

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. D. Wallwiener

**Evaluation der Intervallkarzinome aus der Screening-
Region Neckar-Alb vom 23.01.2008 bis 23.01.2011**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sabine Stub
aus Drammen, Norwegen

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Krainick-Strobel

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

Widmung

Meiner Mutter und meinem Freund Christoph

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	13
1.1	Einführung in die Thematik.....	13
1.2	Mammographie-Screening	14
1.2.1	Mammographie-Screening-Programme in anderen Ländern.....	15
1.2.2	Aufbau des Mammographie-Screening-Programmes in Deutschland	16
1.3	Ablauf des Mammographie-Screenings	17
1.3.1	Anspruchsberechtigung	18
1.3.2	Einladung.....	18
1.3.3	Screening-Untersuchung	18
1.3.4	Befundung	19
1.3.5	Benachrichtigung	19
1.3.6	Abklärung	20
1.3.7	Therapie	20
1.4	Unterschied zwischen kurativer Mammographie und Screening- Mammographie	21
1.5	Klassifikation zur Malignitätswahrscheinlichkeit nach BIRADS® (Breast Imaging Reporting and Data System)	21
1.6	American College of Radiology (ACR)-Dichtekriterien	22
1.7	Die häufigsten malignen Veränderungen der Brust.....	23
1.7.1	Invasiv duktales Carcinom (IDC)	23
1.7.2	Invasiv lobuläres Carcinom (ILC).....	23
1.7.3	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	23
1.8	Intervallkarzinome im Mammographie-Screening	24
1.8.1	Echte Intervallkarzinome (no signs).....	25
1.8.2	Intervallkarzinome mit Minimalzeichen (minimal signs)	26
1.8.3	Falsch negative Intervallkarzinome (missed cancer)	26
1.9	Qualitätsindikatoren im Mammographie-Screening.....	28
1.10	Zielsetzung der Arbeit	29
2	Patientinnenkollektiv und Methoden.....	30

2.1	Patientinnenkollektiv.....	30
2.1.1	Screening-Einheit	30
2.1.2	Mammographie-Geräte.....	31
2.1.3	Ultraschall-Geräte für die weitere Abklärungsdiagnostik	32
2.1.4	Hard- und Software.....	32
2.2	Karzinome	33
2.3	Intervallkarzinome	34
2.4	Datenerhebung	34
2.4.1	Datenerhebung der Screening-Karzinome	34
2.4.2	Datenerhebung der Intervallkarzinome.....	35
2.5	Hintergrundinzidenz	36
2.6	Die Intervallkarzinom-Rate	37
2.6.1	Grundlagen	37
2.6.2	Messung der Intervallkarzinomrate (IR_{IC}):	37
2.7	ACR-Dichte-Klassifikation	39
2.8	Konsensuskonferenz.....	39
2.9	Kontrolluntersuchungsrate	39
2.10	Biopsien	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Alter der Patientinnen bei Diagnose der Intervallkarzinome.....	41
3.2	Klinischer Symptome vor Diagnosestellung der Intervallkarzinome	42
3.3	Ort der histologischen Intervallkarzinom-Diagnosestellung.....	42
3.4	Kumulative Darstellung der aufgetretenen Intervallkarzinome über den untersuchten Zeitraum von 36 Monaten (n=49)	43
3.5	Anzahl der entdeckten Intervallkarzinome nach Quartalen und Screening-Jahr (n=49)	44
3.6	Zeitspanne zwischen unauffälliger Screening-Mammographie und Intervallkarzinom-Entdeckung (n=49).....	44
3.6.1	Intervallkarzinomrate der Frauen des ersten Screening-Jahres 2008 (24 Monate Follow-up erfüllt)	45

3.7	Lokalisation der Intervallkarzinome in der Brust nach definierten Teilbereichen (n=49)	46
3.8	Darstellbarkeit der Intervallkarzinome in den verschiedenen bildgebenden Verfahren bei Diagnosestellung (n=49)	46
3.9	ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome (n=49)	46
3.10	T-Klassifikation der Intervallkarzinome (n=49)	48
3.11	Verteilung von invasiven Karzinomen versus DCIS bei den Intervallkarzinomen (n=49).....	49
3.12	Grading der Intervallkarzinome (n=49).....	49
3.13	Fokalität der Intervallkarzinom-Herde (n=49)	50
3.14	Nodalstatus der Intervallkarzinome (n=49).....	51
3.15	ER-und PR-Hormonrezeptorstatus der Intervallkarzinome (n=49).....	51
3.16	ER-PR-Her-2-Rezeptor-Status der Intervallkarzinome (n=49)	52
3.17	Her-2-neu-Wert der Intervallkarzinome (n=49).....	52
3.18	Therapie der Intervallkarzinome (operativ) (n=49)	53
3.19	Therapie der invasiven Intervallkarzinome (adjuvante Chemotherapie) (n=48).....	53
3.20	BI-RADS® Einschätzung der Screening-Mammographie durch die Befunder (n=49)	54
3.21	Art der mammographisch sichtbaren Läsionen bei der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie der Intervallkarzinome durch den PVA (n=49).....	55
3.22	Vorliegen von Voraufnahmen zur Befundung der Screening-Mammographien der Intervallkarzinome (n=49).....	56
3.23	Vorhandensein von Bildgebung und Befundung zur Aufarbeitung des Intervallkarzinom-Falls (n=49)	56
3.24	Befundorientiertes Review ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie im Vergleich zu Befundorientiertes Review mit Kenntnis des Befundes	56
3.25	ACR-Klassifikation der konsekutiven Intervallkarzinome – Retrospektive Analyse der Screening-Mammographien (n=49).....	57

3.26	ACR-Klassifikation der Intervallkarzinome – Review ohne Kenntnis des Befundes (n=49).....	58
4	Diskussion.....	59
4.1	Alter der Patientinnen bei Diagnose der Intervallkarzinome.....	59
4.2	Klinische Symptome vor Diagnosestellung der Intervallkarzinome	59
4.3	Ort der histologischen Intervallkarzinom-Diagnosestellung.....	61
4.4	Zeitliche Darstellung der aufgetretenen Intervallkarzinome über den untersuchten Zeitraum von 36 Monaten.....	62
4.5	Lokalisation der Intervallkarzinome in der Brust nach definierten Teilbereichen.....	63
4.6	Darstellbarkeit der Intervallkarzinome in den verschiedenen bildgebenden Verfahren bei Diagnosestellung.....	63
4.7	ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome.....	65
4.8	T-Klassifikation der Intervallkarzinome.....	66
4.9	Grading der Intervallkarzinome	67
4.10	Nodalstatus der Intervallkarzinome und der invasiven Screening-Karzinome	68
4.11	HER-2-neu-Wert der Intervallkarzinome	69
4.12	Er-Pr-Her2-Rezeptorstatus der Intervallkarzinome.....	69
4.13	Befundorientiertes Review ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie im Vergleich zu Befundorientiertes Review mit Kenntnis des Befundes	70
4.14	Art der mammographisch sichtbaren Läsionen bei der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie der Intervallkarzinome durch den PVA (n=49).....	73
4.15	Ausblick.....	74
5	Schlussfolgerung	75
6	Zusammenfassung	77
6.1	Fragestellung	77

Inhaltsverzeichnis

6.2	Patientinnen, Material und Methode.....	77
6.3	Ergebnisse	77
6.4	Diskussion.....	78
6.5	Schlussfolgerung.....	78
7	Literaturverzeichnis.....	79
8	Danksagung	88
9	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:	SCREENING-MAMMOGRAPHIE MIT UNAUFFÄLLIGER BEFUNDUNG	25
ABBILDUNG 2:	DIAGNOSTISCHE MAMMOGRAPHIE DES INTERVALLKARZINOMS	25
ABBILDUNG 3:	PARAMETER UND ZIELWERTE DES DEUTSCHEN MAMMOGRAPHIE-SCREENING-PROGRAMMS	29
ABBILDUNG 4:	ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTINNEN BEI DIAGNOSESTELLUNG	41
ABBILDUNG 5:	KLINISCHEN SYMPTOME VOR DIAGNOSESTELLUNG	42
ABBILDUNG 6:	KUMULATIVE DARSTELLUNG DER AUFGETRETENEN INTERVALL-KARZINOME	43
ABBILDUNG 7:	ANZAHL DER ENTDECKTEN INTERVALLKARZINOME NACH QUARTALEN	44
ABBILDUNG 8:	ZEITSPANNE ZWISCHEN SCREENING-UNTERSUCHUNG UND DIAGNOSE	45
ABBILDUNG 9:	ACR-DICHTEVERTEILUNG DER INTERVALLKARZINOME	47
ABBILDUNG 10:	ACR-DICHTEVERTEILUNG DER SCREENING-KARZINOME	47
ABBILDUNG 11:	ACR-DICHTEVERTEILUNG DES SCREENING-KOLLEKTIVS NECKAR-ALB	48
ABBILDUNG 12:	GRADING DER INTERVALLKARZINOME	50
ABBILDUNG 13:	GRADING DER SCREENING-KARZINOME	50
ABBILDUNG 14:	FOKALITÄT DER INTERVALLKARZINOM-HERDE	51
ABBILDUNG 15:	HORMONREZEPTORSTATUS VON ER UND PR DER INTERVALLKARZINOME	52
ABBILDUNG 16:	ER-PR-HER-2 REZEPTOR-STATUS DER INTERVALLKARZINOME	52
ABBILDUNG 17:	HER-2-NEU-WERTE DER INTERVALLKARZINOME	53
ABBILDUNG 18:	THERAPIE DER INTERVALLKARZINOME - OPERATIV	53
ABBILDUNG 19:	THERAPIE DER INVASIVEN INTERVALLKARZINOME - NICHTOPERATIV	54
ABBILDUNG 20:	BI-RADS® BEWERTUNG DER SCREENING-MAMMOGRAPHIE	54
ABBILDUNG 21:	MAMMOGRAPHISCH SICHTBARE LÄSIONEN BEI RETROSPEKTIVER ANALYSE DER SCREENING-MAMMOGRAPHIE DER INTERVALLKARZINOME	55
ABBILDUNG 22:	VORLIEGEN VON VORAUFNAHMEN ZUR BEFUNDUNG DER SCREENING-MAMMOGRAPHIE	56
ABBILDUNG 23 :	RETROSPEKTIVE KLASSIFIKATION DER INTERVALLKARZINOME DURCH DEN PVA	58
ABBILDUNG 24:	ACR-KLASSIFIKATION DER KONSEKUTIVEN INTERVALLKARZINOME NACH RETROSPEKTIVER ANALYSE DER SCREENING-MAMMOGRAPHIE	58
ABBILDUNG 25;	ACR-KLASSIFIKATION DER INTERVALLKARZINOME - REVIEW OHNE KENNTNIS DES BEFUNDES	58

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	EINTEILUNG DER INTERVALLKARZINOME NACH DEN KRITERIEN DER EUROPÄISCHEN LEITLINIEN	25
TABELLE 2:	HINTERGRUNDINZIDENZ UND INTERVALLKARZINOMRATE IM ÜBERBLICK	37
TABELLE 3:	ORT UND ANZAHL DER GEMELDETEN INTERVALLKARZINOME	41
TABELLE 4 :	ZUORDNUNG DER INTERVALLKARZINOME ZU DEN BILDGEBENDEN VERFAHREN	45
TABELLE 5:	T-KLASSIFIKATION DER INTERVALLKARZINOME UND DER INVASIVEN SCREENING-KARZINOME IM VERGLEICH	48
TABELLE 6:	VERTEILUNG INVASIV VERSUS DCIS VON INTERVALLKARZINOMEN UND SCREENING-KARZINOMEN IM VERGLEICH	48
TABELLE 7:	NODALSTATUS DER INTERVALLKARZINOME UND DER SCREENINGKARZINOME IM VERGLEICH	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AES	Advanced Encryption Standard
BCDDP	Breast Cancer Detection Demonstration Project
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BMV	Bundesmantelvertrag
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag Ärzte
BT	Breast tomosynthesis
Ca	Karzinom
CC	Cranio Caudal
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DPA	Drüsenparenchymanteil
EKV	Ersatzkassen-Vertrag
ER	Östrogenrezeptor
Eurocare	European Cancer Registry
G	Grading
HER2	Epidermal Growth Factor Typ 2
HIP	Health Insurance Plan
IC	Intervall Carcinom
IDC	Invasiv duktales Carcinom
ILC	Invasiv lobuläres Carcinom
IPsec	Kurzform für Internet Protocol Security
IR	Hintergrundinzidenz, Inzidenzrate
IR _{IC}	Intervallkarzinomrate
Koop	Kooperationsgemeinschaft
KFE-RL	Krebsfrüherkennungs-Richtlinie
LOE1a	Level of evidence 1a: Evidenz durch mindestens einer Meta-Analyse auf Grundlage methodisch hochwertiger, randomisierter, kontrollierter Studien
MaSc	Mammographie-Screening Software
MG	Mammographie
MLO	Medio Lateral Oblique

Abkürzungsverzeichnis

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NRW	Nordrhein-Westfalen
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communication System
PR	Progesteronrezeptor
PVA	Programmverantwortlicher Arzt
RKI	Robert Koch Institut
Sc	Screening
ScR	Screening-Runde
SC-MG	Screening-Mammographie
S3	Stufe 3
TNM	Tumor Nodus Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall
VB	Vakuumbiopsie
VPN	Kurzform für Virtual Private Network
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Das Mamma-Karzinom stellt die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung in der weiblichen Bevölkerung dar. Im Jahr 2002 gab es weltweit 1,15 Millionen Brustkrebsneuerkrankungen und 400.000 Brustkrebstodesfälle (Parkin et al., 2005). In der Statistik der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) machen die Brustkrebserkrankungen bei Frauen insgesamt 32,1% aller Krebserkrankungen aus (Krebs in Deutschland, Robert Koch Institut, 2012). Allein im Jahr 2009 erkrankten in Deutschland 71.874 Frauen neu an Brustkrebs (GEKID, 2012). In Deutschland liegt die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei 123,8 Fällen pro 100.000 Frauen (GEKID, 2012), dabei nimmt die Inzidenz mit zunehmendem Alter zu. Der überwiegende Teil von ca. 80% der Erkrankungen tritt jenseits des 45. Lebensjahres auf (Feige et al., 2006), dabei ist zwischen 55 und 69 Jahren die Neuerkrankungsrate am höchsten. Das mittlere Erkrankungsalter vom weiblichen Brustkrebs liegt bei 64 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2010) und somit im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen unter dem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Brustkrebspatientinnen zwischen 83% und 87% (Krebs in Deutschland, Robert Koch Institut, 2012). Mit etwa 17.209 Todesfällen im Jahr 2008 (Krebs in Deutschland, Robert Koch Institut, 2012), wobei dies eine Rate von mehr als 18% aller Krebstodesfälle entspricht, ist das Mamma-Karzinom die Krebserkrankung mit den meisten Sterbefällen bei Frauen in Deutschland (Krebs in Deutschland, Robert Koch Institut, 2008).

Bei der Bekämpfung von Brustkrebs ist die Früherkennung von zentraler Bedeutung. Die Überlebenschancen, gemessen an der 5-Jahres-Überlebensrate, liegen in westlichen Ländern bei ca. 90% (Parkin et al., 2005), sofern der Tumor bei seiner Erstdiagnose nur auf das Gewebe in der Brust beschränkt ist. Mit der Fernmetastasierung des Tumors sinken die Überlebenschancen auf ca. 20% (Kraywinkel, 2007). Diese Zahlen

verdeutlichen die Notwendigkeit einer effektiven Diagnostik und Früherkennung. In den letzten Jahren haben sich die klinische Untersuchung, die Mammographie (MG), die Mammasonographie, die Brust-Magnetresonanztomographie (MRT), sowie die perkutane Gewebeentnahme und die histologische Untersuchung des gewonnenen Materials zur Diagnostik von Brustkrebs durchgesetzt (Schulz-Wendtland et al., 2001; Perry et al., 2001). Die Mammographie nimmt momentan den höchsten Stellenwert beim Erkennen nicht tastbarer Brusttumore, bei asymptomatischen Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko, ein.

Zahlreiche Studien zeigen bei breit angelegten Bevölkerungsuntersuchungen insgesamt eine Senkung der Mortalität an Brustkrebs durch qualitätsgesicherte, regelmäßig vorgenommene Mammographien (Nyström et al., 2003; van Veen et al. 2002; Andersson, 2002; Olsen et al 2005; Kalager et al., 2009).

1.2 Mammographie-Screening

In der Medizin wird mit dem Begriff „Screening“ eine Untersuchung bezeichnet, die als Reihenuntersuchung bei symptomlosen Menschen eine frühe Erkennung bestimmter Risikofaktoren oder Krankheiten ermöglicht. Bei Screening-Untersuchungen werden somit in einem Kollektiv diejenigen asymptomatischen Personen identifiziert, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Krankheit vorliegt, worauf der Screening-Test hinweist. Die in einer solchen Screening-Untersuchung auftretenden auffälligen Befunde müssen anschließend durch weiterführende diagnostische Maßnahmen abgeklärt werden, um eine frühe Erkrankung zu bestätigen oder auszuschließen (Commission on Chronic Illness, 1957; Morabia et al., 2004).

