

Programm-Screening

Brustkrebsinzidenz, Tumorstadienverteilung und Intervallkarzinomhäufigkeit nach Einführung des Mammographie-Screening-Programms in Niedersachsen.

In Niedersachsen wurden mit der Neufassung des Gesetzes über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN) zum 1. Januar 2013 die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Evaluation des nach den Europäischen Leitlinien [1] qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Programms (MSP) geschaffen [2]. Im Vorfeld sind die Erfahrungen, die das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) mit der Evaluation des Modellprojekts Weser-Ems [3] in den Jahren 2002-2005 gesammelt hat, in die im Januar 2010 geänderte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL [4]) des Gemeinsamen Bundesausschusses eingegangen. In seinem im Februar 2014 herausgegebenen Jahresbericht [5] veröffentlicht das EKN aktuell durchgeführte Projekte. Die in dem Bericht dargestellten Ergebnisse zur Evaluation des Mammographie-Screenings werden nachfolgend der Leserschaft des Niedersächsischen Ärzteblattes vorgestellt.

Inzidenzverlauf von Brustkrebs nach Tumorgroße

Ob das MSP einen positiven Effekt auf die Brustkrebsmortalität haben wird, ist frühestens 7-10 Jahre nach Beginn des Screenings nachweisbar. Frühere Hinweise zu einem möglichen positiven Screeningeffekt sind anhand des zeitlichen Verlaufs der Inzidenz fortgeschrittener Tumore zu erhalten - diese sollte ca. 3-5 Jahre nach Beginn des Screenings zurückgehen. In der [Abbildung 1](#) ist der Inzidenzverlauf für invasive Tumore (C50) in Abhängigkeit von der Tumorgroße für die Screening-Altersklasse der 50-69-jährigen Frauen dargestellt. Der sukzessive Aufbau des

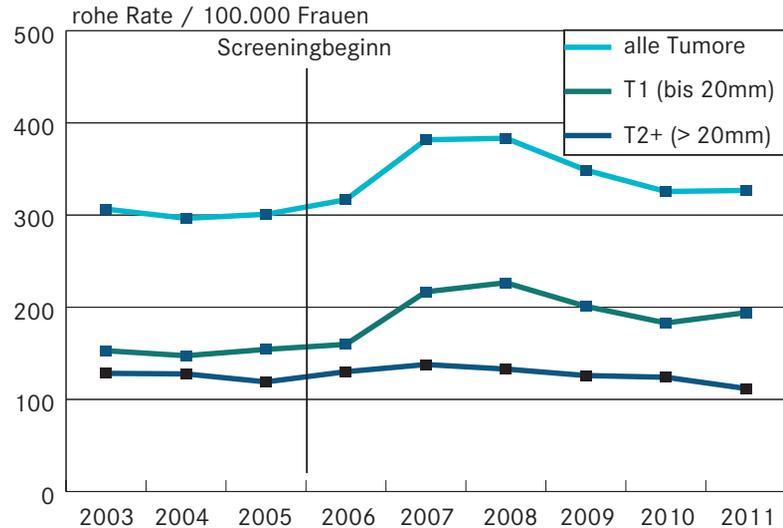


Abbildung 1: Inzidenzverlauf invasiver Mammakarzinome (C50) nach Tumorgroße für 50-69-jährige Frauen (Niedersachsen gesamt)

MSP in Niedersachsen zeigt sich im Inzidenzanstieg in den Diagnosejahren 2006-2008. Erwartungsgemäß setzt anschließend ein Inzidenzrückgang ein. Die Inzidenz bleibt jedoch über dem Ausgangswert. Wie aus der nach Tumorgroße differenzierten Inzidenz hervorgeht, ist dieser Anstieg fast ausschließlich auf die kleinen Tumore bis 20 mm Größe (T1) zurückzuführen. Dagegen steigt die Inzidenz der großen Tumore über 20 mm Größe (T2+) nur geringfügig an und fällt danach leicht ab; der Rückgang beläuft sich von 2005 bis 2011 auf 6 Prozent (von 119,0 auf 111,9 je 100.000). Es ist jedoch noch zu früh, um Aussagen darüber treffen zu können, ob sich hierin schon ein positiver Effekt des MSP zeigt.

