

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 4

Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven.

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
www.dgho.de
info@dgho.de

Autor:

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Mammakarzinom

Beteiligte Experten: Ulrich Bick, Alexander Katalinic, Diana Lüftner

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Klinische Untersuchung
 2. Mammographie
 3. Sonographie
 4. Magnetresonanztomographie (MRT)
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Überdiagnostik und Übertherapie
 3. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen
 3. Numbers Needed to Screen
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

1.1. Epidemiologie

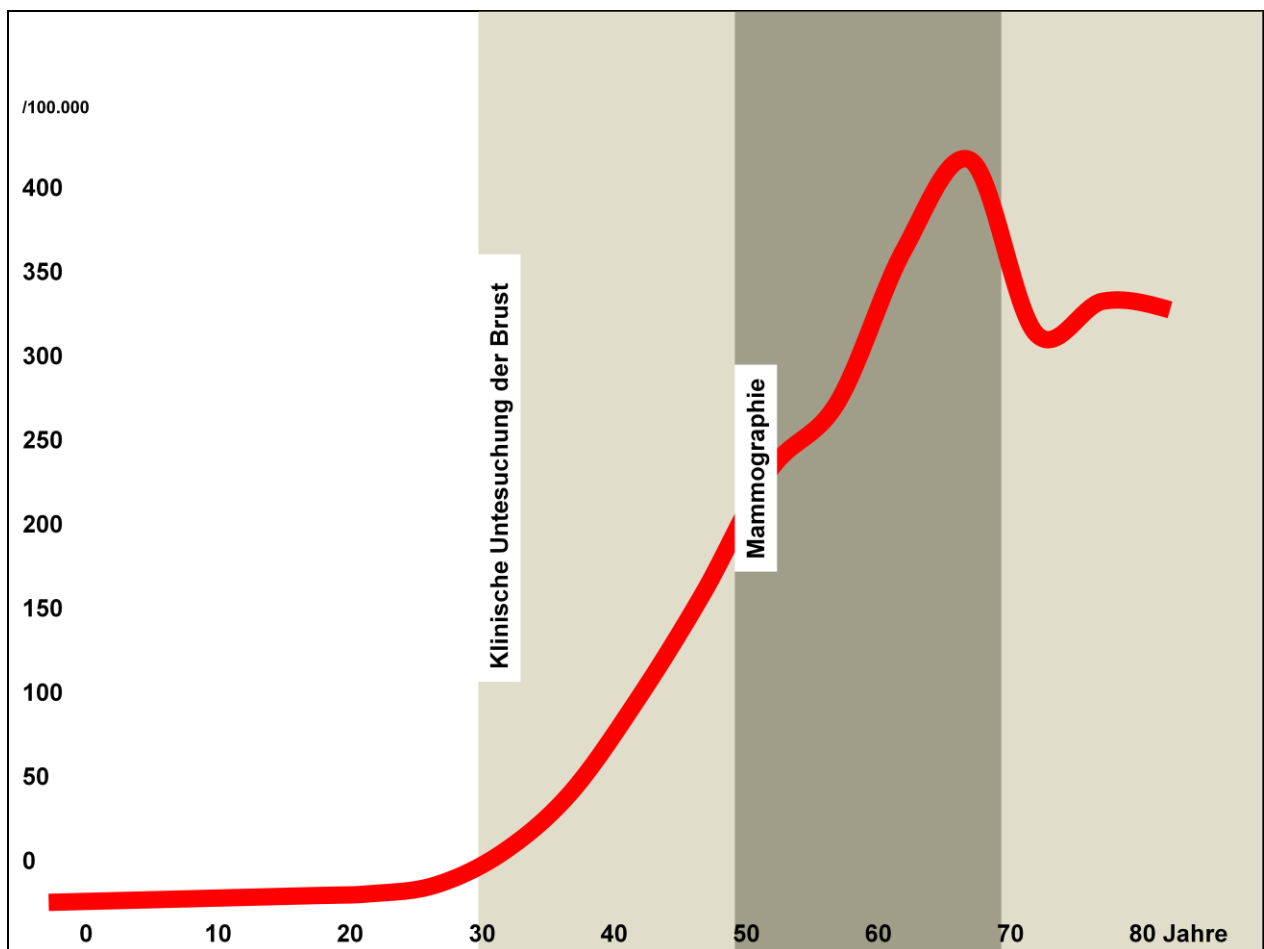
Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [17]. Die GEKID schätzt zusätzlich eine Zahl von etwa 6.000 Patientinnen mit der Diagnose eines In-situ-Karzinoms. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [17].