Das Mammographie-Screening-Programm für die Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland wurde basierend auf den europäischen Leitlinien entwickelt (Perry et al., 2006, 3. Auflage und inzwischen in der 4.Auflage vorliegend, EUREF-European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services). In diesem Früherkennungsprogramm wird die Mammographie asymptomatischer Frauen als Screening-Untersuchung zur

frühzeitigen Entdeckung von Brustkrebs eingesetzt. Das Mammographie-Screening lässt sich als ein flächendeckendes, bevölkerungsbezogenes, organisiertes und qualitätsgesichertes Brustkrebsfrüherkennungs-Programm für asymptomatische Frauen zwischen 50 und 69 Jahren definieren. Ziel des Programms ist die Früherkennung des Mamma-Karzinoms, um somit den betroffenen Frauen eine frühzeitigere und dadurch wirksamere und schonendere Therapie zu ermöglichen. Die frühe Diagnose kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und somit zur Senkung der Brustkrebssterblichkeit beitragen.

Im Screening-Programm werden die Teilnehmerinnen nicht als Patientinnen sondern als Klientinnen bezeichnet, da es sich um apparent gesunde asymptomatische Frauen handelt.

1.2.1 Mammographie-Screening-Programme in anderen Ländern

Viele Studien haben belegt, dass ein bevölkerungsbezogenes Mammographie-Screening durch Früherkennung, die Brustkrebsmortalität senken kann. Die Mortalitätsreduktionen variieren je nach Studie. Sie liegen zwischen 15% in der Kopenhagen-Studie, Dänemark (Götzsche et al., 2009), 21% in der Östergötland-Studie, Schweden (Nyström et al., 2002) und 45% in der Göteborg-Studie, Schweden (Bjurstam et al., 1997). Die meisten Studien zeigen jedoch Mortalitätsreduktionen um 20% wie in den folgenden Studien: Two-County-Studie, Schweden (Tabár et al., 1985), Malmö-Studie, Schweden (Andersson et al., 1988), BCDDP-Studie, USA (Morrison et al., 1988), HIP-Studie, USA (Shapiro, 1997), Edinburgh-Studie, Schottland (Alexander et al., 1994), TEDBC, United Kingdom (Moss, 1999) und Stockholm-Studie, Schweden (Frisell et al., 1991). Die Varianz der Mortalitätsreduktionen in den Studien ist zum einen darauf zurückzuführen, dass es sich teils um bevölkerungsbezogene als auch um teilnahmebezogene Mortalitäts-senkungszahlen handelt. Zum anderen unterscheiden sich die Untersuchungsmodalitäten der verschiedenen Screening-Programme zum Teil erheblich: Mammographie als alleinige Untersuchungsmethode, Ein-Ebenen

versus Zwei-Ebenen-Technik, Mammographie-Intervall, Altersspanne der Klientinnen und Kombination von Mammographie und klinischer Untersuchung.

1.2.2 Aufbau des Mammographie-Screening-Programmes in Deutschland

Im Jahr 2000 nahm die ärztliche Selbstverwaltung in Deutschland die Durchführung von Modellprojekten zum organisierten Mammographie-Screening auf. Dieser Beschluss entstand aufgrund anhaltender Kritik an der bis dahin unorganisiert und nicht qualitätsgesichert durchgeführten Brustkrebsfrüherkennung.

Infolge erster positiver Zahlen, beschloss daraus der Bundestag 2002 die Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Die Grundlage des deutschen Mammographie-Screening-Programms sollten die Europäischen Leitlinien sein. Die Umsetzung wurde in den Krebsfrüherkennungsrichtlinien (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009) und dem Bundesmantelvertrag für Ärzte (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012) geregelt. In diesen Leitlinien ist festgelegt, dass alle Frauen in Deutschland zwischen ihrem 50. und 69. Lebensjahr berechtigt sind, im Rahmen des Screening-Programms alle zwei Jahre eine Screening-Mammographie in zwei Ebenen zu erhalten.

In Deutschland gibt es etwa 10 Millionen anspruchsberechtigte Frauen. Deutschlandweit existieren 94 Screening-Einheiten, die zwischen 80.000 und 140.000 Frauen betreuen. Die Kooperationsgemeinschaft Mammographie hat die Aufgabe der Koordination, Evaluation und Qualitätssicherung des Mammographie-Screening-Programms. Fünf Referenzzentren übernehmen regional die Aufgaben der Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Sie sind für die Fortbildung der am Programm teilnehmenden Ärzte und Ärztinnen, sowie radiologischen Fachkräfte und für die Aufgaben im Rahmen der Qualitätssicherung verantwortlich (Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Qualitätsbericht 2008-2009, 2012). Eine Screening-Einheit wird aus einer oder mehreren Mammographie-Einheiten, in denen die Screening-Mammographien angefertigt werden, und aus einer oder mehreren Abklärungs-Einheiten

gebildet, die für die weiterführende Diagnostik bei malignitätsverdächtigen Befunden in der Mammographie zuständig sind.

Jede Screening-Einheit wird von einem programmverantwortlichen Arzt (PVA) oder zwei PVÄ in Berufsausübungsgemeinschaft geleitet. Der PVA hat im Rahmen des Screenings unter anderem die Leitung der Konsensuskonferenz, der interdisziplinären Konferenzen, sowie die Abklärungsdiagnostik durchzuführen. Eine Screening-Einheit muss vor Beginn des Screenings zertifiziert und anschließend regelmäßig rezertifiziert werden. Das Mammographie-Screening ist in Deutschland seit 2009 flächendeckend etabliert. Die Region 6 Neckar-Alb in Baden-Württemberg mit den Landkreisen Böblingen, Reutlingen, Tübingen und Zollernalb begann im Januar 2008 mit dem Screening-Zentrum Tübingen, im Juli 2008 folgte die Mammographie-Einheit Böblingen. Mit dem Start des Screenings im Landkreis Reutlingen und dem Mammobil, einer mobilen Einheit für den Zollernalbkreis wurde im August 2008 in der Region 6 Neckar-Alb die Flächendeckung erreicht.

In dem Zeitraum vom 23.01.2008 bis 31.01.2011 wurden 70.102 Screening-Untersuchungen durchgeführt. Die Beteiligungsquote der Frauen am Mammographie-Screening in der Region Neckar-Alb lag bei ca. 53%. Die Brustkrebsentdeckungsrate lag bei 0,8%, die Abklärungsrate lag bei ca. 5%.

1.3 Ablauf des Mammographie-Screenings

Das Mammographie-Screening-Programm lässt sich in folgende Abschnitte gliedern:

- Feststellung der Anspruchsberechtigung
- Einladung
- Screening-Untersuchung
- Befundung
- Benachrichtigung
- eventuelle Abklärung
- eventuelle Therapieempfehlung

1.3.1 Anspruchsberechtigung

Anspruchsberechtigt sind Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Bei diesen anspruchsberechtigten Frauen dürfen aktuell keine Brustbeschwerden vorliegen. Des Weiteren muss die letzte Mammographie zum Zeitpunkt der Teilnahme am Screening-Programm bereits mehr als ein Jahr zurückliegen, um eine Strahlenbelastung durch zu häufiges Röntgen der Brust zu verhindern.

1.3.2 Einladung

In jedem Bundesland wurde eine so genannten „Zentrale Stelle“ eingerichtet, welche für die Versendung der Einladungen und die Terminvereinbarungen zuständig ist. Die dazu benötigten Daten der altersmäßig anspruchsberechtigten Frauen bekommt diese vom jeweils örtlichen Melderegister. Im Verlauf von zwei Jahren versendet die ‚Zentrale Stelle‘ dann an alle Frauen der anspruchsberechtigten Altersgruppe eine Einladung zur Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm.

1.3.3 Screening-Untersuchung

Die Klientin muss einen Anamnesebogen ausfüllen mit persönlichen Daten, Vorerkrankungen der Brust und angeben, ob Voraufnahmen vorhanden sind, und ob Frauen- und Hausarzt über den Befund informiert werden sollen. Vor der Anfertigung der Mammographie-Aufnahme findet ein Anamnesegespräch mit der Radiologischen Fachkraft statt. In diesem Gespräch wird konkret nach aktuellen Beschwerden an der Brust gefragt, da nur symptomlose Frauen am Mammographie-Screening teilnehmen dürfen. Die speziell geschulte Röntgenfachkraft fertigt pro Brust jeweils zwei Röntgenaufnahmen an: eine Aufnahme im kraniokaudalen Strahlengang und eine weitere im mediolateral-obliquen Strahlengang.

1.3.4 Befundung

Das Besondere am deutschen Mammographie-Screening-Programm ist die unabhängige Doppelbefundung der Mammographie, bei der jede Mammographie von zwei unabhängigen Befundern jeweils ohne Kenntnis des jeweils anderen Befundergebnisses bewertet wird. Die Befundung erfolgt nach der BI-RADS[®]-Klassifikation (American College of Radiology, 2003). Ferner wird die jeweilige Brustdicke von den befundenen Ärzten nach ACR klassifiziert. Sobald mindestens einer der Befunder eine Screening-Mammographie mit BI-RADS[®] 4 oder höher bewertet, wird die Mammographie-Aufnahme in der Konsensus-Konferenz besprochen. Dort werden die Mammographien von den befundenden Ärzten gemeinsam mit den jeweiligen programmverantwortlichen Ärzten bewertet und entschieden, ob weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich sind. Mit Hilfe der MaSc-Software werden die Ergebnisse der Doppelbefundung dokumentiert und evaluiert, um den Effekt der Doppelbefundung im Mammographie-Screening zu überprüfen.

1.3.5 Benachrichtigung

Die Klientin wird bei einem unauffälligem Ergebnis der Mammographie innerhalb von sieben Arbeitstagen schriftlich benachrichtigt, verbleibt im Screening-Programm und wird zwei Jahre später wieder eingeladen. Die Teilnehmerin wird auch darüber aufgeklärt, dass ein Karzinom auch innerhalb von zwei Jahren vor der nächsten Screening-Untersuchung auftreten kann und sie sich bei Veränderungen an ihrer Brust mit einem Arzt/Ärztin in Verbindung setzen sollte (Kooperationsgemeinschaft Mammographie und Krebsinformationsdienst, 2009). Im Falle von mammographisch sichtbaren Auffälligkeiten erfolgt in Absprache mit der Patientin eine weitere Abklärungsuntersuchung.

1.3.6 Abklärung

Für die Abklärung malignitätsverdächtiger Befunde stehen unterschiedliche Techniken zur Verfügung. Neben einer ergänzenden Röntgenuntersuchung wie etwa Vergrößerungsaufnahmen oder Zielkompressions-Aufnahmen des suspekten Bereichs wird in den meisten Fällen eine ergänzende Mammasonographie vorgenommen. Eine Gewebeentnahme mittels US-gesteuerter oder stereotaktischer Biopsie wird durchgeführt, wenn mit der bildgebenden Abklärung Malignität nicht ausgeschlossen werden kann.

Die bei der Biopsie entnommenen Gewebeproben werden einem für das Mammographie-Screening-Programm zertifizierten Pathologen zugeschickt und dort histologisch untersucht. Anschließend wird jeder histologisch untersuchte Fall in der multidisziplinären Fallkonferenz beraten. Dort erfolgt eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen. Ergibt sich ein benignes Ergebnis, so wird dies der Klientin mitgeteilt, sie verbleibt im Screening und erhält zwei Jahre später erneut die Einladung zur Teilnahme.

Liegt ein histologisch gesicherter pathologischer Befund vor, wird die Frau zur weiteren Behandlung an ein Brustzentrum beziehungsweise Krankenhaus ihrer Wahl weitergeleitet. Idealerweise erfolgt die Überweisung in Absprache mit ihrem betreuenden Frauenarzt/-ärztin. Bei nicht ausreichender Korrelation zwischen der präoperativen Diagnose und der histologischen Befunde erfolgt je nach Empfehlung der interdisziplinären Screening-Konferenz eine erneute Nadelbiopsie beziehungsweise eine offene Biopsie. Die Abklärungsrate gibt an, wie hoch der Anteil der Frauen ist, die zu einer weitergehenden Diagnostik eingeladen werden.

1.3.7 Therapie

Im Allgemeinen erfolgt die Therapie der im Screening entdeckten Karzinome an den kooperierenden zertifizierten Brustzentren der Region. In interdisziplinären präoperativen Konferenzen, an denen PVÄ, stereotaktisch biopsierende Radiologen, Pathologen und Operateure teilnehmen, wird das weitere therapeutische Vorgehen besprochen. Nach Abschluss der Therapie erfolgt in

der postoperativen Konferenz die abschließende Bewertung von Diagnostik und Behandlung.

1.4 Unterschied zwischen kurativer Mammographie und Screening-Mammographie

Man unterscheidet bei der Indikation zur Mammographie grundsätzlich zwischen kurativer Mammographie und Screening-Mammographie (Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst, 2011).

Eine kurative Mammographie wird angefertigt, wenn der klinische Verdacht auf Brustkrebs besteht. Indikationen für eine kurative Mammographie sind Schmerzen in der Brust, Sekretion aus der Mamille, ein tastbarer Tumor, suspekte Hautveränderungen oder auch ein erhöhtes familiäres Krebsrisiko. Des Weiteren bestehen diese Indikationen auch bei auffälligen sonographischen Befunden oder auch bei der Untersuchung und Nachsorge eines bestehenden Mamma-Karzinoms.

Die Indikation zur Mammographie wird von den behandelnden Frauen- oder Hausärzten gestellt, die ihrer Patientin eine Überweisung zur Mammographie ausstellen.

Im Gegensatz dazu wird eine Screening-Mammographie bei beschwerdefreien, vermeintlich gesunden Frauen durchgeführt, um eventuell vorhandene, noch nicht symptomatisch maligne Befunde frühzeitig zu entdecken. Sie dient somit der Brustkrebsfrüherkennung.

1.5 Klassifikation zur Malignitätswahrscheinlichkeit nach BIRADS® (Breast Imaging Reporting and Data System)

Um einheitliche und vergleichbare Befunde zu ermöglichen, entwickelte das American College of Radiology (ACR) im Jahr 1992 die BI-RADS®-Kategorien zur Bewertung von Mammographien.

Die Dignitätskategorien (American College of Radiology, 2003) sind wie folgt eingeteilt:

BI-RADS[®] 0: Weitere Bildgebung oder Vergleich mit Voraufnahmen nötig

BI-RADS[®] 1: Unauffällige Mammographie (Malignitätswahrscheinlichkeit: 0 %)

BI-RADS[®] 2: Benigner Befund (Malignitätswahrscheinlichkeit: 0 %)

BI-RADS[®] 3: Höchstwahrscheinlich benigner Befund
(Malignitätswahrscheinlichkeit: < 2%)

BI-RADS[®] 4: Suspekte Veränderung (Malignitätswahrscheinlichkeit: 3 – 94%)

BI-RADS[®] 5: Mit hoher Wahrscheinlichkeit maligner Befund
(Malignitätswahrscheinlichkeit: > 95%)

BI-RADS[®] 6: Histologisch gesichertes Karzinom

Die Screening-Mammographie im deutschen Mammographie-Screening-Programm wird in Anlehnung an die Kriterien der BI-RADS[®]-Klassifikation bewertet. Es gibt jedoch hier kein Äquivalent zur Stufe BI-RADS[®] 3.

1.6 American College of Radiology (ACR)-Dichtekriterien

Die Klassifizierung der Parenchymdichte erfolgt nach den Dichtekategorien des American College of Radiology (ACR).

Ein hoher ACR-Dichtetyp steht dabei für einen hohen Drüsenparenchymanteil (DPA) und ist radiologisch schwieriger zu beurteilen. Ein niedriger ACR-Dichtetyp besitzt eine niedrige Gewebedichte und ist somit strahlendurchlässiger und in der Mammographie besser beurteilbar.

Folgende Typen werden klassifiziert (American College of Radiology, 2003):

- ACR Dichtetyp I: Überwiegend lipomatöses Parenchym
sehr hohe Transparenz (< 25% DPA)
- ACR-Dichtetyp II: Fibroglanduläres Parenchym
hohe Transparenz (25-50% DPA)
- ACR-Dichtetyp III: Inhomogen dichtes Parenchym
verringerte Beurteilbarkeit (50-75% DPA)
- ACR-Dichtetyp IV: Sehr dichtes Parenchym
eingeschränkt beurteilbar (75-100% DPA)

1.7 Die häufigsten malignen Veränderungen der Brust

1.7.1 Invasiv duktales Carcinom (IDC)

Das IDC stellt mit einem Anteil von etwa 85% die häufigste Art des invasiven Mamma-Karzinoms dar (Bühling et al., 2008). Es entsteht aus dem Epithel der terminalen Gangsegmente. Das IDC besitzt meist eine unregelmäßige Begrenzung und zeigt oft strahlenförmige Ausläufer, die mammographisch gesehen werden können (Riede et al., 2004).

1.7.2 Invasiv lobuläres Carcinom (ILC)

Bei ca. 10% aller Mamma-Karzinome handelt es sich um ein invasiv lobuläres Karzinom. Das ILC tritt häufig bilateral auf (Sehouli J, 2008). Es ist vom umliegenden Gewebe schlecht abgrenzbar, wächst häufig multizentrisch und bildet kleinzellige Tumore mit geringer Bindung der Epithelkomplexe (Riede et al., 2004).

1.7.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Bei einem DCIS handelt es sich um eine Proliferation des Milchgangepithels. Im Unterschied zum invasiv duktalem Karzinom (IDC) bleibt beim DCIS die

Basalmembran der Milchgänge intakt. Es bildet keine Metastasen und wächst in den meisten Fällen langsam. Vielfach kommt es zu zentraler Nekrose und daraus folgenden degenerativen Verkalkungen, es entsteht der sogenannte Mikrokalk. Dieser Mikrokalk ist das entscheidende Frühzeichen, anhand dessen man in der Mammographie Krebsvorstufen entdecken kann (Riede et al., 2004). Mit unter zehn Jahren ist die Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines DCIS und einem sich daraus entwickelnden IDC relativ kurz (Stauber et al., 2007). Die Prognose nach operativer Entfernung des in situ Karzinoms ist jedoch sehr gut (Bühling et al., 2008).