Noch deutlicher ist der Inzidenzanstieg bei den in situ-Karzinomen der Brust (D05). Die [Abbildung 2](#) zeigt, dass dieser weitgehend auf die Screening-Altersklasse der 50-69-jährigen Frauen begrenzt ist. Entgegen der Erwartung

geht die Inzidenz anschließend nur geringfügig zurück und pendelt sich dann auf einem relativ hohen Niveau ein. Für jüngere und ältere Frauen ist dieser Effekt dagegen nicht bzw. nur geringfügig zu beobachten. Hier wird die Problematik von Überdiagnosen und Übertherapie sichtbar. Zurzeit sind nicht fortschreitende Mammakarzinome nicht zu unterscheiden von progredierenden Karzinomen, so dass alle Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs einer Therapie zugeführt werden.

Häufigkeit von Intervallkarzinomen

Intervallkarzinome (ICA) – also Mammakarzinome, die bei im Screening unauffälligen Teilnehmerinnen (TN) zwischen zwei Screeninguntersuchungen außerhalb des MSP entdeckt werden, konnten in Niedersachsen bisher nur im Rahmen von Forschungsprojekten ermittelt werden. Der hierfür erforderliche Datenab-

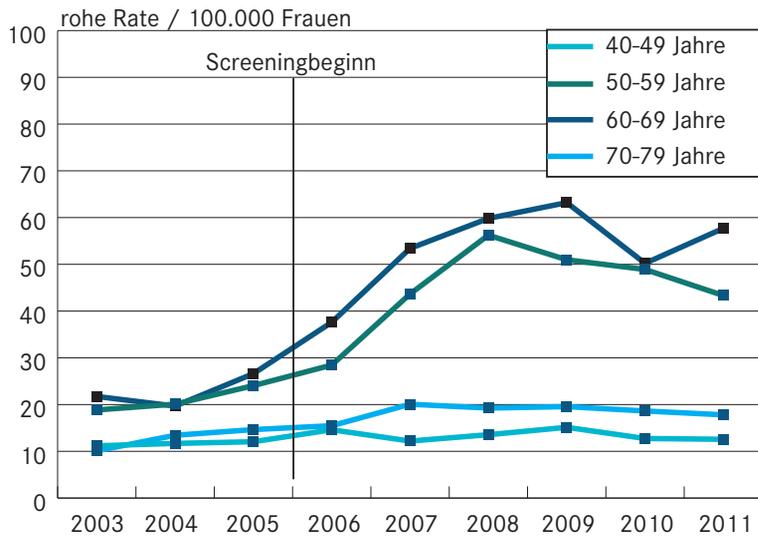


Abbildung 2: Inzidenzverlauf von in situ-Karzinomen der Brust (D05) nach Alter (Niedersachsen gesamt)

gleich von pseudonymisierten Daten aller Screening-TN mit den Daten des Krebsregisters wurde im neuen GEKN nunmehr gesetzlich geregelt. ICA sind eine sehr heterogene Gruppe von Karzinomen, die in einem Screeningprogramm unvermeidbar sind. Zwischen zwei Screeningrunden können neue symptomatische Tumore entstehen (sogenannte echte ICA), in einigen Fällen sind erst nachträglich minimale Zeichen auf der Screening-Mammographie zu erkennen und einige Tumore sind mammographisch unsichtbar. Daneben sind die falsch-negativen Screeningdiagnosen später als ICA identifizierbar. In der Ermittlung dieser falsch-negativen Screeningdiagnosen liegt ein bedeutender Vorteil des organisierten Screenings im Vergleich zum nicht qualitätsgesicherten, sogenannten „grauen Screening“.