Brustkrebs bei Männern ist selten. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankten auf 600 für das Jahr 2014 geschätzt. Genetische Risikofaktoren haben eine große Bedeutung [33]. Männer sind nicht in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen.

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Mammakarzinom [17] und Früherkennungsprogramm



1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko für Frauen, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [1, 6, 41]:

- hereditär
 - definierte genetische Krankheitsbilder (5% der Neuerkrankungen)
 - hohes Risiko: Keimbahnmutationen in den *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *RAD51C*-Genen
 - mittleres und niedrigeres Risiko, z. B. Keimbahnmutationen in den *STK11*-, *ATM*-, *PTEN*-, *CHEK-2*- oder anderen Genen
 - anamnestisch familiäre Belastung
- endokrin
 - frühe Menarche
 - späte Menopause
 - späte Gravidität
 - Adipositas, postmenopausale Gewichtszunahme
 - Hormonersatztherapie (HRT) postmenopausal
- toxisch
 - Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter
 - Rauchen
 - hoher Alkoholkonsum
- kontralaterales Mammakarzinom (Erstkarzinom)

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung. Biologisch distinkte Subtypen korrelieren mit genetischer Belastung und dem Risiko für präkanzeröse Veränderungen. Sie sind zunehmend relevant für die Prognose und prädiktiv für den Einsatz unterschiedlicher Therapiestrategien [18].

Die Mehrzahl der Mammakarzinome wächst relativ langsam. Als Zeitspanne zwischen mammographisch und klinisch entdecktem Tumor wurden 1,87-2,55 Jahre für Frauen im Alter von 40-49, und 3,0 – 3,7 Jahre für Frauen im Alter von 50-59 berechnet [12, 37]. Andere Modelle berechnen für das Mammakarzinom eine Zeitspanne (sojourn time) von 1,93 und 1,98 Jahren [15].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des neu diagnostizierten Mammakarzinoms ist stadienabhängig. Die Heilungsraten sind am höchsten bei Patientinnen mit kleinem Tumor und ohne Hinweis auf axillären Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasen. In älteren Studien hatten Patientinnen mit einem durch Mammographie-Screening entdeckten Mammakarzinom eine bessere Prognose als Frauen mit einem symptomatischen Mammakarzinom [13].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Die Prognose in allen Stadien hat sich in den letzten 10-20 Jahren verbessert. Sie ist weiterhin stadienabhängig, innerhalb der Stadien aber stark von den molekularen Subtypen beeinflusst [3, 6, 18, 41]. Die Verbesserung der Prognose korreliert mit der Verfügbarkeit multimodaler Therapie einschließlich qualitätskontrollierter Operation, adjuvanter Strahlentherapie, sowie der systemischen Behandlung mittels medikamentöser Tumorthherapie (endokrin, zytostatisch, anti-HER2).

2. 3. Methoden der Früherkennung

2. 2. 1. Tastuntersuchung

Die Untersuchung der Brust ist ein Element der Früherkennung [21]. Sie kann im Sinne einer Steigerung der ‚self-awareness‘ durch die Frauen selbst oder als Bestandteil der von den Kassen finanzierten Früherkennung als ärztliche Leistung durchgeführt werden. Die Qualität ist stark von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängig. Zwei Metaanalysen haben eine Sensitivität von 54% [7] und 59% [9] für die Entdeckung eines Mammakarzinoms berechnet. Die Spezifität lag bei 94% [7] bzw. 93% [9], allerdings mit erheblicher Schwankungsbreite [39].

2. 2. 2. Mammographie

Die Mammographie basiert auf Röntgenstrahlen. Sie ist das am besten validierte und am breitesten eingesetzte Verfahren zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen. Sie wird auch in Deutschland seit den 1970ern eingesetzt. Die Sensitivität liegt zwischen 77 und 95%, die Spezifität zwischen 96 und 96% [38].

Die digitale Verarbeitung (digitale Mammographie) benötigt eine niedrigere Strahlenintensität als die früheren Film-basierten Verfahren. Die Sensitivität der Mammographie ist niedriger bei jüngeren Frauen und steigt mit zunehmendem Alter. Die Sensitivität kann durch ein Vier-Augen-Prinzip verbessert werden. Die Spezifität der Mammographie ist begrenzt. Verdächtige Befunde triggern die Durchführung einer gezielten Biopsie.