1.8 Intervallkarzinome im Mammographie-Screening

Ein primäres Mamma-Karzinom wird als Intervallkarzinom bezeichnet, wenn bei einer Frau, deren vorausgegangene Screening-Untersuchung - unabhängig von einer möglichen Abklärungsdiagnostik- keinen malignen Befund ergab, vor der nächsten Teilnahme am Mammographie-Screening diagnostiziert wird. Bei Frauen, die die obere Altersgrenze für das Screening-Programm erreicht haben, gilt ein Tumor dann als Intervallkarzinom, wenn er innerhalb von zwei Jahren nach der letzten unauffälligen Screening-Untersuchung entdeckt wird. Das Intervallkarzinom bezeichnet keine spezifische histologische Tumorart. Intervallkarzinome sind im Screening nicht vermeidbar. Ihre sorgfältige Analyse und der Vergleich mit Voraufnahmen ist für die Weiterbildung der befundenden Ärzten essenziell. Im Vergleich mit Voraufnahmen werden Intervallkarzinome retrospektiv in drei Kategorien eingeteilt, die im Weiteren noch näher beschrieben werden.



Abbildung 1 zeigt eine Screening-Mammographie vom 09.01.09 die Befunder Nr. 1 und Nr.2 als unauffällig bewertet haben, BIRADS® I bei ACR-Dichtekategorie II

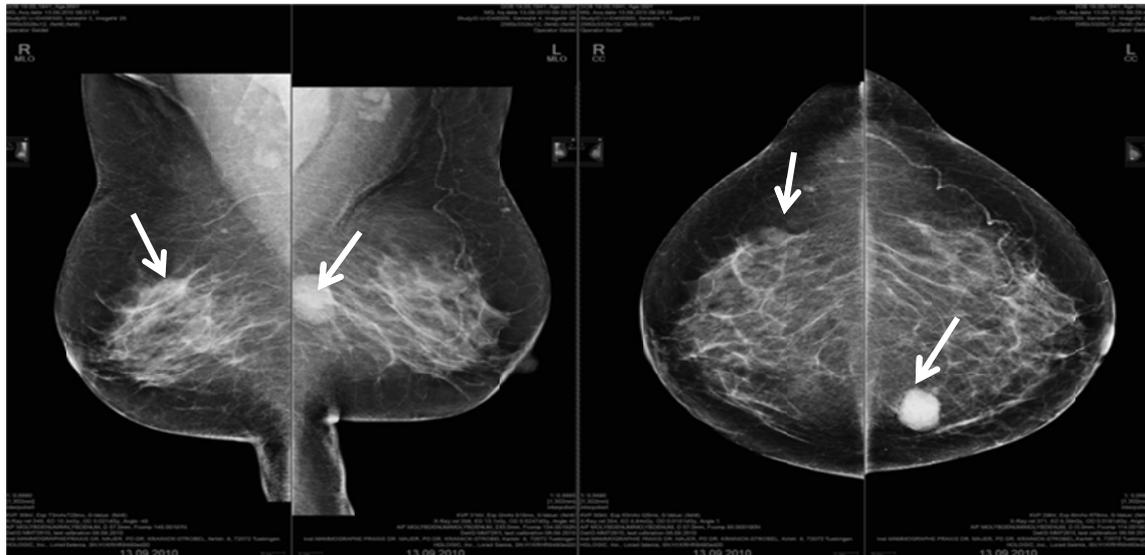


Abbildung 2 zeigt die diagnostische Mammographie des Intervallkarzinoms vom 13.09.10, 20 Monate nach der Screening Mammographie. Die Patientin stellte sich auf Grund eines Tastbefundes vor. links: invasiv duktales Karzinom, Größe: 25mm, T2, Grading 3, Lymphknoten N0 bei ACR-Dichtekategorie II. rechts: invasiv lobuläres Karzinom, Größe: 12mm, T1c, Lymphknoten N0 bei ACR-Dichtekategorie II

1.8.1 Echte Intervallkarzinome (no signs)

Echte Intervallkarzinome sind Karzinome, die sich bei Frauen entwickeln, deren vorhergehende Screening-Mammographie auch retrospektiv analysiert unauffällig ist.

1.8.2 Intervallkarzinome mit Minimalzeichen (minimal signs)

Waren in der vorhergehenden Screening-Mammographie retrospektiv betrachtet bereits minimale Anzeichen wie z.B. eine Verdichtung oder eine Architekturstörung für einen Tumor sichtbar, die nicht zwingend abklärungsbedürftig waren, so spricht man von einem Intervallkarzinom mit Minimalzeichen. Diese können wiederum in spezifische Minimalzeichen differenziert werden, wie mammographisch sichtbarer Mikrokalk, eine vorliegende Verdichtung oder Herd. Ebenso können auch unspezifische Minimalzeichen bei der retrospektiven Analyse der Mammographie vorliegen, wie etwa eine sichtbare Asymmetrie oder Architekturstörung.

1.8.3 Falsch negative Intervallkarzinome (missed cancer)

Als falsch negative Intervallkarzinome werden alle Intervallkarzinome bezeichnet, bei denen bereits in der vorhergehenden Screening-Mammographie eindeutig abklärungsbedürftige Malignitätszeichen sichtbar waren, die jedoch im Screening nicht als solche erkannt wurden (Hofvind et al., 2008).

Tabelle 1: Übersicht über die Einteilung der Intervallkarzinome nach den Kriterien der europäischen Leitlinien (European Guidelines 4th.Edition, 2006)

Klassifikation	Untergruppen	Screening-Mammographie	Diagnostische Mammographie
echtes Intervallkarzinom	—	negativ	positiv
echtes Intervallkarzinom -radiologisch okkult-	—	negativ	negativ
Intervallkarzinom mit minimalen Anzeichen	—	minimale Anzeichen	minimale Anzeichen oder positiv
falsch negatives Karzinom „missed cancer“	Befundungsfehler oder Technischer Fehler positiv	positiv negativ (tech. Gründe)	positiv positiv
unklassifizierbar	—	beliebig	nicht verfügbar

Die Rate der Intervallkarzinome wird als früher Qualitätsindikator zur Bewertung der Effektivität einer Screening-Region herangezogen. Die Intervallkarzinomrate ist einer der zentralen Parameter der Evaluation der Prozessqualität im Screening-Programm (Törnberg et al., 2010).

Ein regelmäßiger Abgleich mit den Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister ist dazu erforderlich und wird von der Krebsfrüherkennungsrichtlinie vorgeschrieben. Durch ein komplexes Verfahren findet dabei ein pseudonymisierter Abgleich der Screening-Daten mit Daten in Krebsregistern statt, um eine möglichst eindeutige Zusammenführung eines Screening-Falls mit einem Krebsregister-Fall zu erzielen.

In Baden-Württemberg befindet sich das Krebsregister zurzeit im Aufbau. Der beschriebene Abgleich ist dort deshalb noch nicht möglich. Die in dieser Arbeit beschriebenen Intervallkarzinome wurden durch Meldungen der behandelnden Ärzte an das Screening-Programm erfasst.

Intervallkarzinome sollen durch ein Sachverständigen-gremium nach den oben beschriebenen Kategorien anhand pseudonymisierter ärztlicher Unterlagen fallbezogen bewertet werden.

Die Anzahl der Intervallkarzinome wird durch die Intervallkarzinomrate ausgedrückt. Deren Grenzwerte sind Bestandteil der Europäischen Leitlinien und im Bundesmantelvertrag eines der Leistungskriterien zur Rezertifizierung der Screening-Einheiten (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012).

Die Intervallkarzinomrate darf nach den Leistungsparametern des Mammographie-Screenings (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) im ersten Jahr, (0-11 Monate) nach Screening-Mammographie 30% der IR (überregionalen Hintergrundinzidenz) und im zweiten Jahr, (12-23 Monate) 50% der IR betragen.

1.9 Qualitätsindikatoren im Mammographie-Screening

Im gemeinsamen Bundesausschuss und der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) wurden mit der Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland Indikatoren und Mindestfallzahlen zur Qualitätssicherung in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien festgelegt. Nach diesen Kriterien kann die Prozessqualität der einzelnen zertifizierten Screening-Einheiten gemessen und verglichen werden. Denn nur durch einheitliche Maßstäbe kann eine hohe und vergleichbare Qualität erreicht werden. Im Rahmen der Rezertifizierung erfolgt periodisch eine Überprüfung der Leistungsparameter nach den Qualitätskriterien des Bundesmantelvertrags für Ärzte (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) und den Krebsfrüherkennungsrichtlinien. Als Indikatoren für diese Prozessqualität ist unter anderem eine zu erwartenden Anzahl an entdeckten Karzinomen (Abb.3) und Intervallkarzinomen festgelegt. Die Fallzahlen der PVA, der befundenden Ärzte, der radiologischen Fachkräfte und der im Screening tätigen Pathologen müssen zu Beginn und in regelmäßigen Abständen gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung nachgewiesen werden. (Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Qualitätsbericht 2005-2007 S 31ff, 2010).

Parameter zur Beurteilung der Prozess- und Ergebnisqualität	Referenzbereich EU- Leitlinien, 4. Auflage ¹		Ergebnisse Screening (2005-2007)
	min. ²	empf. ³	
Einladungsrate	k.A.	k.A.	52,6%
Teilnahmerate	> 70%	> 75%	54,3%
Wiedereinbestellungsrate	< 7%	< 5%	5,3%
Brustkrebsentdeckungsrate (Vielfaches der region. IR)	≥ 3xIR	> 3xIR	regional schwankend (1,2 - 4,7)
Brustkrebsentdeckungsrate			7,78‰
Anteil In-situ-Karzinome (DCIS)	≥ 10%	> 15% (3.Aufl.: 10-20%)	19,8%
Anteil invasiver Karzinome ≤ 10 mm	≥ 20%	≥ 25%	30,8%
Anteil invasiver Karzinome < 15 mm	≥ 50%	> 50%	54,7%
Anteil invasiver Karzinome ohne Befall der Lymphknoten (N-)	- (3.Aufl.: ≥ 70%)	> 70%	76,7%
Anteil Karzinome im Stadium II+	- (3.Aufl.: ≤ 25%)	< 30% (3.Aufl.: < 25%)	27,7%
Anteil präoperativ gesicherter Karzinome	≥ 90% (3.Aufl.: >70%)	> 90%	92,0%

IR: Hintergrundinzidenz

Abbildung 3: In den ersten drei Spalten sind die Parameter und Zielwerte zur Beurteilung der Prozess- und Ergebnisqualität des deutschen Mammographie-Screening-Programms dargestellt. Die rechte Spalte zeigt die Ergebnisse des Qualitätsberichts im Zeitraum 2005 bis 2007 (Evaluationsbericht 2005-2007)

1.10 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Intervallkarzinome der ersten Screening-Runde aus dem Mammographie-Screening-Programm in der Screening-Region Neckar-Alb seit Januar 2008. Berücksichtigt wurden in dieser Arbeit dabei alle Intervallkarzinome, die bis einschließlich 31.01.2011 gemeldet wurden. Es werden die Charakteristika der Intervallkarzinome im Vergleich zu den im Screening entdeckten Karzinomen beschrieben. Es wurde auch der Frage nachgegangen, ob eine differierende Parenchymdichte zwischen der Intervallkarzinom-Gruppe und der Gruppe der aufgetretenen Screening-Karzinome existiert. Außerdem wird geprüft, ob die europäischen Leitlinien eingehalten werden und inwieweit Intervallkarzinome als Qualitätsparameter zur Bewertung der Leistungsfähigkeit einer Screening-Einheit aussagekräftig sind. Abschließend werden die Ergebnisse des Review-Prozesses der Intervallkarzinome durch die PVÄ der Screening-Region Neckar-Alb Dr. Majer und Prof. Dr. Krainick-Strobel detailliert beschrieben.

2 Patientinnenkollektiv und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Grundlage für diese Arbeit stellen 70.102 durchgeführte Mammographie-Untersuchungen der Klientinnen der ersten Screening-Runde und der begonnen zweiten Runde dar, die ab dem 23.01.2008 bis zum 23.01.2011 am Mammographie-Screening-Programm der Region Neckar-Alb mammographisch untersucht wurden und bis zum Datenstand vom 01.03.2011 gemeldet wurden. Das jeweilige Einwohnermeldeamt ermittelt dabei die anspruchsberechtigten Frauen, die alle zwei Jahre eine Einladung zum Mammographie-Screening erhalten müssen.

Der Schwerpunkt dieser Dissertation richtet sich dabei auf die detaillierte Analyse der 49 Frauen, bei denen in diesem Zeitraum ein Intervallkarzinom aufgetreten ist. Im gleichen Zeitraum wurden 560 Screening-Karzinome (DCIS und invasive Karzinome) detektiert.

2.1.1 Screening-Einheit

Das bundesweite Mammographie-Screening-Programm ist in 94 Screening-Einheiten aufgeteilt. Anspruchsberechtigt am Mammographie-Screening-Programm sind alle Frauen ab dem 50. Lebensjahr bis zur Vollendung des 69. Lebensjahres. Die Mammographie-Screening-Region 6 in Baden-Württemberg bezeichnet die hier beschriebene Region Neckar-Alb.

Für die Durchführung der Mammographie stehen drei Mammographie-Einheiten zur Verfügung, die alle mit digitalen Mammographie-Geräten des gleichen Typs arbeiten.

Das Screening-Zentrum befindet sich in der Karlstr. 8 in 72072 Tübingen. Dort werden an fünf Tagen zwischen 8.00 und 16.00 Uhr die Screening-Mammographien an einem Mammographie-Gerät angefertigt. Des Weiteren findet dort mittwochs ganztägig die Abklärungsdiagnostik statt. Mittwochs und donnerstags werden die Konsensuskonferenzen jeweils von 17.00 bis 18.30

Uhr durchgeführt. Dienstags finden die prä- und postoperativen multidisziplinären Fallkonferenzen von 17.30 bis 18.30 Uhr statt.

Die Mammographie-Einheit in Sindelfingen (Tilsiter Str. 3, 71065 Sindelfingen) stellt eine reine Mammographie-Erstellungseinheit dar. Dort steht ebenfalls an fünf Wochentagen ein digitales Mammographie-Gerät zur Erstellung der Screening-Mammographie zur Verfügung.

Bei dem „Mammobil“ handelt es sich um die dritte Mammographie-Einheit, die als mobile Einheit die Bereiche Zollernalbkreis und gebietsweise den Landkreis Reutlingen abdeckt. Die mobile Einheit steht zwischen zwei und acht Wochen an einem Standort und bietet den dort anspruchsberechtigten Frauen die Möglichkeit, wohnortnah am Screening-Programm teilzunehmen.

2.1.2 Mammographie-Geräte

Zur Erstellung der Screening-Mammographie wird das Mammographie-Gerät Selenia der Firma Hologic (Hologic, Inc., 35 Crosby Drive, Bedford, MA 01730, USA) verwendet.

Das Schaltgerät ist vom Typ ASY-01419.

Der verwendete Hochspannungserzeuger vom Typ ASY-00676 leistet 4kW und ist ein Generator des Multipuls-Typs.

Das Röhrenschutzgehäuse vom Typ B-115 wurde von der Firma Varian angefertigt (Varian Medical Systems Inc., 3100 Hansen Way, Palo Alto, CA 94304-1038, USA).

Die verwendete Röntgenröhre von der Firma Varian ist vom Typ M-113R. Ihr Brennflecknennwert liegt bei 0,1 / 0,3mm, die kleinste Gesamtfilterung bei 0,8mm Be. Die Zusatzfilterung liegt bei 0,03mm Mo / 0,03mm Rh. Die erstellten Mammographien haben das Format 24 x 30cm. Sie werden mit einem Halbleiterdetektor aus amorphem Selen der Firma Hologic mit einer aktiven Fläche von 24 x 30cm erzeugt. Es wird ein Streustrahlenraster des Typs 4-23-65 verwendet.

2.1.3 Ultraschall-Geräte für die weitere Abklärungsdiagnostik

Im Rahmen des Mammographie-Screenings wird für die mammasonographische Abklärung das HD11 XE-Ultraschallsystem der Firma Philips verwendet (Philips Ultrasound, 22100 Bothell-Everett Highway, Bothell, WA 98021-8431, USA). Das Ultraschallsystem wird mit der QLAB-Software betrieben.

Für die mammasonographischen Aufnahmen wird der biopsiefähige Breitband-Linear-Schallkopf L12-5 von Philips verwendet, der eine variable Frequenz von 5-12MHz nutzt.

2.1.4 Hard- und Software

Mit Unterstützung durch die Software der Firma Image Diagnost und das Programm Mammo-Workstation Version 4.6.0 erfolgt sowohl die Befundung der Mammographien, als auch die Durchführung der Konsensuskonferenzen und der Abklärungen (Image Diagnost International GmbH, Balanstr. 57, 81541 München).

Als Befundungsmonitore werden an sieben Arbeitsplätzen jeweils zwei 5 MegaPixel Monitore des Modells Radi Force GS510 von Eizo verwendet (EIZO Nanao Corporation in Europa, Avnet Technology Solutions GmbH, Lötcher Weg 66, 41334 Nettetal).