ICA einer niedersächsischen Screeningeinheit

Im März 2012 hat das EKN in einem Forschungsprojekt für eine von acht Screeningeinheiten (SE) in Niedersachsen die pseudonymisierten Daten von 83.724 Screening-TN der Screeningjahre 2006-2008 mit den EKN-Daten abgeglichen und dabei 208 Intervallkarzinome ermittelt. Die ICA-Raten liegen bei 7,2/10.000 un-

auffällige TN im ersten Jahr nach Screening und bei 17,8/10.000 im zweiten Jahr nach Screening. Bezogen auf die regionale Hintergrundinzidenz für Niedersachsen (IR, [6]) liegen die ICA-Raten im ersten Jahr nach Screening bei 22,5 Prozent der ohne Screening zu erwartenden Inzidenz (EU-Zielwert < 30 Prozent) und im zweiten Jahr nach Screening bei 55,6 Prozent (EU-Zielwert < 50 Prozent). Das Ziel, die Inzidenz im gesamten 2-Jahres-Zeitraum nach dem Screening für unauffällige Teilnehmerinnen um mindestens 60 Prozent zu senken, wird somit erreicht. Vergleichswerte

stehen bisher nur aus Nordrhein-Westfalen (NRW) zur Verfügung. Diese wurden im Januar 2014 zusammen mit den Ergebnissen aus Niedersachsen im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht und ausführlich diskutiert [7]. Im Krebsregister NRW wurde der Datenabgleich für 885.940 Erst-TN aller 23 SE der Screeningjahre 2005-2008 im Februar 2012 durchgeführt. Die Ergebnisse unterscheiden sich geringfügig von denen der niedersächsischen SE (s. Tabelle 1). Die Sensitivität des Gesamtprogramms liegt in der niedersächsischen SE bei 73 Prozent und in NRW bei 78 Prozent. Bei einem Vergleich ist jedoch zu berücksichtigen, dass Sensitivität und Spezifität eines Screeningprogramms immer gemeinsam zu betrachten sind, da die Höhe der ICA-Rate von der Wiedereinbestellungs- und Brustkrebsentdeckungsrate in der jeweiligen SE beeinflusst wird. In der niedersächsischen SE ist die Wiedereinbestellungsrate mit 2,5 - 4,3 Prozent deutlich niedriger als in NRW mit 5,4 - 5,9 Prozent (jeweils Erst-TN), was mit einer geringeren Rate falsch-positiver Ergebnisse und somit einer günstigeren Spezifität in der niedersächsischen SE einhergeht, von der alle gesunden am Screening teilnehmenden Frauen profitieren.

Region	unauff. TN	Intervallkarzinome (ICA)					
		0-11 Mon. nach Screening		12-23 Mon. n. Screening		0-23 Mon. n. Screening	
	n	n	Rate/10.000	n	Rate/10.000	n	Rate/10.000
		unauff. TN		unauff. TN		unauff. TN	
NDS*	83.160	60	7,2	148	17,8	208	25,0
NRW**	878.764	666	7,6	1.352	15,4	2.018	23,0
Region	IR ***	relative ICA-Rate (ICA-Rate / IR)					
	/ 10.000	0-11 Mon. nach Screening		12-23 Mon. n. Screening		0-23 Mon. n. Screening	
	(C50+D05)						
NDS*	32,0	22,5%		55,6%		39,1%	
NRW**	28,4	26,7%		54,2%		40,4%	
Zielwerte EU-Leitlinien	< 30%	< 50%		< 50%		< 40%	

* Erst- und Folge-Teilnehmerinnen (TN) einer nds. Screeningeinheit 2006-2008, Stand März 2012

** Erst-TN aller 23 nordrhein-westfälischen Screeningeinheiten 2005-2008

*** IR = Hintergrundinzidenz ohne Screening (Rate je 10.000 50-69-jährige Frauen)

Tabelle 1: Intervallkarzinomraten einer niedersächsischen Screeningeinheit für die Jahre 2006-2008 im Vergleich zu 23 nordrhein-westfälischen SE für die Jahre 2005-2008 (aus: Urbschat und Heidinger, Bundesgesundheitsblatt 57:68-76, 2014)