Nachdem mehrere randomisierte klinische Studien zum Vergleich der Mammographie gegenüber einer jeweiligen Kontrollgruppen signifikante Reduktionen der krebsspezifischen Mortalität (siehe [Kapitel 4. 1. 2.](#)) gezeigt hatten, wurden zahlreiche regionale und nationale Früherkennungsprogramme implementiert. Dabei wurden die vorhandenen Daten allerdings unterschiedlich interpretiert, u. a. liegt die untere Altersgrenze zwischen 40 und 50 Jahren, die obere zwischen 69 und 74 Jahren [42]. Auch die Untersuchungsintervalle variieren.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2002 den Schluss gezogen, dass in Früherkennungsprogrammen mit einer Teilnehmerate von mindestens 70% eine Reduktion der krebsspezifischen Mortalität von etwa 25% in der weiblichen Bevölkerung bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren erwartet kann [21]. Diese zu erzielende Teilnehmerate wurde auch in den European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis betont [30] und ist eine Zielgröße des deutschen Früherkennungsprogramms.

2. 2. 3. Sonographie

Die sonographische Untersuchung mit Hochfrequenz-Schallköpfen ist eine sensitive Methode zum Nachweis kleiner Tumore. Die meisten Studien haben die Rolle der Sonographie als ergänzende Methode zur Mammographie evaluiert. Daten prospektiv randomisierter, klinischer Studien liegen nicht vor. Die ergänzende sonographische Untersuchung nach einer negativen Mammographie bei Frauen mit einer Brustdichte von 2-4 (ACR) ergab bei 0,32% den Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms. Mögliche Risiken der sonographischen Früherkennung entstehen aus der erhöhten Biopsierate [29].

2. 2. 4. Magnetresonanztomographie (Mamma-MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat eine Sensitivität von $\geq 95\%$ für invasive Mammakarzinome ab einer Größe von 5mm. Bei Hochrisiko-Frauen liegt die Spezifität zwischen 81-97% [39]. Die hohe Sensitivität steigert das Risiko falsch positiver Ergebnisse. Die Mamma-MRT steigert die Detektionsrate zusätzlicher Läsionen und kann das operative Vorgehen beeinflussen. Sie wird als Ergänzung zur konventionellen Mammographie eingesetzt, vor allem bei (jüngeren) Frauen

mit schwerer Beurteilbarkeit aufgrund dichten Brustdrüsengewebes. In zwei randomisierten klinischen Studien fand sich allerdings kein Einfluss der ergänzenden MRT auf die krebsspezifische Mortalität [31, 38]. Im Unterschied zur Mammographie fehlt bei der MRT eine international akzeptierte Standardisierung und Validierung.

Die Mamma-MRT ist Bestandteil des intensiven Überwachungsprogramms für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko, siehe [Kapitel 6.1](#).

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Die gesetzlichen Voraussetzungen für ein nationales Früherkennungsprogramm wurden im Jahr 2002 geschaffen, das Mammographie-Screening startete 2004. Die Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen umfassen:

- jährliche klinische Untersuchung der Brust durch einen Arzt ab dem 30. Lebensjahr
- zweijährliche Mammographie im Alter zwischen 50 und 69 Jahren.

Die Einladungsrate lag im Jahr 2009 bei 81,9%, im Jahr 2010 bei 91%. Die Teilnehmerate blieb konstant bei 54% [25]. Innerhalb der Europäischen Union schwanken die Teilnehmeraten erheblich [42].

4. Ergebnisse der Früherkennung

4.1. Nutzen

Randomisierte klinische Studien wurden bereits seit den 1960ern in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Zahl von systematischen Reviews und von Metaanalysen ist weit größer als die Zahl klinischer Studien. Die Schlussfolgerungen unterschieden sich in einzelnen Punkten, vor allem aufgrund methodologischer Kriterien in der Beurteilung der Datenqualität [2, 6, 9, 20, 39]. Die aktuelle Metaanalyse durch die Cochrane Collaboration umfasst mehr als 600.000 Frauen im Alter von 39-74 Jahren, siehe [Tabelle 1](#) [19].

Daten großer prospektiver, randomisierter, klinischer Studien zur Sonographie beim Screening asymptomatischer Frauen liegen nicht vor. Studien zur MRT fokussieren auf ihren Einsatz in Ergänzung zur Mammographie. Die Empfehlungen zur Früherkennung bei asymptomatischen Hochrisikofrauen beschränken sich auf Beobachtungsstudien [39].

