Das Mammografie-Screening bietet in dieser Altersgruppe bei einer etwa 4-fach höheren Detektionsrate, im Gesamtkollektiv bei einer etwa 3-fach höheren Detektionsrate im Screening als im Intervall, das Potenzial einer Diagnosevorverlagerung.

KLINISCHE RELEVANZ

- Die Detektionsrate aggressiver invasiver Karzinome ist im 2-jährlichen digitalen Mammografie-Früherkennungs-Programm während der Implementierungsphase im Screening im Mittel 3-fach höher als im Intervall, unter Hormonrezeptor-negativen und Her2-positiven Karzinomen 6-fach und unter triple-negativen Karzinomen 2-fach.
- Die Stadien-Verteilung der aggressiven invasiven Mammakarzinome ist im Screening günstiger als im Intervall.
- Aggressive invasive Mammakarzinome werden im Screening mit der höchsten Rate unter 60 – 69-Jährigen diagnostiziert; der proportionale Anteil aggressiver Karzinome des 2-Jahreszeitraums beträgt 25 %.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Holm J, Humphreys K, Li J et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1030–1037
- [2] Falck AK, Röme A, Fernö M et al. St Gallen molecular subtypes in screening-detected and symptomatic breast cancer in a prospective cohort with long-term follow-up. *Br J Surg* 2016; 103: 513–523
- [3] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329
- [4] Conference, S.G.I.B.C., Primary Therapy of Early Breast Cancer., in St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer 2017 at the 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017. Vienna, Austria, 2017
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032–045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- [6] Heidinger O, Batzler WU, Krieg V et al. The incidence of interval cancers in the German mammography screening programme—results from the population-based cancer registry in North Rhine–Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 781–787. doi: 10.3238/arztebl.2012.0781
- [7] Perry NM, Broeders M, de Wolf C et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006
- [8] Anlage 9.2 BMV-Ä/EKV Bundesmantelvertrag Anlage 9.2, Versorgung im Rahmen des Programmes zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammografie-Screening. 2014 www.kbv.de/html/bundesmantelvertrag.php
- [9] Weigel S, Batzler WU, Decker T et al. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181: 1144–1150
- [10] Weigel S, Heindel W, Heidrich J et al. Reduction of Advanced Breast Cancer Stages at Subsequent Participation in Mammography Screening. *Fortschr Röntgenstr* 2016; 188: 33–37
- [11] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. John Wiley & Sons; 2017
- [12] Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 698–707
- [13] Cancer in Germany 2011/2012. 10th edition. Berlin: Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed.); 2015
- [14] Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000–2012. *JAMA* 2018; 319: 154–164. doi: 10.1001/jama.2017.19130