Die durch die KV Westfalen-Lippe entwickelte MaSc (Mammographie-Screening) Software Version 2.7.0.3 wird bei unterschiedlichen Teilschritten eingesetzt. Sie setzt sich aus folgenden Bereichen zusammen:

- Organisation des Einladungswesens in Baden-Württemberg über eine sogenannte „Zentrale Stelle“ in Baden-Baden
- Erhebung der statistischen Daten der einzelnen Screening-Einheiten
- Speicherung und Analyse der Daten der einzelnen Screening-Einheiten

In Version 1 (MaSc 1) dieser Software werden die Stammdaten der Benutzer und die Geräte verwaltet. Die Mammographien, die Befunde sowie andere

bildgebende Untersuchungen, wie beispielsweise Sonographien oder MRTs, werden im PACS (Picture Archiving and Communication System) von der Firma Phönix gespeichert (Phönix-PACS GmbH, Emmy-Noether-Str. 2, 79110 Freiburg).

Die einzelnen Erstellungsstandorte für die Mammographien (Tübingen, Sindelfingen und das Mammobil), sowie die Befundungsplätze (Tübingen, Sindelfingen, Esslingen und Albstadt) sind durch eine KV-Safenet und IPsec VPN-Leitung miteinander vernetzt.

Die verwendete AES (Advanced Encryption Standard) Verschlüsselung ist für den Einsatz im Mammographie-Screening zertifiziert (KAMP Netzwerkdienste GmbH, Vestische Str. 89-91, 46117 Oberhausen).

Die Bilddaten der mobilen Einheit „Mammobil“ wurden im Erhebungszeitraum als AES verschlüsselte Daten mit Hilfe eines USB-Stick innerhalb von 24 Stunden im Screening-Zentrum Tübingen direkt in den Großrechner eingelesen. Seit dem ersten Quartal 2009 besteht außerdem die Möglichkeit des Datentransfers über eine Satellitenverbindung.

Durch die Software der Firma Image Diagnost erfolgt anschließend die automatische Speicherung und Verteilung der Bilddaten auf die Befunder. Die benötigten Patientendaten werden ebenfalls via Satellit von der „Zentralen Stelle“ aus Baden-Baden übertragen.

Die zur Evaluation der Intervallkarzinome notwendige Access Datenbank wird vom zuständigen Referenzzentrum Marburg zur Verfügung gestellt.

2.2 Karzinome

Im Screening-Zentrum Tübingen werden alle Patientinnen über die MaSc 2 erfasst, bei denen im Rahmen des Mammographie-Screening-Programmes eine Mammographie erstellt wurde und eine Abklärung durchgeführt beziehungsweise ein Karzinom diagnostiziert wurde.

Eingeteilt wurden die Karzinome nach den internationalen Kriterien der UICC (Union for International Cancer Control) in die TNM-Klassifikation (Wittekind und Tannapfel, 2006).

Die Quartals-Einteilung der Karzinom-Patientinnen erfolgte dabei nach Datum der Abklärungsuntersuchung.

Für die Analyse der ACR-Dichte-Klassifikation, sowie deren Verteilung wurden die Daten aus der MaSc-Software entnommen.

2.3 Intervallkarzinome

Da das Intervallkarzinom keine spezifische Tumorart bezeichnet, kann es nur im Zusammenhang mit einer Screening-Mammographie vorliegen. Man unterscheidet dabei echte Intervallkarzinome, Intervallkarzinome mit Minimalzeichen und falsch negative Karzinome.

Die Daten der in dieser Arbeit untersuchten Intervallkarzinome stammen zum Großteil von niedergelassenen Kollegen und im Screening kooperierenden Kliniken, was jedoch keine vollständige Erfassung der Intervallkarzinome garantieren kann, da sich das Krebsregister in Baden-Württemberg zurzeit im Aufbau befindet.

Um eine möglichst vollständige Rückmeldung aller aufgetretener Intervallkarzinome zu erzielen, werden die kooperierenden Kliniken, die behandelnden Gynäkologen und Hausärzte von den PVÄ ausdrücklich über die Notwendigkeit der Rückmeldung der Intervallkarzinome informiert.

Zusätzlich findet regelmäßig ein Mammographie-Qualitätszirkel statt, bei dem aufgetretene Intervallkarzinom-Fälle demonstriert und gemeinsam analysiert werden.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Datenerhebung der Screening-Karzinome

Für die statistische Auswertung der Daten werden die Meldungen der „Zentralen Stelle“ in Baden-Baden, sowie die im Screening Zentrum Tübingen erhobenen Daten der Klientinnen und die im Screening-Zentrum Tübingen

erhobenen Daten der Patientinnen, bei denen eine Abklärung erfolgte, herangezogen.

Histologisch gesicherte maligne Befunde werden in der MaSc 2 eingetragen. Dabei wird zwischen invasiven Karzinomen und In situ Neoplasien unterschieden. Die gesicherten invasiven Karzinome werden weiter nach Größe des Primärtumors und des Lymphknotenstatus differenziert.

2.4.2 Datenerhebung der Intervallkarzinome

Die Angaben und Untersuchungsergebnisse der gemeldeten Intervallkarzinome wurden aus dem gesamten Datenmaterial des jeweiligen Falls ausgewertet. Als Intervallkarzinome wurden alle malignen Befunde nach den im Screening definierten Richtlinien (Krebsfrüherkennungsrichtlinie (KFE-RL) des Bundesausschuss, Bundesanzeiger 2011 Nr. 34) gewertet.

Für diese Auswertung wurden die im Screening-Zentrum eingegangenen Befunde des jeweiligen Falls und die erhaltenen Unterlagen der behandelten Praxen, Kliniken und Pathologien zusammengetragen. Die erhaltenen Unterlagen beinhalten sowohl Sonographie- oder Mammographie-Befunde und Histologieberichte nach erfolgter Biopsie, als auch Histologieberichte nach erfolgter operativer Therapie.

Alle Daten und Befunde werden in Tübingen in eine Access-Datenbank eingepflegt.

Unter dem Abschnitt „Aufarbeitung der Screening-Mammographie durch den PVA“ und dem Abschnitt „Review“ wurden die in der Datenbank gespeicherten 49 Intervallkarzinom-Fälle durch die PVÄ der Region Neckar-Alb Dr. Majer und Prof. Dr. Krainick-Strobel einzeln und unabhängig vom Befund des anderen nochmals explizit evaluiert.

2.5 Hintergrundinzidenz

Die Berechnung der Hintergrundinzidenz erfolgt entsprechend der Berechnung der Brustkrebsinzidenz. In Anlehnung an die Empfehlungen der EU-Leitlinien wird die Hintergrundinzidenz ohne In situ-Karzinome ausgewiesen.

In BW (Baden-Württemberg) wird die überregionale Hintergrundinzidenz (IR) der westlichen Bundesländer angewendet.

Die überregionale Hintergrundinzidenz liegt bei 290,4 Fällen auf 100.000 (Frauen zwischen 50 und 69 Jahren), das umgerechnet 2,9 Fälle auf 1.000 Frauen entspricht (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen Anlage 9.2., 2012; Evaluationsbericht 2008-2009 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2012).

Die Inzidenzrate IR:

$$IR_{\text{allgemein}} \text{ (alte und neue Bundesländer)} = 2,50 / 1.000$$

Die IR der westlichen Bundesländer, gültig auch für BW, wird wie folgt angegeben:

$$IR_{\text{BW}} = 2,90 / 1.000$$

(Evaluationsbericht 2008-2009 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2012). In der ersten Screening Untersuchung wird nach den Leistungsparametern des Mammographie-Screenings (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) mindestens das Dreifache der IR gefordert (IR_{ScrR1}):

IR_{ScrR1} : Inzidenzrate 1. Screening-Runde

$IR_{\text{ScrR1}} > 3 * IR_{\text{allgemein}} = 3 * 2,50 / 1.000 = 7,50 / 1.000$ Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren.

In BW: $IR_{\text{ScrR1}} > 3 * IR_{\text{BW}} = 3 * 2,90 / 1.000 = 8,70 / 1.000$ Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren.

In der zweiten Screening Untersuchung soll nach den Leistungsparametern des Mammographie Screenings mindestens das 1,5 fache der IR gefunden werden:

IR_{ScrR2+}: Inzidenzrate 2. Screening-Runde oder jede weitere Runde

$$IR_{ScrR2+} > 1,5 * IR_{allgemein} = 3,75 / 1.000$$

$$IR_{BW_{ScrR2+}} > 1,5 * IR_{BW} = 4,35 / 1.000$$

2.6 Die Intervallkarzinom-Rate

2.6.1 Grundlagen

Die Brustkrebsinzidenz:

Die Brustkrebsinzidenz bezeichnet die Häufigkeit aller in einem bestimmten Zeitraum neu aufgetretenen invasiven und nichtinvasiven Brustkrebs-erkrankungen in einer Bevölkerungsgruppe.

Die Karzinomentdeckungsrate:

Die Karzinomentdeckungsrate gibt an, bei wie vielen Frauen im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms ein Karzinom entdeckt wurde. Als Vergleichsgröße dient die Hintergrundinzidenz.

2.6.2 Messung der Intervallkarzinomrate (IR_{IC}):

Die Intervallkarzinom-Rate darf nach den Leistungsparameter des Mammographie-Screenings (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) im ersten Jahr (0-11 Monate) nach der Screening-Mammographie (SC-MG) 30% der IR und im zweiten Jahr (12-23 Monate) nach der Screening-Mammographie (SC-MG) 50% der IR betragen.

Messung der Intervallkarzinomrate allgemein:

0-11 Monate nach Screening-Mammographie: $IR_{IC\ 0-11} < 0,3 * IR = 0,3 * 2,5 / 1.000 = 0,75 / 1.000$ im ersten Jahr nach SC-MG.

12-23 Monate nach Screening-Mammographie: $IR_{IC\ 11-23} < 0,5 * IR = 0,5 * 2,5 / 1.000 = 1,25 / 1.000$ im zweiten Jahr nach SC-MG.

Messung der Intervallkarzinomrate für Baden-Württemberg (BW):

BW (0-11 Monate: 30%): $0,3 \cdot 2,90$ (IR_{BW}) = 0,87/1.000 im 1. Jahr nach SC-MG

BW (12-23 Monate: 50%): $0,5 \cdot 2,90$ (IR_{BW}) = 1,45/1.000 im 2. Jahr nach SC-MG

Tabelle 2: Hintergrundinzidenz und Intervallkarzinomrate im Überblick.

Variable	Bedeutung	Wert bundesweit	Wert BW	Screening-Tübingen
IR	Inzidenzrate ohne Screening	2,50/1.000	2,90/1.000	—
$IR_{ScR1} > 3 \cdot IR$	Inzidenzrate Screening in der 1. Runde	7,50/1.000	8,70/1.000	R ₁ : Screening-Ca/ Screening-Teiln. (Sc-Ca/Sc-Tn)*1.000 Ergebnisse: 08/09: 9 Sc-Ca /1.000 ScTn
$IR_{ScR2+} > 1,5 \cdot IR$	Inzidenzrate Screening der 2. und folgende Runden	3,75/1.000	4,35/1.000	R ₂₊ : 2.Runde noch nicht erfolgt
$IC_{0-11} < 0,3 \cdot IR$	IC-Inzidenzrate im Screening 0-11 Monate nach Sc-Mg	0,75/1.000	0,87/1.000	Anzahl Intervall-Ca 0-11 Monate/Anzahl Sc-Tn Ergebnis 2008: 0,78/1.000 Erlaubt sind 0,87/1.000
$IC_{12-23} < 0,5 \cdot IR$	IC-Inzidenzrate im Screening 12-23 Monate nach Sc-Mg	1,25/1.000	1,45/1.000	Anzahl Intervall-Ca 12-23 Monate/Anzahl Sc-Tn 23.1.08–23.1.10 Ergebnis 2008: 0,54/1000 Erlaubt sind 1,45/1.000

2.7 ACR-Dichte-Klassifikation

Die Verteilung der ACR-Dichte-Klassifikation an allen erhobenen Befunden wurde mit Unterstützung der MaSc-Software ermittelt. Für die Ermittlung der ACR-Dichten wurden 37.125 Befundungen ausgewertet.

2.8 Konsensuskonferenz

Alle Screening-Mammographien werden von zwei unabhängigen Befundern bewertet. Stuft mindestens einer der Befunder die Mammographie mit BIRADS® 4 oder höher ein, so wird die Aufnahme mit den PVÄ und den anderen Befundern in der Konsensuskonferenz erneut analysiert. In dieser Konferenz wird gemeinsam entschieden, ob die Teilnehmerin zu einer weiteren Abklärungsdiagnostik eingeladen werden soll.

2.9 Kontrolluntersuchungsrate

In ausgewählten Fällen kann bei einer Teilnehmerin des Mammographie-Screenings die Empfehlung zu einer vorzeitigen Kontrolluntersuchung ausgesprochen werden. Es gibt für diese Empfehlung keine festgeschriebenen Kriterien. Der verantwortliche Arzt entscheidet aufgrund seiner klinischen Erfahrung, bei welcher Frau er vorgezogene Kontrolluntersuchungen für notwendig erachtet. Die Kontrolluntersuchungsrate gibt an, wie hoch der Anteil der Teilnehmerinnen ist, bei denen eine solche Kontrolluntersuchung stattfand. Die Auswertung für diese Daten erfolgt mit Hilfe der MaSc-Software.

2.10 Biopsien

Wenn bei einer Patientin im Rahmen der Abklärungsdiagnostik eine Biopsie durchgeführt wurde, so wird der Fall schriftlich protokolliert. Dokumentiert wird dabei die Art der Biopsie (Ultraschall (US)-gesteuerte Biopsie oder stereotaktische Biopsie), die Lokalisation der Entnahmestelle und das jeweilige Ergebnis der histologischen Untersuchung. Die Bewertung der histologischen

Untersuchungsergebnisse erfolgt nach den Kriterien der B-Klassifikation für Mammaphathologie der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology aus Großbritannien.

3 Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum von 23.01.2008 bis 23.01.2011 wurden im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms in der Region 6 Neckar-Alb 70.102 Frauen mammographiert. Die Beteiligungsrate lag bei ca. 53%. Die Karzinom-entdeckungsrate betrug 0,8%.

In diesem Zeitraum wurden 560 Screening-Karzinome (invasive Karzinome+DCIS) entdeckt. Davon handelte es sich bei 79,5% um invasive Karzinome und in 20,5% der Fälle um ein DCIS.

In diesem zeitlichen Intervall traten bis zum Datenstand vom 1.3.2011 49 Intervallkarzinome auf, deren Analyse Gegenstand dieser Dissertation ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse der Intervallkarzinome näher beschrieben. Dabei wurden einzelne Ergebnisteile mit denen im gleichen Zeitintervall aufgetreten Screening-Karzinomen verglichen.

3.1 Alter der Patientinnen bei Diagnose der Intervallkarzinome

27% der Frauen waren bei der Diagnose des Intervallkarzinoms zwischen 50 und 54 Jahre alt, weitere 27% zwischen 55 und 59 Jahre alt. 24% der Intervallkarzinom-Patientinnen waren in der Altersklasse zwischen 60 und 64 Jahren. 22% der betroffenen Frauen waren bei der Diagnose zwischen 65 und 69 Jahren alt. In den vier definierten Altersgruppen gab es keine Altersprävalenz.

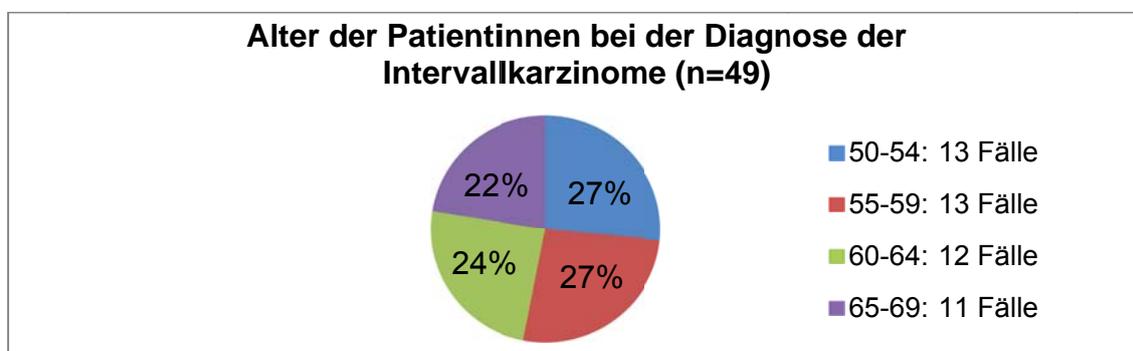


Abbildung 4: Altersverteilung der Intervallkarzinom-Patientinnen in vier 5-Jahreszeitintervalle

3.2 Klinischer Symptome vor Diagnosestellung der Intervallkarzinome

Ein neu aufgetretener Tastbefund war in 55% der Intervallkarzinom-Fälle das am häufigsten angegebene klinische Symptom. Bei 8% der betroffenen Frauen lag eine Mamillenretraktion vor. 6% der Patientinnen gaben Schmerzen in der Brust an und bei 4% lag eine Mamillensekretion als klinisches Symptom vor. 27% der Frauen hatten keine klinischen Beschwerden, diese Intervallkarzinome wurden bei der gynäkologischen Routineuntersuchung entdeckt.