4.1.1. Inzidenz

Die Inzidenz von Mammakarzinomen liegt in allen Studien signifikant höher als in den Kontrollarmen. In den USA hat sich die Zahl verdoppelt, von 112 auf 234 Fälle/100.000 Frauen. Der größte Anstieg fand sich in der altersadaptierten Inzidenzrate von In-situ-Karzinomen [35]. Die Zahl von Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sank um 8%.

Der Qualitätsbericht des deutschen Früherkennungsprogramms ergab einen Anstieg des relativen Anteils von Tumoren in den Stadien T1a/b von 14,4% zwischen 2000 und 2005 auf 30,8 zwischen 2005 und 2007 [24].

4.1.2. Krebspezifische Mortalität

Es liegen inzwischen mehrere hochwertige Metaanalysen von unabhängigen Institutionen vor. Das relative Risiko liegt zwischen 0,77 und 0,81 [19]. Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration wurde 2013 aktualisiert. Sie unterteilt die randomisierten klinischen Studien anhand der methodischen Qualität der Randomisierung, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Einfluss der Mammographie auf die krebspezifische Mortalität [19]

Parameter	Untergruppe (Alter)	Studien	N	Relatives Risiko	Konfidenz-Intervall
Krebspezifische Mortalität 13 Jahre Nachbeobachtung	alle	alle	599.090	0,81	0,74 – 0,87
		angemessen randomisiert	292.958	0,90	0,79 – 1,02
		suboptimal randomisiert	323.369	0,75	0,67-0,83
	< 50 Jahre	alle	329.511	0,84	0,73 – 0,96
		angemessen randomisiert	218.697	0,87	0,73 – 1,03
		suboptimal randomisiert	110.814	0,71	0,61-0,83
	≥ 50 Jahre	alle	268.874	0,77	0,69 – 0,86
		angemessen randomisiert	74.261	0,94	0,77 – 1,15
		suboptimal randomisiert	194.613	0,70	0,62-0,80

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren lag das relative Risiko bei 0,81. Das entspricht einer Senkung der krebspezifischen Mortalität um 19% und war statistisch signifikant sowohl für Frauen im Alter < oder ≥50 Jahre. Allerdings ergab die Cochrane Analyse von Studien mit qualitativ hochwertiger Randomisierung nur eine Senkung der krebspezifischen Mortalität um 10%.

Im norwegischen Früherkennungsprogramm wurde eine detaillierte Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die krebspezifische Mortalität vorgenommen. Dabei ergab sich für die Früherkennung ein Anteil von etwa einem Drittel [22]. In den europäischen Staaten korreliert die Senkung der Mortalität nicht zeitlich direkt mit der Installation von Screeningprogrammen [4].

4. 1. 3. Gesamt mortalität

Die mammographische Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Gesamt mortalität, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Einfluss der mammographischen Früherkennung auf die Gesamt mortalität [19]

Parameter	Subgruppe (Alter)	Studien	N	Relatives Risiko	Konfidenz Intervall
Gesamt mortalität 13 Jahre Nachbeobachtung	alle	angemessen randomisiert	292.958	0,98	0,94 – 1,03
		suboptimal randomisiert	244.868	0,99	0,96-1,02
	< 50 Jahre	angemessen randomisiert	219.324	0,98	0,73 – 1,03
		suboptimal randomisiert	61.344	1,00	0,92-1,10
	≥ 50 Jahre	angemessen randomisiert	73.634	1,00	0,95 – 1,04
		suboptimal randomisiert	98.261	0,99	0,97-1,02

Da die Sterblichkeit am Brustkrebs für etwa 2% aller Todesursachen bei Frauen verantwortlich ist, ist der fehlende Einfluss auf die Gesamtmortalität nicht überraschend.

4. 1. 4. Morbidität

Die Intensität der multimodalen Therapie ist stadienabhängig. Der Nutzen eines mammographischen Screenings kann auch in der Vermeidung intensiver Behandlung zur Erreichung einer identisch guten Überlebensrate liegen. Patientinnen mit Stadien >T1 bei Erstdiagnose haben ein höheres Risiko für die Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs (Ablatio mammae vs Brust-erhaltende Operation) oder einer zytostatischen Therapie entweder neoadjuvant (primär) oder adjuvant.