Identifizierung falsch-negativer Fälle

Die im EKN ermittelten 208 ICA konnten im Rahmen des Forschungsprojektes im Referenzzentrum Mammographie Nord (RZ) in einem ersten Review nach den Vorgaben der EU-Leitlinien qualitätsgesichert werden. Dafür wurden die Screening-Mammogramme mit den späteren diagnostischen Mammogrammen der ICA verglichen und überprüft, ob das ICA schon zu einem früheren Zeitpunkt hätte entdeckt werden können. Eine abschließende bundeseinheitliche Qualitätssicherung aller ICA durch ein Sachverständigengremium, wie es die KFE-RL [4] vorsieht, soll erst noch umgesetzt werden, so dass die Ergebnisse noch als vorläufig einzustufen sind. Die EU-Leitlinien unterscheiden zwischen den fünf Gruppen „echtes ICA“, „minimale Zeichen“, „radiologisch okkult“, „falsch-negativ“, „unklassifizierbar“ [1]. Als unklassifizierbar werden solche ICA bezeichnet, für die keine diagnostischen Mammogramme verfügbar sind; dies betraf 24,5 Prozent der 208 ICA (n = 51). Nach Ausschluss der 51 Fälle lag der Anteil von falsch-negativen Fällen bei 14,0 Prozent aller ICA (lt. EU-Leitlinien soll er unter 20 Prozent liegen). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Der Ausschluss von unklassifizierbaren ICA birgt das Problem in sich, dass die falsch-negativen Raten, die zukünftig laut KFE-RL von dem o.g. Sachverständigengremium für alle 94 SE in Deutschland einheitlich ermittelt werden sollen, nicht mehr vergleichbar sind. Niedersachsen hat daher als erstes Bundesland mit der Neufassung des Landeskrebsregistergesetzes eine Übermittlungspflicht für die diagnostischen Unterlagen von ICA eingeführt [GEKN § 9 Abs. 4]; die Gruppe von unklassifizierbaren ICA dürfte sich dadurch zukünftig deutlich verringern. In anderen Bundesländern besteht diesbezüglich noch Handlungsbedarf.

Das EKN bittet an dieser Stelle alle niedersächsischen Ärztinnen und Ärzte,

Intervallkarzinom-Kategorie (lt. EU-Leitlinien**)	definitive ICA-Klassifikation*			
	alle ICA 2006-2008		ICA ohne Unklassifizierbare	
	n	%	n	%
echtes ICA	107	51,4%	107	68,2%
minimale Zeichen	21	10,1%	21	13,4%
radiologisch okkult	7	3,4%	7	4,5%
falsch-negativ	22	10,6%	22	14,0%
unklassifizierbar***	51	24,5%	-	-
ICA insgesamt	208	100,0%	157	100,0%

*Intervallkarzinome (ICA) einer nds. SE, Sc.-Jahre 2006-2008, Stand 21.10.13 (vorläufige Kategorisierung im RZ-Nord, noch ohne Bestätigung durch Sachverständigengremium lt. KFE-RL); **EU-Leitlinien, 4. Auflage, S. 192; ***alle ICA, für die keine diagnostischen Mammogramme verfügbar sind, gelten als unklassifizierbar

Tabelle 2: Ergebnisse der vom Referenzzentrum Nord vorläufig vorgenommenen Kategorisierung der Intervallkarzinome in 5 Gruppen nach EU-Leitlinien [1]

die ein Intervallkarzinom befunden, mit den Screeningeinheiten zu kooperieren und ihnen die diagnostischen Unterlagen auf Anfrage zeitnah zur Verfügung zu stellen. Von der Qualitätsoptimierung, die mit der Qualitätssicherung der Intervallkarzinome einhergeht, sollen alle zukünftigen Teilnehmerinnen des Mammographie-Screening-Programms profitieren.