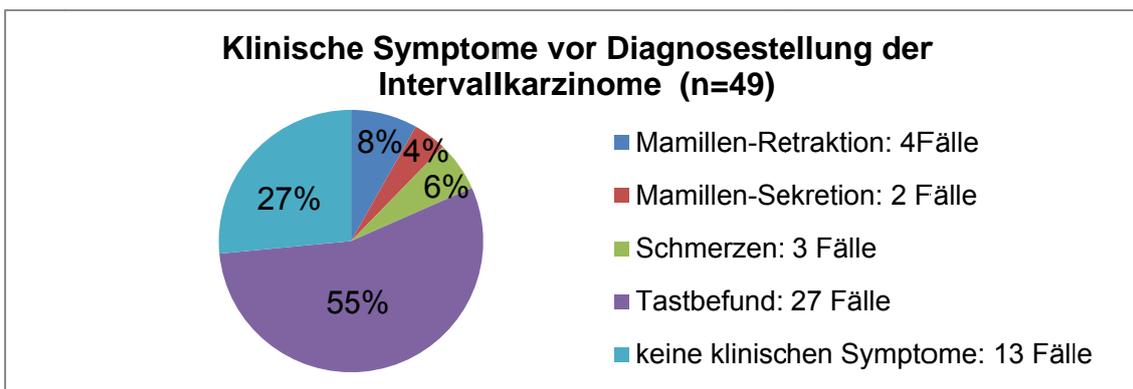


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der klinischen Symptome

3.3 Ort der histologischen Intervallkarzinom-Diagnosestellung

In 19 Fällen erfolgte die histologische Diagnosestellung der Intervallkarzinome im Screening-Zentrum Tübingen, davon in 18 Fällen durch US-gesteuerte Biopsie und in einem Fall durch das Screening-Zentrum indizierte Vakuumbiopsie. 30 Intervallkarzinome wurden in den kooperierenden 4 Brustzentren histologisch gesichert.

Tabelle 3: Auflistung der Orte und der Anzahl der gemeldeten Intervallkarzinome der Screening-Region Neckar-Alb vor der histologischen Diagnose (n=49)

Histologische Diagnosestellung der Intervallkarzinome	Anzahl der IC (n=49)
Screening-Zentrum Tübingen	19 Fälle (18 durch US-gesteuerte Biopsie, 1 durch Vakuumbiopsie)
Kooperierende Brustzentren der Screening-Region Neckar-Alb	30 Fälle

3.4 Kumulative Darstellung der aufgetretenen Intervallkarzinome über den untersuchten Zeitraum von 36 Monaten (n=49)

Mit dem Start des Mammographie-Screenings im Januar 2008 wurde in den ersten sieben Monaten kein Intervallkarzinom gemeldet. Die Anzahl der gemeldeten Intervallkarzinome stieg bis Dezember 2008 auf insgesamt 6. In den ersten sechs Monaten 2009 wurden weitere 7 Intervallkarzinome diagnostiziert, die Gesamtzahl stieg auf 13 Intervallkarzinome. Von Juli 2009 bis Dezember 2009 erhöhte sich die Anzahl der gemeldeten Intervallkarzinome auf 22. In der darauf folgenden Zeit von Januar 2010 bis einschließlich Juni 2010 wurden weitere 8 Fälle gemeldet. Die Gesamtzahl von bis dahin 30 Intervallkarzinomen erhöhte sich im Zeitraum von Juli 2010 bis Januar 2011 um weitere 19 Fälle auf insgesamt 49 Intervallkarzinome für den gesamten untersuchten Zeitraum von 36 Monaten.

Die Anforderungen der europäischen Leitlinien bezüglich der erlaubten Anzahl an Intervallkarzinome wurden im betrachteten Zeitraum erfüllt beziehungsweise unterschritten.

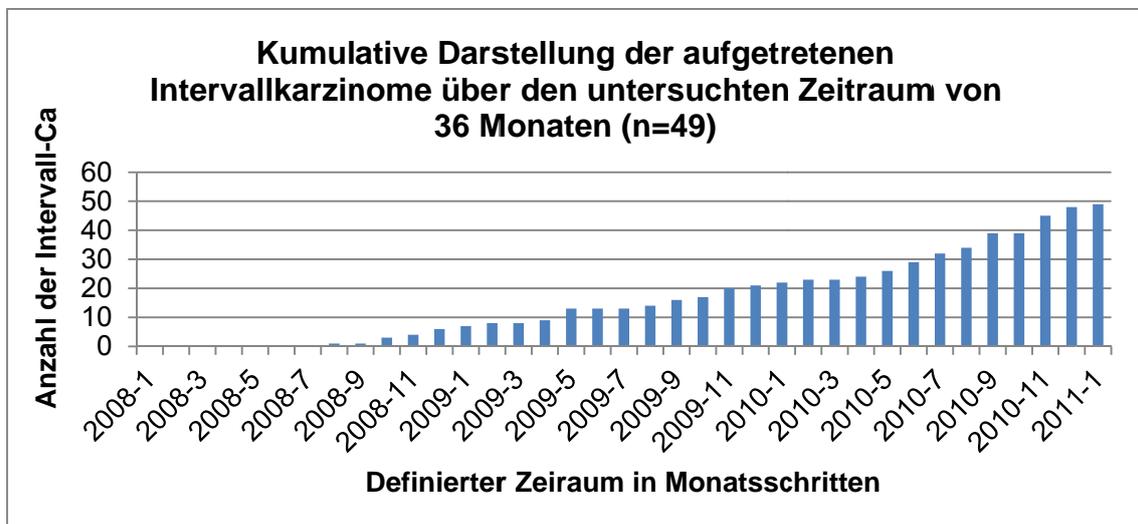


Abbildung 6: Kumulative Darstellung der aufgetretenen Intervallkarzinome in Monatsschritten über den untersuchten Zeitraum von 36 Monaten (n=49)

3.5 Anzahl der entdeckten Intervallkarzinome nach Quartalen und Screening-Jahr (n=49)

In den ersten beiden Quartalen des Screenings sind jeweils zwei Intervallkarzinome gemeldet worden, im dritten Quartal 2008 und im ersten, zweiten und vierten Quartal 2010 sind jeweils 6 Intervallkarzinome diagnostiziert worden. Das vierte Quartal 2008 hatte mit 11 gemeldeten Intervallkarzinom-Fällen die maximale Anzahl an Intervallkarzinomen pro Quartal im gesamten untersuchten Zeitraum.

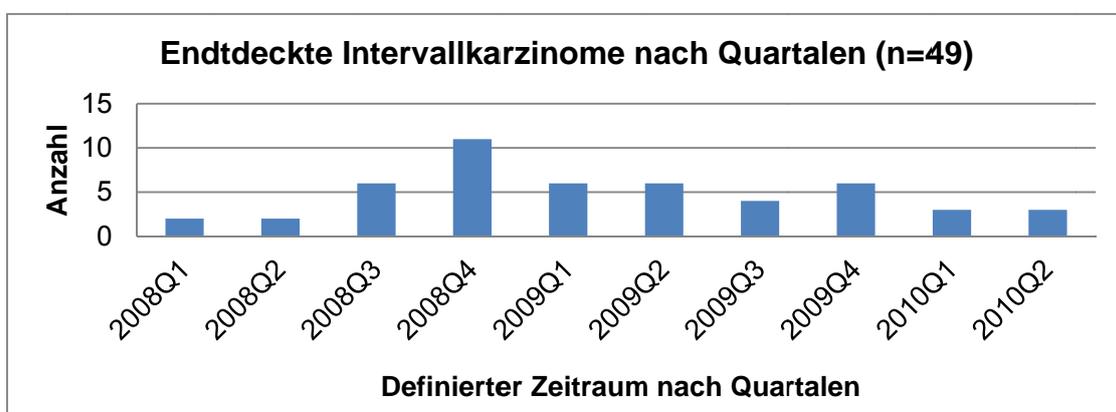


Abbildung 7: Anzahl der entdeckten Intervallkarzinome nach Quartalen und Screening-Jahr (n=49)

3.6 Zeitspanne zwischen unauffälliger Screening-Mammographie und Intervallkarzinom-Entdeckung (n=49)

Nach erfolgter unauffälliger Screening-Mammographie wurden nach 0-2 Monaten insgesamt 6 Intervallkarzinome gemeldet. Nach 3-5 Monate wurden weitere 8 Intervallkarzinom-Fälle gemeldet. In einem Zeitraum von 6-8 Monaten nach unauffälliger Screening-Mammographie wurden 5 Intervallkarzinome registriert, nach 9-11 Monaten wurden weitere 6 Fälle gemeldet.

Von den untersuchten Frauen der ersten Screeningrunde (2008-2010) konnte ein Follow-up über das Zeitintervall von 0 bis 11 Monaten für alle drei untersuchten Jahre durchgeführt werden. Siehe dazu auch Abbildung 8. Im Zeitraum 12-17 Monate wurden weitere 17 Intervallkarzinome registriert, die aus den zwei Screening Jahren 2008 und 2009 stammen, die Screening-Untersuchungen aus 2010 haben diesen Zeitabschnitt zum Zeitpunkt der

Auswertung noch nicht durchlaufen. In dem Zeitintervall 18-20 Monate nach unauffälliger Screening-Mammographie wurden 2 Intervallkarzinome aus dem Jahr 2009 gemeldet und nach weiteren 21-23 Monaten wurden 3 Intervallkarzinome aus dem Jahr 2008 bis zum Datenstand vom 1.3.2011 gemeldet. Es muss berücksichtigt werden, dass nur die im Jahr 2008 gescreenten Frauen der ersten Screeningrunde die 24 Monate Nachbeobachtung hinter sich haben. Siehe dazu auch Abbildung 8.

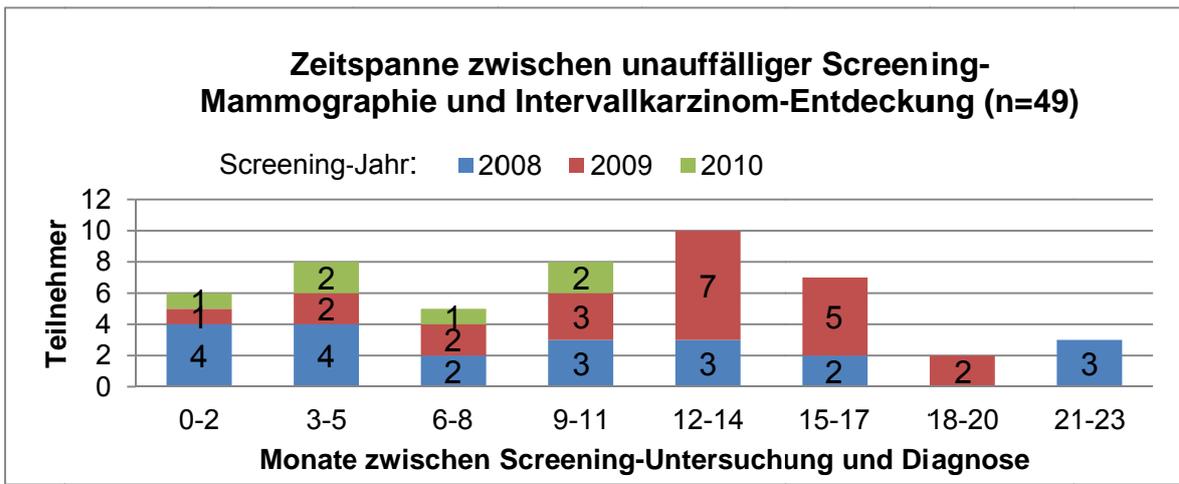


Abbildung 8: Zeitspanne zwischen unauffälliger Screening-Mammographie und Intervallkarzinom-Entdeckung in 3 Monatsabschnitten (Quartalen) über den Zeitraum eines Screeningintervalls von 24 Monaten. Farblich werden dabei die Screening-Jahre zusätzlich unterschieden

3.6.1 Intervallkarzinomrate der Frauen des ersten Screening-Jahres 2008 (24 Monate Follow-up erfüllt)

Im ersten Screening-Jahr (01.2008 bis 12.2008) wurden 16.589 Mammographie-Untersuchungen durchgeführt, dabei traten 0-11 Monate nach unauffälliger Screening-Mammographie 13 Intervallkarzinome auf, zulässig nach den Leitlinien wären in diesem Zeitraum 13 gewesen. Die Intervallkarzinom-Inzidenzrate (IC-IR) lag im ersten Jahr bei 0,78, gestattet wäre eine Inzidenzrate von 0,87. 12-23 Monate nach unauffälliger Screening-Mammographie traten 8 Intervallkarzinome auf, zulässig waren in dieser Zeitspanne durch die Leitlinien 24 Intervallkarzinome. Die Intervallkarzinom-Inzidenzrate von den Intervallkarzinomen lag im zweiten Jahr bei 0,54 erlaubt

wäre eine Inzidenzrate von 1,45. Das Follow-up aus dem Kollektiv von 2008 betrug 24 Monate.

3.7 Lokalisation der Intervallkarzinome in der Brust nach definierten Teilbereichen (n=49)

43% der Intervallkarzinome traten im latero-kranialen Gebiet der Brust auf. 21% der diagnostizierten Fälle befanden sich im medio-kranialen Brustbereich. 16% der Intervallkarzinome befanden sich medio-kaudal, 12% lagen latero-kaudal und 8% befanden sich im retromamillären Bereich.

3.8 Darstellbarkeit der Intervallkarzinome in den verschiedenen bildgebenden Verfahren bei Diagnosestellung (n=49)

32 Intervallkarzinome waren bei Diagnose sowohl mammographisch als auch sonographisch darstellbar. 14 Intervallkarzinome wurden mammographisch nicht erkannt aber sonographisch diagnostiziert. 2 Intervallkarzinome wurden mammographisch diagnostiziert und waren in der Sonographie nicht darstellbar. In einem Fall war das Intervallkarzinom weder sonographisch noch mammographisch darstellbar (Mammillensekretion).

Tabelle 4: Zuordnung der Intervallkarzinome zu den diagnostischen bildgebenden Verfahren

(n=49)	Sonographisch erkannt	Sonographisch nicht erkannt
Mammographisch erkannt	(65%) 32 Fälle	(4%) 2 Fälle
Mammographisch nicht erkannt	(29%) 14 Fälle	(2%) 1 Fall

3.9 ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome (n=49)

Mit 47% war die Dichtekategorie ACR III bei den Intervallkarzinom-Patientinnen am häufigsten vertreten. Der ACR IV Dichtewert wurde bei 33% der Fälle angegeben, als ACR II wurden 18% der Fälle gewertet, ACR I lag mit 2% am

geringsten bei den von uns untersuchten Intervallkarzinomen vor. Die mammographisch dichtere Brust der Dichtekategorie ACR III und IV lag bei 80% der Intervallkarzinom-Patientinnen vor. Im Vergleich dazu ergab die Bewertung der Dichte im selben Zeitraum in 46% der Screening-Karzinom-Fälle die Dichtebewertung ACR III und ACR IV, wobei in 14% der untersuchten Screening-Fälle die Dichtekategorie ACR IV vergeben wurde. Im gesamten Screening-Kollektiv lag im vergleichbaren Zeitraum die Dichtekategorie von ACR III und ACR IV der mammographisch dichteren Brust bei 38% vor, davon erhielten 8% die Dichtebewertung ACR IV.