Da das mammographische Screening zu einer Verschiebung zu niedrigeren T und N Stadien führt, kann es zu einer geringeren Therapie-assoziierten Morbidität führen. Allerdings liegen für diese Annahme keine guten, prospektiv erhobenen Daten mit Einsatz moderner Therapiemodalitäten vor.

4. 2. Risiken

4. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchungen

Die Mammographie wird von vielen Frauen als unangenehm empfunden. Bei korrekter Durchführung (technische Anlage, Digitalisierung) ist die Strahlenexposition niedrig. Die Mammographie im Rahmen der Früherkennung kann – abhängig von Organisation und Wohnort - zu einem Arbeitsausfall von bis zu einem halben Tag führen.

4. 2. 1. Unnötige Diagnostik

Im Qualitätsbericht 2012 des deutschen Früherkennungsprogramms wurden Ergebnisse von 4.569.985 Frauen ausgewertet. Bei 5,4% der Frauen wurde weitere Untersuchungen empfohlen, durchgeführt bei 5,2% [24]. Biopsieergebnisse sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der im Rahmen der mammographischen Früherkennung durchgeführten Biopsien in Deutschland [24]

Biopsie	nicht-maligne	maligne	Quotient
Sonographie-gesteuert	10.627	24.076	1:2,3
Vakuum	13.715	7.791	1:0,6

Die Notwendigkeit einer wiederholten Mammographie aufgrund von Qualitätsmängeln lag bei 0,84% mit einer breiten Schwankungsbreite zwischen den Zentren von 0,04 – 5,2%. Die Rate inadäquater Biopsien betrug 1,73% bei sonographischer Steuerung, 1,72%, bei Vakuumbiopsien und 5,2% unter Röntgenkontrolle [24].

4. 2. 2. Überdiagnostik und Übertherapie

Eines der möglichen Risiken der mammographischen Früherkennung ist Überdiagnostik. Positive mammographische Befunde führen zu weiterer, belastender Diagnostik einschließlich Biopsie. Ein zweites Risiko ist die Übertherapie durch Behandlung von Tumoren, die ohne die Früherkennung im Laufe des Lebens der Betroffenen nicht klinisch symptomatisch geworden wären und nicht zum Tod geführt hätten. Überbehandlung kann Operation, Bestrahlung und/oder medikamentöse Therapie bedeuten.

Eine aktuelle Studie auf der Basis der schwedischen Daten aus Malmö und von US Daten hat für 1.000 Frauen im Alter von 50 Jahren folgende Ergebnisse der Früherkennung berechnet [8, 40]. Sie sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst, zusammen mit den Daten aus dem Gutachten des Sachverständigenrates 2001 für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, die Grundlage des Mammographie-Screenings in Deutschland waren.

Tabelle 4: Chancen und Risiken der mammographischen Früherkennung, berechnet auf 1.000 Frauen

Parameter	Ergebnisse	
	Konzertierte Aktion 2001 [23]	Beyer 2013 [8], Welch 2014 [40]
Verhinderung von Tod durch Brustkrebs	1	0,3 – 3,2
mindestens ein falsch positiver Mammographiebefund	250	490-670
Überdiagnostik und Übertherapie		3-14

Die jeweils niedrigeren Zahlen treffen auf Screening-Intervalle von 18-24 Monaten zu. Die Sensitivität der Mammographie ist seit den 1970er und 1980er Jahren gestiegen. Bei älteren Frauen und bei zweijährlichen Untersuchungsintervallen ist die Rate falsch positiver Ergebnisse niedriger [10]. In einer Analyse der norwegischen Daten wird die Raten überdiagnostizierter Mammakarzinome mit 10-20% berechnet [17, 27].

4. 2. 3. Umgang mit falsch positiven Ergebnissen

Falsch positive Ergebnisse führen zu einer seelischen Belastung der Betroffenen, auch des Umfeldes. Diese Belastung kann erheblich sein und bis zu 3 Jahren nach einer falsch positiven Mammographie persistieren [11].

4. 3. Numbers Needed to Screen

Die Berechnung der Anzahl asymptomatischer Frauen, die zur Vermeidung eines krebsspezifischen Todesfalles in der Früherkennung untersucht werden müssen, schwankt erheblich. Diese Varianz ist bedingt durch die angewandte Methodik, Alterskohorten, Untersuchungsabstände, Dauer der Nachbeobachtung, brustkrebsspezifische Mortalität in der jeweiligen Region zum Zeitpunkt der zugrundeliegenden Studie und anderen Faktoren. Als Anzahl asymptomatischer Personen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, wurden zwischen 519 in einer schwedischen Studie [36] und 2.000 in der aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration berechnet [19].