Tumorstadienverteilung im Vergleich

Der Datenabgleich aller Screening-TN mit dem Krebsregister ermöglicht es, die übrigen in der Region aufgetretenen Brustkrebsfälle von 50-69-jährigen Frauen den Nicht-TN zuzuordnen. Für diese Region (eine SE in Niedersachsen)

wurden in den Screeningjahren 2006-2008 neben 572 Screeningfällen und 208 ICA weitere 620 Brustkrebsfälle bei Nicht-TN beobachtet (EKN-Datenstand Okt. 2013). Interessant ist der Vergleich der T-Stadienverteilung von Screeningfällen, ICA und Nicht-TN mit der T-Stadienverteilung, die vor Beginn des Screenings bei den 50-69-jährigen Frauen zu beobachten war (Präscreeninggruppe NDS 2003-2004, 6.338 Fälle). **Abbildung 3** zeigt, dass bei Screeningfällen erwartungsgemäß der Anteil kleiner Tumorgrößen deutlich höher ist. Die Nicht-TN sind eher mit der Präscreeninggruppe vergleichbar. Der hohe Anteil in situ- und kleiner Tumore bis 10 mm Größe (Tis/T1ab) bei den ICA und bei den Nicht-TN kann ein Hinweis auf die (evtl. zusätzliche) Inanspruchnahme

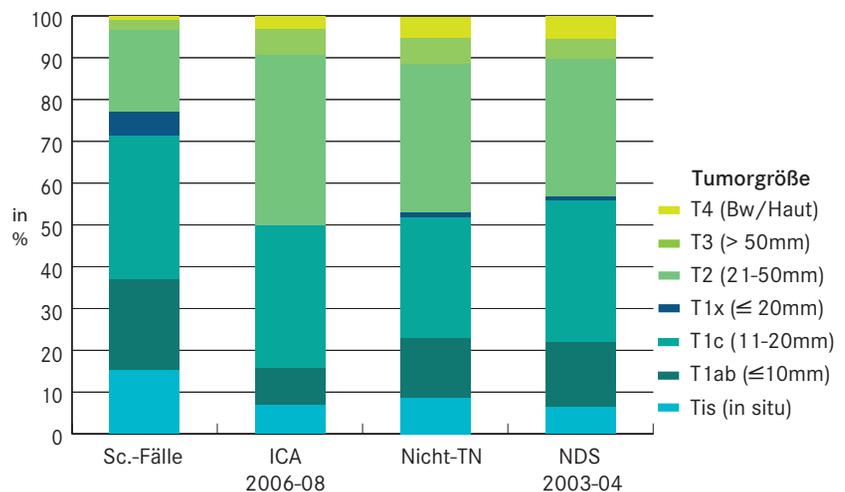


Abbildung 3: T-Stadienverteilung von Screeningfällen, Intervallkarzinomen und Nicht-Teilnehmerinnen einer niedersächsischen Screeningeinheit für die Jahre 2006-2008 im Vergleich zur niedersächsischen Präscreeninggruppe von 2003-2004 (C50+D05)

von Früherkennungs-Mammographien außerhalb des organisierten Screenings sein.

Hierfür spricht auch eine Patientinnenbefragung, die das EKN zum Diagnoseanlass von Brustkrebs bei den im Diagnosejahr 2008 erkrankten 50-69-jährigen Frauen durchgeführt hat [8]. 7,6 Prozent (146 von 1.914 antwortenden Frauen) gaben auf dem Fragebogen an, ihre Erkrankung sei außerhalb des Screeningprogramms durch Mammographie ohne Vorhandensein von körperlichen Symptomen entdeckt wor-

den. 56 dieser 146 Frauen beschrieben allerdings ein erhöhtes familiäres Brustkrebsrisiko, so dass nur für die restlichen 4,7 Prozent der Brustkrebspatientinnen (90 von 1.914 Frauen) das „graue Screening“ als Diagnoseanlass anzunehmen ist.