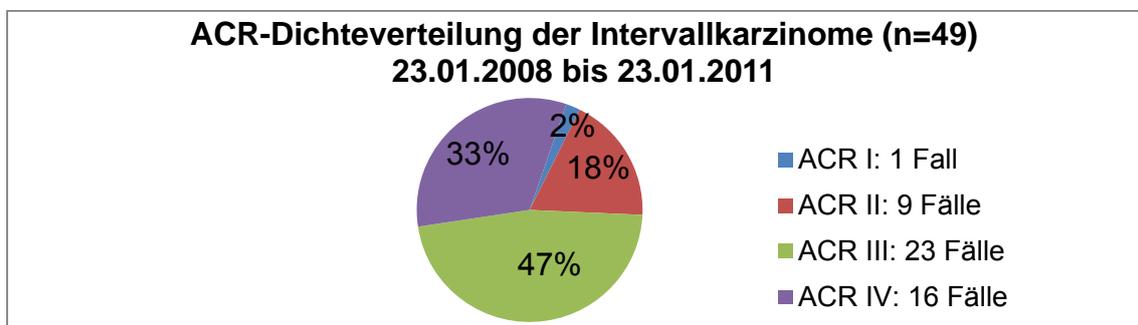


Abbildung 9: ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome gemäß der Klassifikation des American College of Radiology (n=49) vom 23.01.2008 bis 23.01.2011 nach dem Datenstand vom 01.03.2011 aus der Screening-Region Neckar-Alb

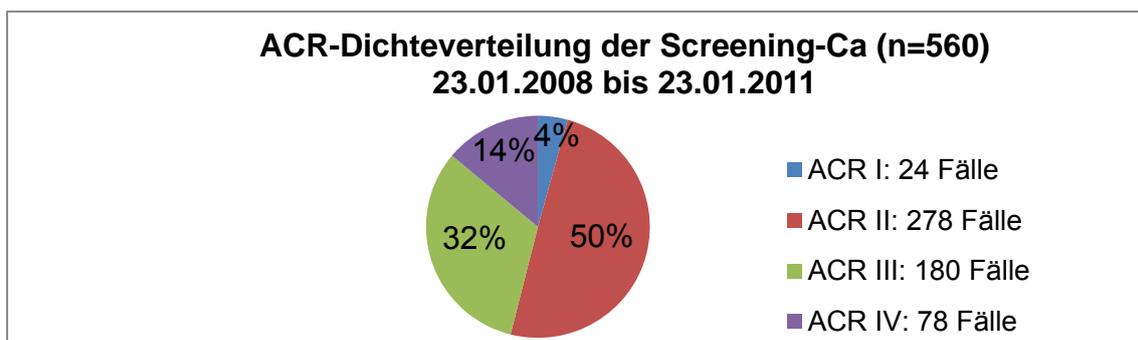


Abbildung 10: ACR-Dichteverteilung der im identischen Zeitraum aufgetretenen Screening-Karzinome (n=560) aus der Screening-Region Neckar-Alb

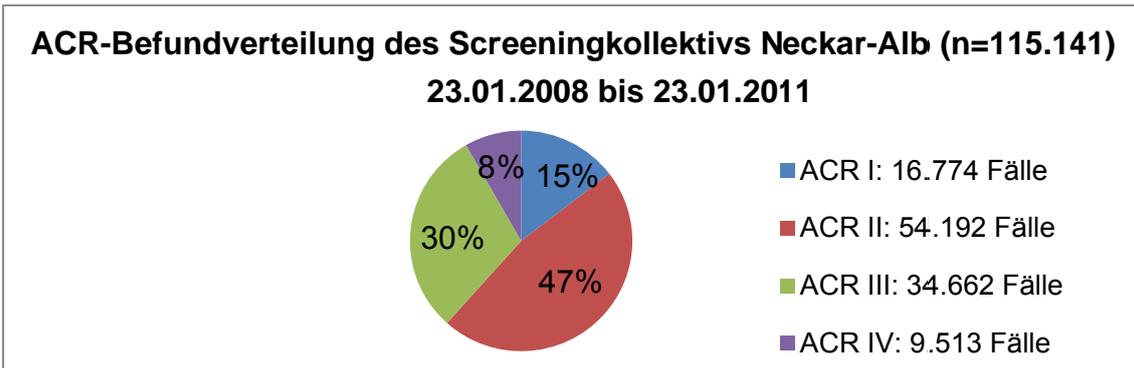


Abbildung 11: ACR-Dichteverteilung der Screening-Mammographie Befundungen (n=115.141) aus der Screening-Region Neckar-Alb von 23.01.2008 bis 23.01.2011

3.10 T-Klassifikation der Intervallkarzinome (n=49)

Bei Betrachtung des Intervallkarzinom-Primärtumors anhand der Größeneinteilung der T-Klassifikation fielen 16% der Intervallkarzinome in das Stadium T1 (mic/1a/1b, Tis (≤ 10 mm)). Bei den invasiven Screening-Karzinomen lag dieses Stadium in 31% der Fälle vor. Mit 43%, und damit am häufigsten, trat der Intervallkarzinom-Primärtumor mit einer Größe zwischen 11-20 mm auf und fällt nach der T-Klassifikation in die Kategorie T1c. Bei den invasiven Screening-Karzinomen wurde in 50% der Fälle die Größe des Primärtumors als T1c im vergleichbaren Zeitraum eingestuft. 27% der Intervallkarzinome hatten einen Primärtumor zwischen 21-50 mm, was auch als T2 beschrieben wird. Bei den Screening-Karzinomen wurde der Primärtumor in 17% der Fälle als T2 klassifiziert. Bei 10% der Intervallkarzinome wurde der Primärtumor als T3 eingestuft, was eine Tumorgöße von mehr als 50 mm entspricht. Bei den Screening-Karzinomen konnte in 3% der Fälle der Primärtumor als T3 eingestuft werden. Vergleiche auch Tabelle 5.

Tabelle 5 vergleicht die T-Klassifikation des Primärtumors der Intervallkarzinome (n=49) mit den im selben Zeitraum aufgetretenen invasiven Screening Karzinomen (operierte Fälle n=430)

T-Klassifikation	Intervallkarzinome (n=49)	Invasive Screening-Karzinome (operierte Fälle n=430)
T1 (mic, 1a, 1b) (<=10mm)	8 Fälle (16%)	133 Fälle (31%)
T1c (>11-20mm)	21 Fälle (43%)	215 Fälle (50%)
T2 (>21-50mm)	13 Fälle (27%)	73 Fälle (17%)
T3 (>51mm)	5 Fälle (10%)	9 Fälle (2%)
Tx (Primärtumor bei den Intervall-Ca nicht beurteilbar)	2 Fälle (4%)	0 Fälle (0%)

3.11 Verteilung von invasiven Karzinomen versus DCIS bei den Intervallkarzinomen (n=49)

98% der Intervallkarzinome sind invasiv wachsende Tumore. Davon handelt es sich bei 69% der Fälle um invasiv-duktales Karzinome. In 21% der Fälle lagen invasiv-lobuläre Karzinome vor und bei weiteren 8% handelte es sich um sonstige Tumore wie ein Cystosarcoma phylloides, ein apokrines Adenokarzinom oder auch ein mikropapilläres Karzinom. Bei 2% der Intervallkarzinom-Fälle lag ein DCIS vor. Bei den Screening-Karzinomen lag der invasive Anteil bei ca. 79% und der DCIS Anteil bei 21%. Siehe auch Tabelle 6.

Tabelle 6: Verteilung invasiver Karzinome versus DCIS im Vergleich Intervallkarzinome (n=49) und der im selben Zeitraum aufgetretenen Screeningkarzinome (n=560)

Verteilung invasiv versus DCIS	Invasiv	DCIS
Intervallkarzinome (n=49)	98% (48 Fälle) (duktales, lobulär, sonstige)	2% (1 Fall)
Screening-Karzinome (n=560)	79% (445 Fälle) (duktales, lobulär)	21% (115 Fälle)

3.12 Grading der Intervallkarzinome (n=49)

Bei der Untersuchung des Differenzierungsgrads des Tumorgewebes der Intervallkarzinome wiesen 51% der Fälle mittlere Differenzierung auf (G2). 41%

der Intervallkarzinome waren schlecht differenziert (G3) und 8% der IC waren gut differenziert (G1).

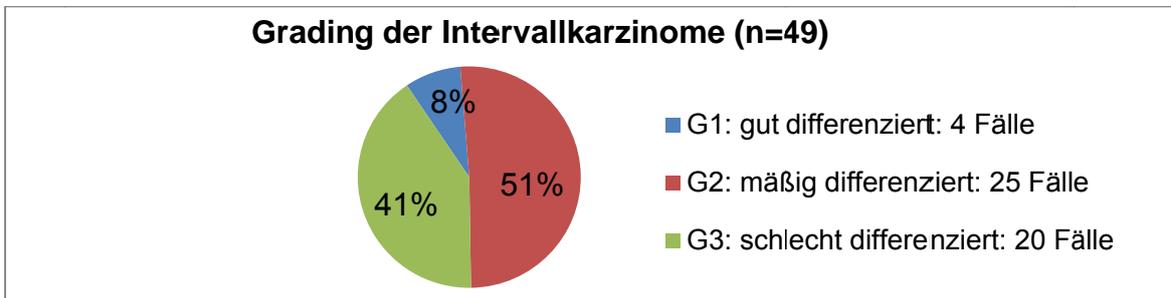


Abbildung 12: anteiliger Differenzierungsgrad der Intervallkarzinome aufgeteilt in die Grading-Klassifikationen G1 bis G3

Aus datenorganisatorischen Gründen wurden die Grading-Werte der Screening-Karzinome aus den Mikrobiopsien ausgewertet. 25% der Fälle waren gut differenziert (G1). 62% der Screening-Karzinome waren mäßig differenziert (G2) und 13% waren schlecht differenziert (G3).

In einer zufälligen Stichprobe von 20 Patientinnen-Fällen entsprach der Grading-Wert der Mikrobiopsie vollständig dem endgültigen Ergebnis der in der MaSc gespeicherten Patientendaten der OP-Histologie.

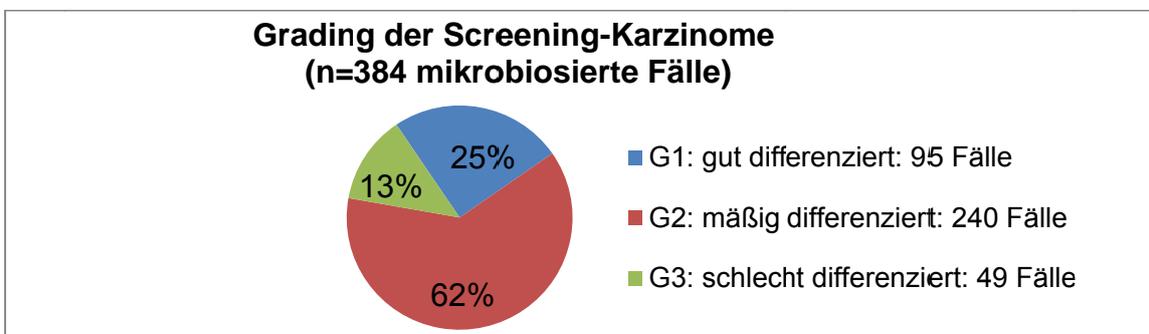


Abbildung 13: anteiliger Differenzierungsgrad der Screening-Karzinome nach den Grading-Klassifikationen G1 bis G3

3.13 Fokalität der Intervallkarzinom-Herde (n=49)

Bei 59% der Intervallkarzinome fand sich ein Herd in der Brust (unifokales Ca). 25% der Intervallkarzinome waren multifokal, was besagt, dass mindestens zwei Tumorherde in einem Quadranten existierten. Herde in mehreren Quadranten fanden sich bei 16% der Intervallkarzinome. Multizentrisch

bedeutet in diesem Zusammenhang im Gegensatz zu multifokal, dass mehrere Tumorherde in mindestens zwei verschiedenen Quadranten in der Brust auftraten.

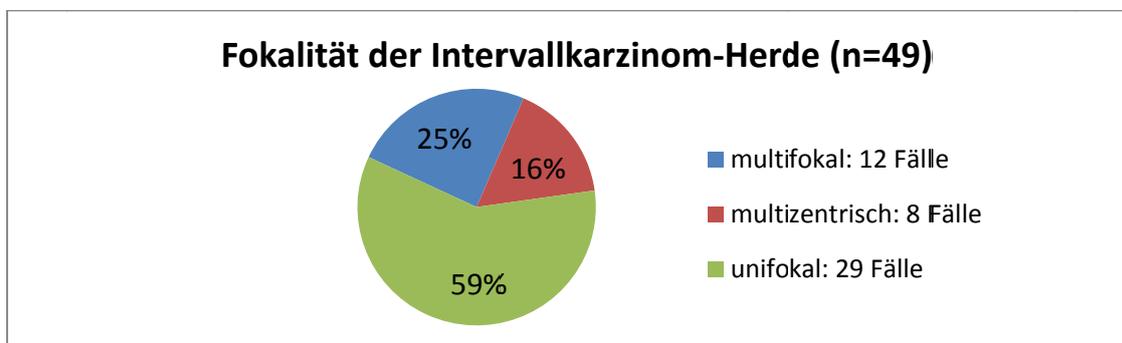


Abbildung 14: Verteilung der unterschiedlichen Fokalität der Intervallkarzinom-Herde

3.14 Nodalstatus der Intervallkarzinome (n=49)

Bei Untersuchung des Nodalstatus aller Patientinnen mit einem Intervallkarzinom im beobachteten Zeitraum wiesen 57% der Intervallkarzinom-Patientinnen tumorfreie axilläre Lymphknoten auf (nodal-negativ). Bei 43% der Intervallkarzinom-Patientinnen, konnten Tumorzellen in den untersuchten Lymphknoten nachgewiesen werden (nodal-positiv). Im Vergleich dazu ergab die Untersuchung der Lymphknoten der Screening-Karzinome in 76% der Fälle keinen Nachweis des Tumors. In 24% der Fälle war der Lymphknotenstatus nodal-positiv.

Tabelle 7: Nodalstatus der Intervallkarzinome (n=49) im Vergleich zu den im selben Zeitraum aufgetretenen Screening-Karzinomen (n=430)

Nodalstatus	positiv	negativ
Intervallkarzinome (n=49)	43% (16 Fälle)	57% (23 Fälle)
Screening-Karzinome (n=430)	24% (103 Fälle)	76% (327 Fälle)

3.15 ER-und PR-Hormonrezeptorstatus der Intervallkarzinome (n=49)

Bei 12 der 49 Intervallkarzinome waren die Hormonrezeptoren von Östrogen (ER) und Progesteron (PR) doppelt-negativ. Bei den weiteren 37 Intervallkarzinomen war mindestens ein Rezeptor positiv.

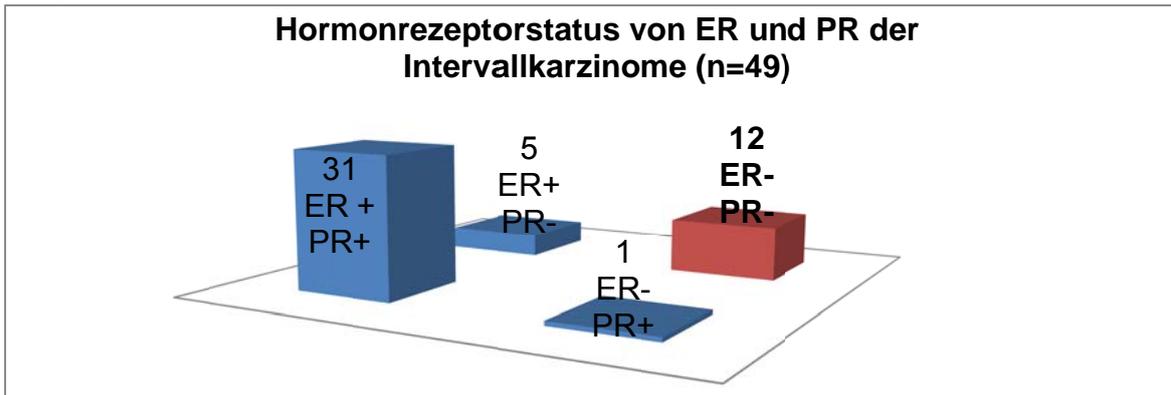


Abbildung 15: Graphische Darstellung des Rezeptorstatus der Intervallkarzinome bezogen auf den Östrogenrezeptor (ER) bzw. Progesteronrezeptor (PR). Rot dargestellt sind die Intervallkarzinome, die ER und PR doppelt negativ sind

3.16 ER-PR-Her-2-Rezeptor-Status der Intervallkarzinome (n=49)

10% der Intervallkarzinome waren triple negativ in Bezug auf den Östrogenrezeptor (ER), auf den Progesteronrezeptor (PR) und auf den Human Epidermal Growth Factor Typ 2 (HER2). Bei 90% der Patientinnen war mindestens ein Rezeptor positiv.

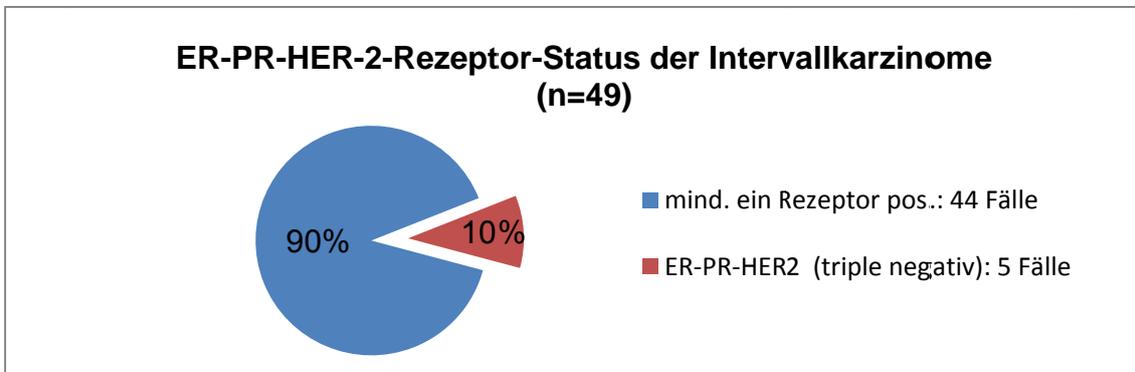


Abbildung 16: ER-PR-HER-2-Rezeptor-Status mit hervorgehobenem Anteil der Intervallkarzinome mit dreifach negativem Rezeptorstatus

3.17 Her-2-neu-Wert der Intervallkarzinome (n=49)

Bei der Betrachtung des Her-2-neu Rezeptors waren 86% der Patientinnen mit Intervallkarzinom Her-2-neu negativ. 10% der Patientinnen wiesen Tumore mit einem dreifach positiven Her-2-neu Rezeptor auf. Bei 4% der untersuchten Intervallkarzinome wurde der Wert nicht bestimmt (DCIS).

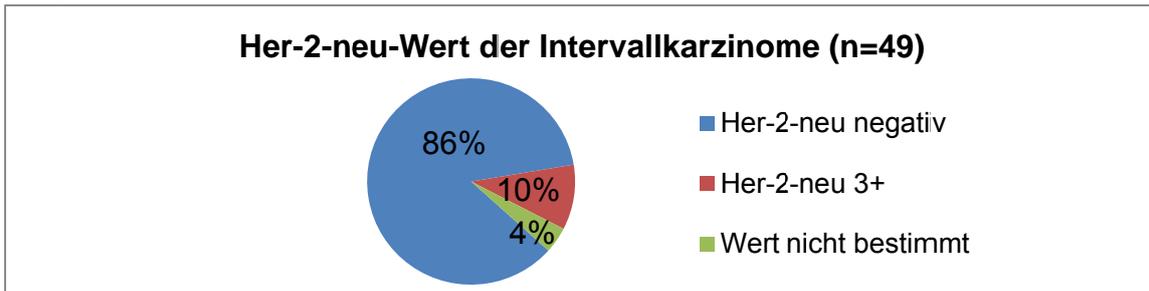


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Her-2-neu-Werte (Human Epidermal Growth Factor Typ 2)

3.18 Therapie der Intervallkarzinome (operativ) (n=49)

59% der Intervallkarzinom-Patientinnen konnten brusterhaltend therapiert werden. Bei 41% erfolgte eine Mastektomie. Die Ergebnisse zur operativen Therapie Screening-Karzinome (n=430) konnte aus den Daten der MaSc Software nicht extrahiert werden.