Angesichts der in den letzten Jahren verbesserten Prognose von Brustkrebspatienten durch multimodale Therapie ist aktuell in Deutschland eher von einer Anzahl im höheren Schätzbereich auszugehen.

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

5. 1. Frauen mit hohem Risiko

Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt folgende Definition zur Identifikation von Frauen mit hohem Risiko:

- kritische Mutationen in den *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *RAD51C*-Genen
- heterozygotes Erkrankungsrisiko $\geq 20\%$ oder verbleibendes Lebenszeitrisiko $\geq 30\%$ auf der Basis standardisierter Prädiktionsmodelle
- Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Bestrahlung der Brustwand (z. B. Hodgkin Lymphom).

Für Hochrisikofrauen mit genetischer Prädisposition hat das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs ein engmaschiges und intensives Überwachungsprogramm entwickelt [14]. Es steigert die Detektionsrate von Brustkrebs in frühen Stadien. Empfohlen wird eine multimodale Früherkennung unter Einschluss der Mamma-MRT [2]. Für Frauen mit *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *RAD51C*-Mutationen ist es eine alternative Strategie zur prophylaktischen, bilateralen Mastektomie [14]. Die Mamma-MRT reduziert auch die Belastung dieser Frauen durch ionisierende Strahlen [32]. Allerdings ist dieses intensive Überwachungsprogramm nicht prospektiv in Bezug auf Endpunkte wie krebsspezifische Mortalität oder Lebensqualität/Patient Reported Outcome validiert.

5. 2. Frauen mit niedrigem Risiko

Auf der Basis der verfügbaren Daten hat der Gesetzgeber in Deutschland ein Altersfenster von 50-69 Jahren für die mammographische Früherkennung festgelegt. Es ist möglich, dass für jüngere Frauen mit langer Lebenserwartung ein stärkerer gesellschaftlicher Nutzen der Früherkennung nach kurativer Therapie und der Chance einer vollständigen Wiedereingliederung in das Arbeitsleben und einen reproduktiven Lebenszyklus besteht. Die aktuelle Metaanalyse der Cochrane Collaboration fand keinen signifikanten Unterschied für Frauen $<$ oder ≥ 50 Jahre, obwohl die Reduktion der krebsspezifischen Mortalität bei jüngeren Frauen mit einem RR von 0,84 geringer als bei älteren Frauen mit einem RR von 0,77 war [19].

Die Analyse der Daten ist umstritten. Das Ontario Health Technology Assessment fand 2007 keinen Nutzen für eine mammographische Früherkennung bei Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren [28]. Die U.S. Preventive Services Task Force hat im Jahr 2009 ebenfalls empfohlen, asymptomatische Frauen ohne spezifische Risikofaktoren nicht in die Früherkennung aufzunehmen [39].

Das in Deutschland festgesetzte, obere Alterslimit von 69 Jahren sollte angesichts der demographischen Entwicklung überdacht werden. Die U.S. Preventive Services Task Force empfiehlt ein zweijährliches Screening bis zum Alter von 74 Jahren. Sie kommt zu dem Schluss, dass aufgrund fehlender Daten für Frauen im Alter von 75 Jahren und älter keine Evidenz für den Nutzen der Früherkennung besteht [39].