Politische Bedeutung der vollständigen Evaluation

In Deutschland besteht mit der Einführung des organisierten MSP zum ersten Mal die Möglichkeit, die Prozess- und Ergebnisqualität eines Krebsfrüher-

kennungsprogramms umfassend nach EU-Leitlinien zu evaluieren. Eine Bewertung von Krebsfrüherkennungsprogrammen ist aus Public Health-Sicht unerlässlich. Die Vorgehensweise beim MSP, größere Bevölkerungsgruppen anhand von pseudonymisierten Daten mit Krebsregisterdaten abzugleichen, zeigt, dass hierbei durchaus Belange des Datenschutzes berücksichtigt werden können. Es ist zu klären, ob sich diese Vorgehensweise auch auf andere Krebsfrüherkennungsprogramme übertragen lässt. Diese Frage gewinnt an Bedeutung, da das im April 2013 in Deutschland in Kraft getretene Krebsfrüherkennungs- und registergesetz (KFRG) die Einführung weiterer organisierter Krebsfrüherkennungsprogramme vorsieht [9]. Voraussetzung dafür ist, dass für die Programme EU-Leitlinien vorliegen, wie es zurzeit für das Gebärmutterhalskrebs- und das Darmkrebscreening der Fall ist. Neben der Evaluation der Effektivität von Screeningprogrammen und der Optimierung der Qualität soll damit auch die im Nationalen Krebsplan [10] geforderte hohe Transparenz bezüglich Nutzen und Schaden der Screeningmaßnahmen geschaffen werden. Diese Transparenz ist für alle potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Voraussetzung dafür, eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an dem jeweiligen Programm treffen zu können.

Literatur

- 1 Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Europe Against Cancer. European Communities, 2006
- 2 Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN) vom 7. Dezember 2012. http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/aktuelles-news/pdf/GEKN_2013.pdf (Zugriff 27.01.2014)
- 3 Urbschat I, Kieschke J, Schlanstedt-Jahn U, Gehlen S v, Thiel A, Jensch P: Beiträge bevölkerungsbezogener Krebsregister zur Evaluation des bundesweiten Mammographie-Screenings. Gesundheitswesen, 67:448-454, 2005
- 4 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL), Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen in der Fassung vom 16.12.2010 http://www.g-ba.de/downloads/62-492-510/RL_KFU_2010-12-16.pdf (Zugriff 27.01.2014)
- 5 Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Registerstelle (Hrsg): Krebs in Niedersachsen 2011, Jahresbericht, Oldenburg 2014
- 6 Kooperationsgemeinschaft Mammographie (Hrsg): Evaluationsbericht 2008-2009. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland, Berlin, 2012
- 7 Urbschat I, Heidinger O: Ermittlung der Rate von Intervallkarzinomen im deutschen Mammographie-Screening-Programm mit Hilfe epidemiologischer Krebsregister. Bundesgesundheitsblatt, 57:68-76, 2014
- 8 Urbschat I, Schnakenberg R, Jopp C, Vohmann C, Kieschke J: Relevanz des grauen Screenings bei der Diagnose von Brustkrebs. Eine schriftliche Befragung von 50-69-jährigen Brustkrebspatientinnen durch das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen. Vortrag, 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEPI), 2012 (Publikation in Vorbereitung)
- 9 Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) vom 3. April 2013. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013, Teil I, Nr. 16, S. 617-623 vom 8. April 2013.
- 10 Bundesministerium für Gesundheit: Nationaler Krebsplan, Ziel 3 - Evaluation Krebsfrüherkennung http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_3_Evaluation_der_Krebsfrueherkennung.pdf (Zugriff 27.01.2014)

Iris Urbschat, Joachim Kieschke, Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Registerstelle Oldenburg

Gerold Hecht
Referenzentrum Mammographie Nord, Oldenburg

Korrespondenzadresse:

Dipl.-Biol. Iris Urbschat MPH
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Registerstelle Industriestr. 9, 26121 Oldenburg
urbschat@krebsregister-niedersachsen.de