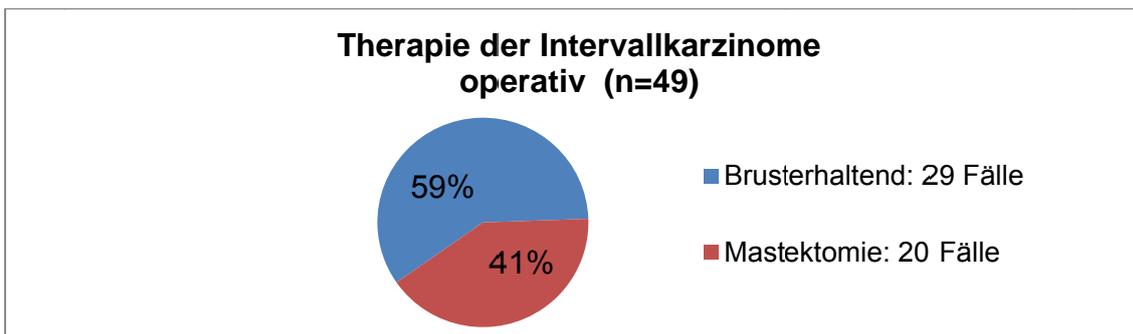


Abbildung 18: Art der Intervallkarzinom-Therapie aufgegliedert in brusterhaltende Therapie und in Mastektomie

3.19 Therapie der invasiven Intervallkarzinome (adjuvante Chemotherapie) (n=48)

Von den 48 invasiven Intervallkarzinomen erhielten 71% dieser Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie, die übrigen 29% erhielten keine Chemotherapie. Die Daten zur nichtoperativen Therapie der Screening-Karzinome konnten aus der MaSc Software nicht extrahiert werden.

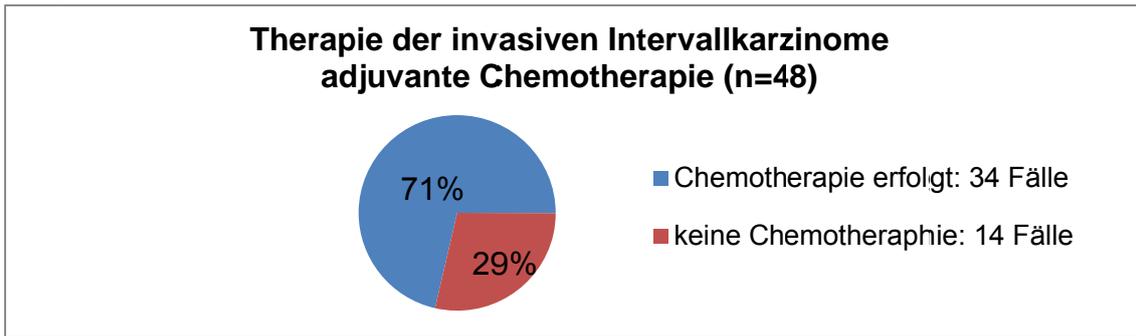


Abbildung 19: Häufigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei den invasiven Intervallkarzinomen (n=48)

3.20 BI-RADS® Einschätzung der Screening-Mammographie durch die Befunder (n=49)

Die Auswertung der vergebenen BI-RADS® Kategorie aller ursprünglichen Screening-Befundungen ergab folgende Ergebnisse: 80% der 49 Intervallkarzinome wurden in den Screening-Mammographien als BI-RADS® I/II bewertet. In 14% der Fälle bewertete ein Befunder die Screening-Mammographie mit der Kategorie BI-RADS® \geq 4a und in 6% der Fälle bewerteten beide Befunder die Screening-Mammographie mit BI-RADS® \geq 4a. Insgesamt waren somit 20% der Screening-Mammographien in der Konsensuskonferenz. In einem Fall wurde die Screening-Mammographie als BI-RADS® 4 gewertet. Eine Abklärungsuntersuchung mit Mikrobiopsie erfolgte in einem Fall, der histologisch als Fibroadenom gewertet wurde und sich retrospektiv 1,5 Jahre später als Phylloides tumor erwies.

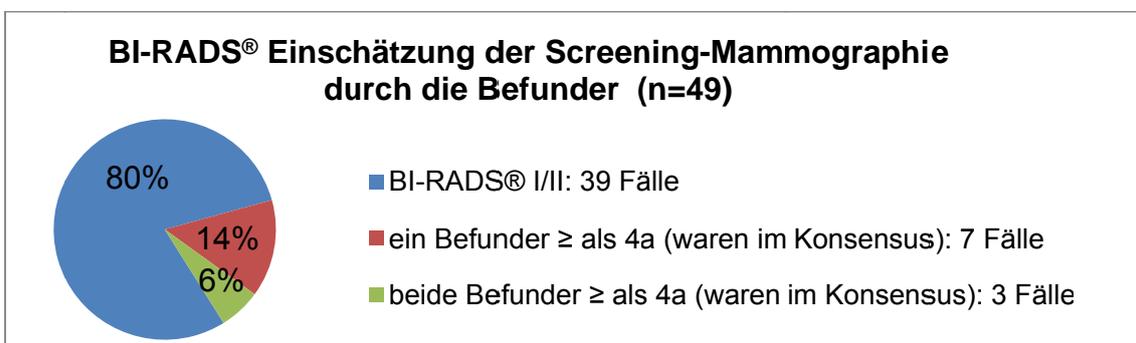


Abbildung 20: BI-RADS® Bewertung der Intervallkarzinome durch die Befunder bei der ursprünglichen Screening-Befundung, aufgeteilt in BI-RADS I/II, ein Befunder bewertet BI-RADS® \geq 4a und beide Befunder bewerten BI-RADS® \geq 4a

3.21 Art der mammographisch sichtbaren Läsionen bei der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie der Intervallkarzinome durch den PVA (n=49)

Die Auswertung von mammographisch sichtbaren pathologischen Veränderungen bei der retrospektiven Betrachtung der Screening-Mammographien ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie der Intervallkarzinome durch den PVA zeigte folgende Ergebnisse: Bei 33 der 49 Intervallkarzinome zeigte sich in der oder den Screening-Mammographien ein Herd, in einem Fall war nur Mikrokalk zu sehen. Bei vier Fällen war in der Screening-Mammographie sowohl ein Herd als auch Mikrokalk zu erkennen, in weiteren zwei Fällen waren retrospektiv ein Herd und eine Architekturstörung zu erkennen. In einem Intervallkarzinom-Fall konnte in der Screening-Mammographie ein Herd und eine Asymmetrie diagnostiziert werden und in einem weiteren Fall war mammographisch eine Architekturstörungen zu erkennen. Bei sieben Intervallkarzinomen waren in den Screening-Mammographien keine mammographisch auffälligen Läsionen sichtbar. In keinem Fall war eine reine Asymmetrie zu sehen.

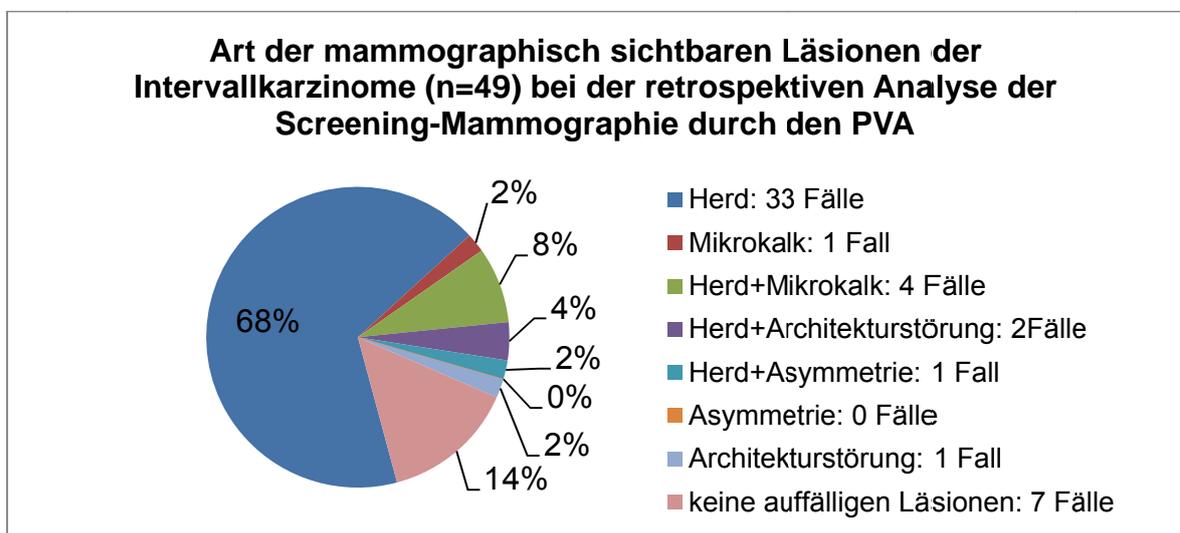


Abbildung 21: Verteilung der in den Screening-Mammographien aufgetretenen mammographisch sichtbaren Läsionen bei der retrospektiven Analyse der jeweiligen Mammographie durch den PVA ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie

3.22 Vorliegen von Voraufnahmen zur Befundung der Screening-Mammographien der Intervallkarzinome (n=49)

Bei der Befundung der Screening-Mammographien wurden in 59% der Fälle keine Voraufnahmen hinzugezogen. Zur Bewertung der Screening-Mammographien wurde bei 29% der hier untersuchten Intervallkarzinome Voraufnahmen hinzugezogen. Bei 12% der Fälle existierten keine Voraufnahmen zur Befundung.

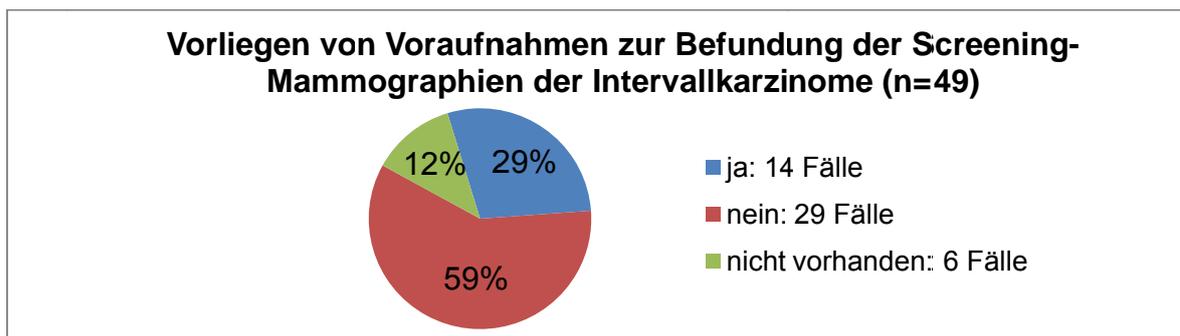


Abbildung 22: Auflistung der Fälle in denen Voraufnahmen zur Befundung der Screening-Mammographien hinzugezogen wurden (blau), keine Voraufnahmen hinzugezogen wurden (rot) oder aber keine Voraufnahmen vorhanden waren (grün)

3.23 Vorhandensein von Bildgebung und Befundung zur Aufarbeitung des Intervallkarzinom-Falls (n=49)

In 86% der Fälle waren sowohl die Aktenlage (Arztbriefe, OP-Histologieberichte), als auch das vollständige Bildmaterial (Screening-Mammographie, diagnostische Mammographie) bei Aufarbeitung der Screening-Mammographie durch den PVA vorhanden. Bei 14% der Intervallkarzinome waren lediglich die Aktenlage und die Screening-Mammographie zur Einteilung der Klassifikation verfügbar.

3.24 Befundorientiertes Review ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie im Vergleich zu Befundorientiertes Review mit Kenntnis des Befundes

Die Aufarbeitung der Screening-Mammographie durch den PVA ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie ergab in 30 Fällen (61%) die Klassifikation

„echtes Intervallkarzinom“. Bei 14 (29%) der analysierten Intervallkarzinome lag ein „Intervallkarzinom mit minimalen unspezifischen Anzeichen“ vor. Bei fünf (8%) der untersuchten Fälle lagen nach Aufarbeitung der Screening-Mammographie „minimale spezifische Anzeichen“ vor.

Im Vergleich dazu wurden im befundorientierten Review mit Kenntnis des Befundes, bei der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie durch den PVA in 34 Fällen (70%) ein „echtes Intervallkarzinom“ diagnostiziert. Von diesen Fällen waren 27% radiologisch okkult und mammographisch nicht darstellbar. Bei neun (18%) der Intervallkarzinom-Fälle fanden sich minimale unspezifische Anzeichen und bei weiteren sechs (12%) Intervallkarzinomen waren in der Screening-Mammographie „minimale spezifische Anzeichen“ zu erkennen.

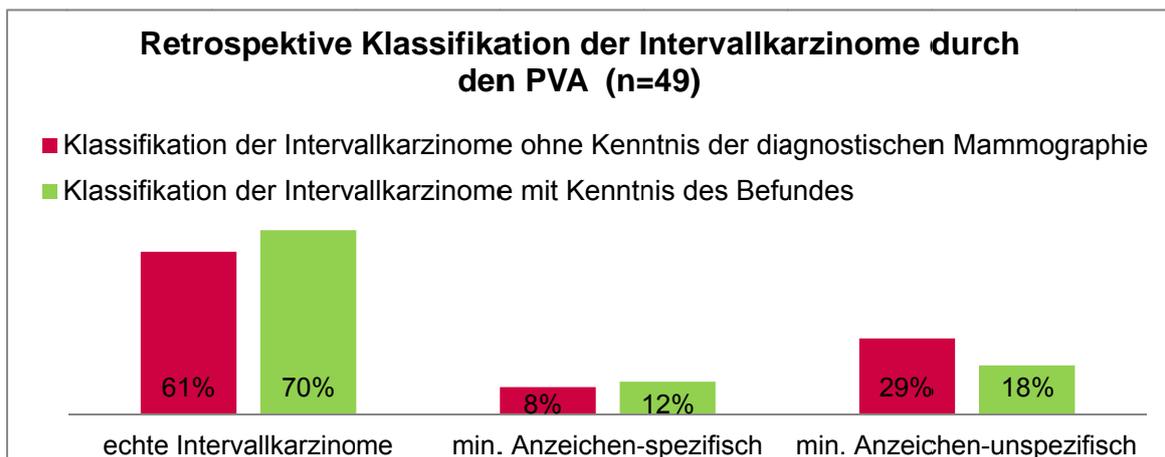


Abbildung 23 zeigt die Ergebnisse der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie durch den PVA (n=49)

3.25 ACR-Klassifikation der konsekutiven Intervallkarzinome – Retrospektive Analyse der Screening-Mammographien (n=49)

Mit 43% war die Dichtekategorie ACR III gemäß der Klassifikation des American College of Radiology bei der Aufarbeitung der Screening-Mammographie durch den PVA am häufigsten vertreten. Der ACR IV Dichtewert wurde bei 27% der Fälle angegeben, 22 % wurden als ACR II gewertet und ACR I lediglich mit 8%. Die mammographisch dichtere Brust der Dichtekategorie ACR III und IV bestand nach Aufarbeitung der Screening-

Mammographie durch den PVA bei 70% der Intervallkarzinom-Patientinnen. Die ACR-Dichteklassifikation bei den Intervallkarzinomen wurde retrospektiv durch den PVA vergeben. Diese unterscheidet sich nicht wesentlich von den prospektiv im Screening erhaltenen ermittelten Ergebnissen.

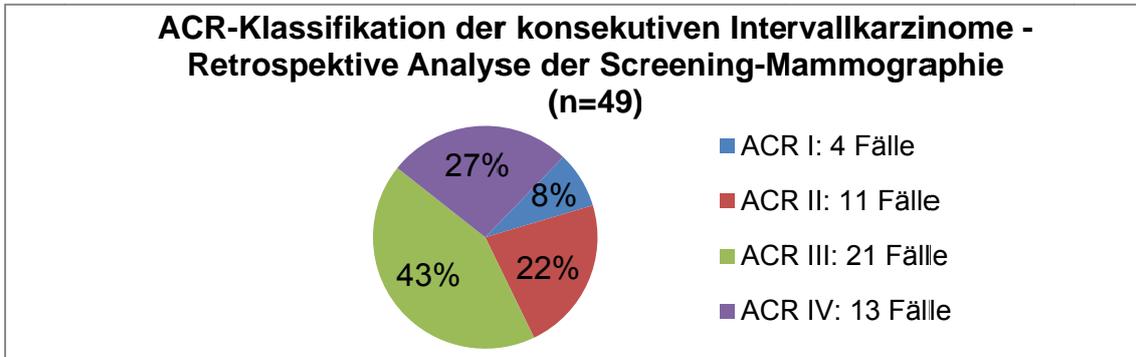


Abbildung 24: Prozentuale ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome (n=49) nach retrospektiver Befundung der Screening-Mammographie durch den PVA

3.26 ACR-Klassifikation der Intervallkarzinome – Review ohne Kenntnis des Befundes (n=49)

Jeweils 35% der aufgetreten Intervallkarzinome wurden im Review ohne Kenntnis des Befundes in die ACR-Dichtekategorie ACR III und ACR IV klassifiziert. In 24% der Fälle lag die Dichtekategorie ACR II vor und 6% wurden als ACR I bewertet.