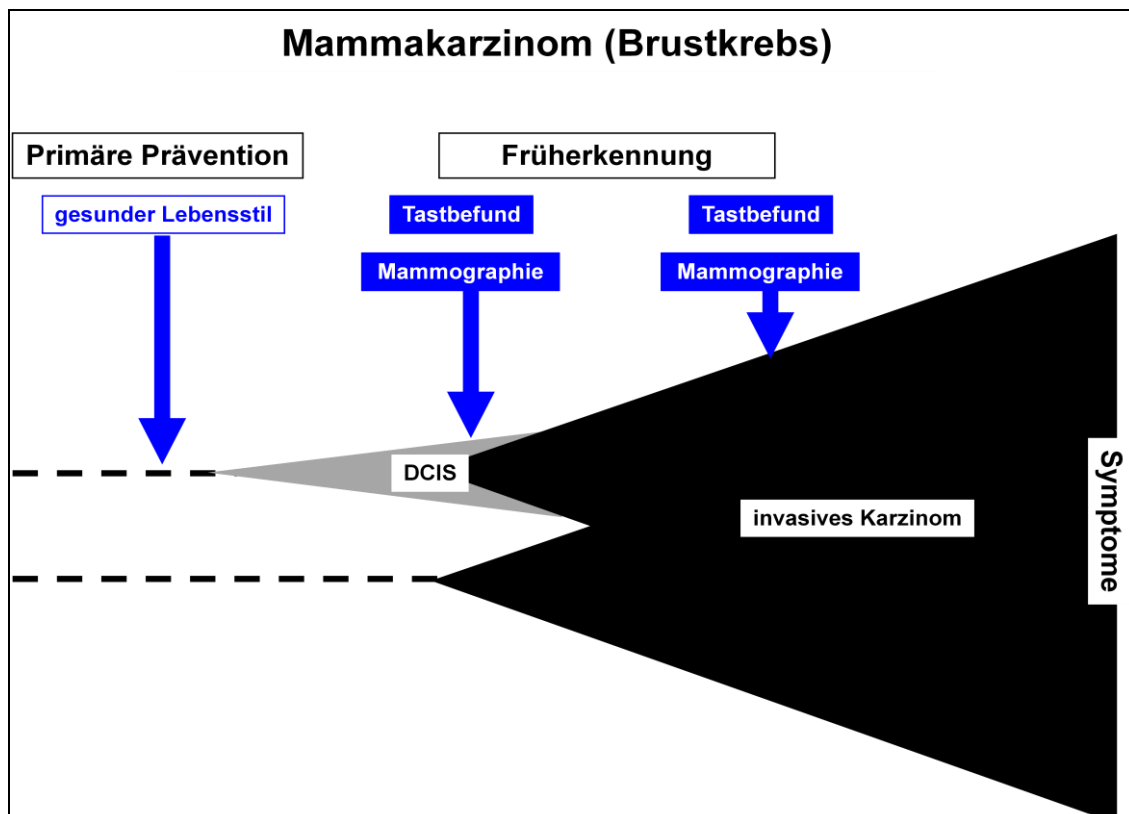
Auf der Basis einer geschätzten, durchschnittlichen Zeit von 10 Jahren zwischen Auftreten eines mammographisch nachweisbaren Brustkrebs und einem möglichen Tod an der Erkrankung wird die Früherkennung nicht bei Frauen mit einer vermutlichen Lebenserwartung unter 10 Jahren empfohlen [26].

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau.
- Die krebspezifische Mortalität ist in den meisten industrialisierten Ländern seit etwa 1990 gesunken. Dieser Fortschritt korreliert mit der Verfügbarkeit und dem breiten Einsatz multimodaler und gezielter Therapie.
- Etwa ein Drittel der Senkung in der krebspezifischen Mortalität kann der mammographischen Früherkennung zugeschrieben werden. Die Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität.
- Risiken der mammographischen Früherkennung sind Überdiagnostik, der Umgang mit falsch positiven Befunden und Übertherapie.
- Das mammographische Screening wurde 2004 in Deutschland eingeführt. Die Teilnahmeraten liegen deutlich unterhalb des auch von der EU empfohlenen Qualitätsindikators von 70%.
- Genetische Analysen und Risiko-Scores ermöglichen die Identifikation von Hochrisikofrauen für intensive und gezielte Überwachungsprogramme. Diese sind in Leitlinien empfohlen, aber bisher nicht auf die Endpunkte krebspezifische Mortalität und Lebensqualität/Patient-Reported-Outcome validiert.

Der Status beim Mammakarzinom ist graphisch in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Mammakarzinom



7. Literatur

1. AGO: Brustkrebsrisiko und Prävention in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2002_Brustkrebsrisiko%20und%20Pra%CC%88vention.pdf
2. AGO: Früherkennung und Diagnostik in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2003_Fruherkennung%20und%20Diagnostik.pdf
3. AGO: Prognostische und prädiktive Faktoren in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf
4. Autier P, Boniol M, Gavin A et al.: Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality Database. *BMJ* 343:d4411, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d4411
5. AWMF: S3 - Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf
6. AWMF: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
7. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 282:1270-1280, 1999. PMID:10517431
8. Bleyer A, Welch HG: Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 367:1998-2005, 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1206809
9. Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 92:971-976, 2000. PMID:10861308
10. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA et al.: Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? *J Natl Cancer Inst.* 2013 Mar 6;105(5):334-41. DOI:10.1093/jnci/djs645
11. Brodersen J, Siersma VD: Long-Term Psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 11:106-115, 2013. DOI:10.1370/afm.1466
12. Chen Y, Brock G, Wu D: Estimating key parameters in periodic breast cancer screening-Application to the Canadian National Breast Screening Study Data. *Cancer Epidemiol* 34:429-433, 2010. DOI:10.1016/j.canep.2010.04.001
13. Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol* 42: 1083 – 1095, 1989. PMID:2681551
14. Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs; <http://www.mammamia-online.de/MMSpezialBuch.pdf>; <http://www.brca-netzwerk.de/>
15. Draisma G, van Rosmalen J: A note on the catch-up time method for estimating lead or sojourn time in prostate cancer screening. *Stat Med* 32:3332-3341, 2013. DOI:10.1002/sim.5750

16. Falk RS, Hofving S, Skaane P et al.: Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer* 133:705-712. DOI:10.1002/ijc.28052
17. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24:2206-2223, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt303
19. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD001877, 2013. DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5
20. Independent UK panel on breast cancer screening: The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380: 1778–1786, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61611-0
21. International Agency for Research on Cancer: IARC Handbooks of Cancer Prevention: Breast Cancer Screening, IARC Press 2002.
22. Kalager M, Zelen M, Langmark F et al.: Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in norway. *N Engl J Med* 363:1203-1210, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000727
23. Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates, Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Deutscher Bundestag Drucksache 14/6871, 2001.
24. Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Berichtszeitraum 2008-2009, 2012.
25. Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Evaluationsbericht 2010, 2014. http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht2010_20140220.pdf
26. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I et al.: Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 345:e8441, 2012. DOI:10.1136/bmj.e8441
27. Lund E, Mode N, Waaseth M et al.: Overdiagnosis of breast cancer in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by the Norwegian Women and Cancer cohort study. *BMC Cancer* 13:614, 2013. DOI:10.1186/1471-2407-13-614
28. Medical Advisory Secretariat. Screening mammography for women aged 40 to 49 Years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2007; 7:1-32, 2007. PMID:23074501
29. Nothacker M, Duda V, Hahn M et al.: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 9:335, 2009. DOI:10.1186/1471-2407-9-335
30. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al.: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Annals of Oncology* 19: 614–622, 2008. DOI:10.1093/annonc/mdm481
31. Peters NHGM, van Esser S, van den Bosch MAAJ et al.: Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: The MONET – Randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 47: 878-886, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2010.11.035
32. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF et al.: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345,:e5660, 2012. DOI:10.1136/bmj.e5660
33. Ruddy KJ, Winer EP: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 24:1434-1443, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt025

34. Shen Y, Yang Y, Inoue LYT et al.: Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 97:1195 – 1203, 2005. DOI: [10.1093/jnci/dji239](https://doi.org/10.1093/jnci/dji239)
35. Surveillance , Epidemiology, and End Results (SEER) Program Research Data (1973–2007), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2010 , based on the November 2009 submission. <http://www.seer.cancer.gov/>.
36. Tabar L, Vitak Chen TH et al.: Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 260:658-63, 2011. DOI:[10.1148/radiol.11110469](https://doi.org/10.1148/radiol.11110469)
37. Taghipour S, Banjevic D, Miller AB et al.: Parameter estimates for invasive breast cancer progression in the Canadian National Breast Screening Study. *British Journal of Cancer* 108, 542–548, 2013. DOI:[10.1038/bjc.2012.596](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.596)
38. Turnbull LW, Brown S, Harvey I et al.: Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 375:563-571. DOI:[10.1016/S0140-6736\(09\)62070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62070-5)
39. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151:716-726, 2009. DOI:[10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008)
40. Welch HG, Passow HJ: Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 174:448-454, 2014. DOI:[10.1001/jamainternmed.2013.13635](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13635)
41. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
42. Wübker A: Explaining variations in breast cancer screening across European countries. *Eur J Health Econ Epub Jun* 13, 2013. DOI:[10.1007/s10198-013-0490-3](https://doi.org/10.1007/s10198-013-0490-3)

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Ulrich Bick

Charité Campus Virchow Klinikum
Institut für Radiologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel.: 030 450 – 527022
E-Mail: ulrich.bick@charite.de

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie Institut für Krebs epidemiologie e.V.
Ratzeburger Allee 160, Haus 50
23562 Lübeck
Tel.: 0451 5005440
E-Mail: alexander.katalinic@uksh.de

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Charité Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030 450-513524
E-Mail: diana.lueftner@charite.de