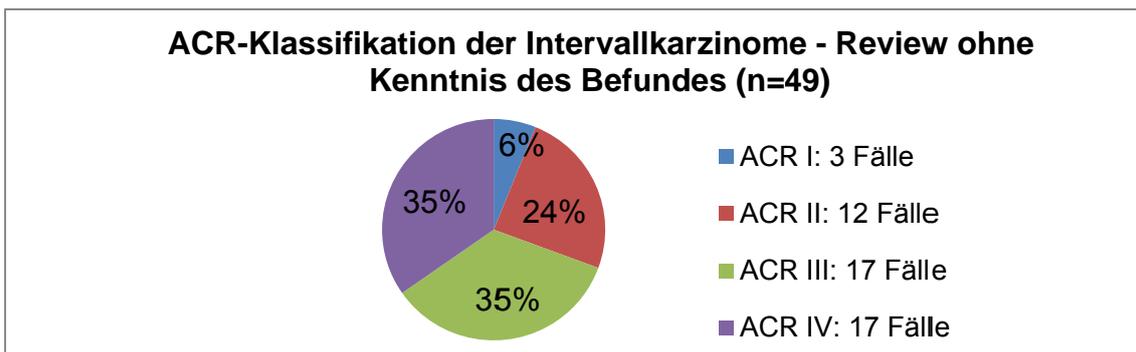


Abbildung 25 zeigt die prozentuale ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome (n=49) nach Aufarbeitung der Screening-Mammographie durch den PVA

4 Diskussion

4.1 Alter der Patientinnen bei Diagnose der Intervallkarzinome

Bei den 49 Patientinnen mit diagnostiziertem Intervallkarzinom ist keine deutliche Prävalenz für eine bestimmte Altersgruppe zu erkennen. Die Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren ist mit insgesamt 54% etwas häufiger vertreten als die Altersgruppe der Patientinnen zwischen 60 und 69 Jahren mit 46%. Die statistische Auswertung der GEKID zu den geschätzten altersspezifischen Fallzahlen der Neuerkrankungsrate bei Mamma-Karzinom (GEKID, 2012) zeigt die höchste Brustkrebsneuerkrankungsrate bei Frauen im Alter zwischen 65 und 66 Jahren, gefolgt von den Frauen im Alter zwischen 60 und 64 Jahren. Bei der Betrachtung der Intervallkarzinome sind jedoch Frauen im unteren Altersbereich zahlreicher betroffen. Laut einer amerikanischen Studie (Mandelson et al., 2000) sind Intervallkarzinome bei jüngeren Frauen zwischen 50 und 60 Jahren häufiger vertreten. Eine deutsche Studie konnte zeigen, dass bei jungen prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs Karzinome vor Allem in der mammographisch dichten Brust auftraten (Banz-Jansen et al., 2012). Ob sich in der hier untersuchten Screening-Region eine erhöhte Prävalenz für eine bestimmte Altersgruppe innerhalb der Intervallkarzinome deutlich herausbildet, wird sich erst durch eine erhöhte Fallzahl und durch die Betrachtung der Intervallkarzinome über mehrere Screening Runden zeigen. Die hier untersuchte Fallzahl ist zu gering, um eine Aussage zu machen.

4.2 Klinische Symptome vor Diagnosestellung der Intervallkarzinome

Neben dem Tastbefund, der mit 55% bei den Intervallkarzinom-Patientinnen das häufigste klinische Symptom vor Diagnosestellung war, wurde von den Patientinnen eine Mamillen-Retraktion (8%), Mamillen-Sekretion (4%) oder auch Schmerzen (6%) als klinisches Symptom angegeben.

Die hier beschriebenen Symptome sind für Brustkrebs charakteristisch und in ihrer Häufigkeit ähnlich bei der Gesamtheit aller Mamma-Karzinome (Laver et al., 1999).

Bei 27% der Intervallkarzinome lag kein klinisches Symptom vor. Diese Intervallkarzinome wurden bei einer gynäkologischen Routineuntersuchung (durch Sonographie oder Mammographie) der Brust entdeckt.

Die Selbstuntersuchung der Brust wird Frauen in Deutschland durch die S3-Leitlinien mit niedrigem Evidenzgrad LOE Ia (Albert US, 2008) allgemein empfohlen. Sie soll jedoch vor Allem das Bewusstsein für die eigene Brust fördern und die Motivation für präventive Maßnahmen stärken. In Ländern ohne Mammographie-Screening wird die überwiegende Anzahl von Mamma-Karzinom Fällen in Folge von Untersuchungen diagnostiziert, bei denen Frauen Brustveränderungen bei sich selbst festgestellt haben. Entscheidend für die Detektion eines Brusttumors mittels Palpation ist in erster Linie die Größe, wobei Karzinome unter 0,5 cm Durchmesser in der Regel nicht getastet werden können. Durch den geschulten Facharzt können 94% der 1cm großen Mamma-Karzinome aber nur 4% der 0,3 cm großen Tumore palpiert werden (Fletcher et al., 1985).

Bei den hier untersuchten Intervallkarzinomen war in 55% der Fälle ein Tastbefund der auslösende Faktor für die konsekutive Abklärungsuntersuchung. Zu erwarten waren auf Grund des hohen Prozentsatzes an Tastbefunden somit größere Tumore, da es sich bei den Intervallkarzinomen um keine spezielle Tumor-Art handelt.

Bei Betrachtung der Größe der Intervallkarzinome bestätigte sich diese Vermutung. Bei den Intervallkarzinomen lag das T2 und T3 Stadium, was mit einer Tumorgöße > 2cm definiert ist, in insgesamt 37% der Intervallkarzinom-Fällen vor. Bei den im selben Zeitraum entdeckten Screening-Karzinomen lag in nur 19% der Fälle eine Tumorgöße > 2cm vor.

Das klinische Symptom der Mamillen-Sekretion wird als pathologisch bewertet, wenn sie spontan unilateral auftritt und das Sekret klar, serös, blutig oder serosanguinös ist (Leis et al., 1989). Generell weist die Mamillen-Sekretion eher eine benigne Ätiologie auf, dennoch konnte gezeigt werden, dass bei 9,3% bis

21,3% der Patientinnen mit pathologischer Sekretion ein Mamma-Karzinom zugrunde lag (King et al., 2000).

4.3 Ort der histologischen Intervallkarzinom-Diagnosestellung

Die Rate der Intervallkarzinome wird als früher Qualitätsindikator zur Messung der Effektivität einer Screening-Region herangezogen. Die Identifizierung von Intervallkarzinomen ist somit einer der zentralen Parameter der Evaluation der Prozessqualität im Screening-Programm (Törnberg et al. 2010; Hofvind et al. 2005). Ein regelmäßiger Abgleich mit den Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister ist dabei erforderlich. In Baden-Württemberg befindet sich das Krebsregister jedoch zurzeit im Aufbau. Aus diesem Grund werden in Baden-Württemberg Bezugswerte der westlichen Bundesländer im Allgemeinen angewendet, die im Bundesmantelvertrag (BMV) für das Mammographie-Screening festgelegt wurden (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012).

Nach dem BMV sind weder Arzt noch Patient verpflichtet, ein Intervallkarzinom an das Screening-Zentrum zu melden. Da die Erfassung über ein Krebsregister in Baden-Württemberg erst 2009 begonnen hat und sich im Aufbau befindet, ist die Screening-Region auf die Meldung der Intervallkarzinome durch die behandelnden Brustzentren angewiesen. Somit ist nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Anzahl der Intervallkarzinome im untersuchten Zeitraum höher ist, als von Seiten der Screening-Region erfasst.

Durch die enge Zusammenarbeit des Screening-Zentrums mit den umliegenden Kliniken und kooperierenden Brustzentren im Rahmen der bestehenden prä- und postoperativen Konferenzen sowie Konsensuskonferenzen, findet ein enger Informationsaustausch statt. Im regelmäßig stattfindenden Mammographie-Qualitätszirkel werden die auftretenden Intervallkarzinom-Fälle der Region vorgestellt und kollegial diskutiert. Die kritische Auseinandersetzung mit den Intervallkarzinomen ist für alle Mammographie-Befunder der Region zur Verbesserung der Lernkurve unerlässlich. In Zukunft wird die Erfassung der

Intervallkarzinome durch das Krebsregister in Baden-Württemberg optimiert werden.

4.4 Zeitliche Darstellung der aufgetretenen Intervallkarzinome über den untersuchten Zeitraum von 36 Monaten

Die Anzahl der Intervallkarzinome wird in der Regel durch die Intervallkarzinom-Rate ausgedrückt. Die Intervallkarzinom-Rate darf nach den Leistungsparameter des Mammographie-Screenings (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen, Anlage 9.2., 2012) im ersten Jahr (0 bis 11 Monate nach Screening-Mammographie) 30% der Hintergrundinzidenz betragen und im zweiten Jahr (12 bis 23 Monate nach Screening-Mammographie) 50% der Hintergrundinzidenz betragen. Diese Hintergrundinzidenz beträgt für Baden-Württemberg 2,9 pro 1000 Frauen (ohne DCIS).

2008 traten 0-11 Monate nach erfolgter Screening-Mammographie 13 Intervallkarzinome auf, dabei lag die Intervallkarzinom-Inzidenzrate bei 0,78 und lag leicht unter dem in den Leitlinien vorgegeben Wert von 0,87 pro 1.000. 12-23 Monate nach durchgeführter Screening-Mammographie traten hingegen nur 8 Intervallkarzinome auf. Die Intervallkarzinom-Inzidenzrate lag hier bei nur 0,54 und somit deutlich unter dem Wert von 1,45 pro 1.000, welche laut Leitlinien zulässig gewesen wäre. Zu erwarten wäre, dass 11-23 Monate nach Screening-Mammographie die Anzahl der Intervallkarzinome steigt, da sich über eine längere Zeitspanne nach durchgeführter Screening-Mammographie Karzinome entwickeln könnten.

In diesem hier untersuchten Kollektiv von 23.01.2008 bis 23.01.2009 kann man dies für die ersten zwölf Monate des Mammographie-Screenings, wo ein Follow-up der Klientinnen von 24 Monaten vorliegt, nicht bestätigen. Abzuwarten ist, wie sich das Follow-up über mehrere Screening-Runden entwickelt. Die Anzahl der untersuchten Frauen ist zu gering, um aussagekräftig zu sein. Im Vergleich hierzu wurden vom 23.01.2008 bis 23.01.2009 140 Screening-Karzinome bei 16.589 durchgeführten Mammographien entdeckt. Hier lag das Zwei-Jahres-Follow-up vor.

Die Kriterien zur Intervall-Karzinomrate wurden in der hier untersuchten Screening-Region für das erste Screening-Jahr erfüllt. Über 2009 und 2010 kann dazu noch keine Aussage gemacht werden, da hierzu das Follow-up von jeweils zwei Jahren noch fehlt.

4.5 Lokalisation der Intervallkarzinome in der Brust nach definierten Teilbereichen

Intervallkarzinome sind primäre Mamma-Karzinome und nur in Zusammenhang mit einem Mammographie-Screening-Programm zu sehen. Die hier untersuchten Intervallkarzinome traten in 43% der Fälle am häufigsten im latero-kraniellen Bereich auf. In verschiedenen Studien wurde belegt, dass sowohl DCIS, als auch invasive Mamma-Karzinome in diesem Brustbereich vermehrt auftreten (Kwong et al., 2004; Sohn et al., 2008). Dies bestätigt die These, dass es sich bei den Intervallkarzinomen um eine unspezifische Tumor-Entität handelt.

4.6 Darstellbarkeit der Intervallkarzinome in den verschiedenen bildgebenden Verfahren bei Diagnosestellung

Ziel des Mammographie-Screenings ist das frühzeitige Erkennen von Tumoren, vor Allem von klinisch noch okkulten Karzinomen, die sich im Frühstadium befinden, kleiner als 1cm sind und keinen Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen aufweisen. Diese nicht palpierbaren Karzinome sind in der Mammographie oftmals durch Mikroverkalkungen zu erkennen (Sickles et al., 1982). Ein mammographisch unklar definierbarer Herd oder auch Mikrokalk sind oftmals charakteristische Merkmale von hochgradig differenzierten invasiven Tumoren, beziehungsweise DCIS (Lamb et al., 2000; De Nunzio et al., 1997).

Die Sensitivität der Mammographie ist abhängig von der Parenchymdichte der Brust und nimmt mit steigender Parenchymdichte ab (Mandelson et al., 2000). Aus diesem Grund hat das American College of Radiology die ACR[®]-Dichteklassifikation entwickelt, um eine standardisierte Bewertung der

Beurteilbarkeit der Mammographien zu ermöglichen (American College of Radiology, 2003). Neuere Analysen zeigen eine erhöhte Sensitivität der digitalen Mammographie im Vergleich zu der konventionellen Mammographie bei dichtem Drüsenparenchym (Pisano et al., 2008).

Insgesamt waren 34 (69%) der 49 Intervallkarzinome bei Diagnose mammographisch darstellbar. Weitere 14 Intervallkarzinome waren nur in der Sonographie diagnostizierbar. Die Sonographie eignet sich als additives bildgebendes Verfahren, da sie in vielen Fällen wertvolle diagnostische Zusatzinformationen liefert. Sie kann dazu beitragen, die diagnostische Sicherheit zu erhöhen und dadurch die Zahl interventioneller Maßnahmen zu reduzieren. Studien belegen, dass vor Allem in der mammographisch dichten Brust Karzinome nur sonographisch detektiert werden konnten (Corsetti et al., 2008, 2011; Kaplan et al., 2001) beziehungsweise sonographisch die Unterscheidung von Zysten und Herdbefunden erst möglich ist.

Eine ergänzende Mamma-Sonographie bei dichten Mammae (Evidenzlevel IIIb) wird durch die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie bereits empfohlen (Albert et al., 2008). Retrospektive Studien zeigen diskrete Anzeichen für einen Nutzen von Mamma-Sonographie im Zusammenspiel mit Mammographie-Screening-Programmen für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsrisiko. Mit einer ergänzenden Mamma-Sonographie steigt allerdings die Biopsierate in diesen Studien ebenso, was klinisch gesehen bedeutete, dass zwischen 86,3% und 91,6% der chirurgischen Eingriffe zur Sicherung der Diagnose keinen Beleg von Brustkrebs liefern konnte (Nothacker et al., 2009), folglich diese Untersuchung eine geringe Spezifität aufzeigt. Ein Vorteil der additiven Mamma-Sonographie in Mammographie-Screening-Kollektiven konnte bis dato in prospektiven Studien jedoch noch nicht nachgewiesen werden (Nothacker et al., 2009; Krainick-Strobel et al., 2010).

4.7 ACR-Dichteverteilung der Intervallkarzinome

Bei den Intervallkarzinomen fallen bei Betrachtung der ACR-Dichte-Verteilung im Vergleich zu den im selben Zeitraum aufgetretenen Screening-Karzinomen und den Mammographie-Befundungen des Screening Kollektivs deutliche Unterschiede auf.

Die mammographisch dichtere Brust, definiert durch den Dichtegrad ACR III (50-75% Drüsenparenchymanteil) und ACR IV (>75% Drüsenparenchymanteil), liegt bei insgesamt 80% der Intervallkarzinom-Patientinnen vor.

Bei den Screening-Karzinomen liegt der ACR-Dichtegrad III und ACR IV Wert bei nur 46% und bei allen Mammographien der Screening-Region Neckar-Alb im untersuchten Zeitraum bei nur 38% vor.

Es fällt auf, dass die ACR-Dichteverteilung der detektierten Screening-Karzinome kongruent zur ACR-Dichteverteilung der befundeten Mammographien des Screening Kollektiv ist. Die mammographisch am besten zu beurteilende Dichte-Klassifikation ACR I kommt im Screening-Programm bei 15% der Befundungen, bei den Screening-Karzinomen bei 4% und bei den Intervallkarzinomen hingegen nur in 2% der Fälle vor.

Bei den Intervallkarzinomen tritt im Vergleich zu den Screening-Karzinomen oder dem Gesamtkollektiv seltener die Dichteeinteilung ACR I und häufiger die Dichteeinteilung ACR IV auf. Die Dichtegrade ACR II und ACR III treten bei den Befundungen des Screening-Kollektivs und den Mammographien der Screening-Karzinome etwa gleich häufig auf.

Die mammographisch schwer zu beurteilende ACR IV Dichteklassifikation liegt bei den Screening-Mammographien des gesamten Kollektivs in 8% der Fälle eher selten vor und ist auch bei den Screening-Karzinomen mit 14% nur etwas häufiger vertreten. Bei den Intervallkarzinomen ist die ACR IV-Kategorie jedoch mit 33% die zweithäufigste Dichteklassifikation. Die am Häufigsten aufgetretene ACR-Dichtekategorie bei den Intervallkarzinomen ist mit 47% der Dichtegrad ACR III. Im Vergleich dazu wurde bei den Screening-Karzinomen nur in 32% und bei den Screening-Befundungen in lediglich 30% der Fälle mit ACR III bewertet.

Es wurden also trotz mammographisch schwierigerer Beurteilbarkeit nicht unterdurchschnittlich viele Karzinome bei Patientinnen mit ACR III-Dichte entdeckt. Dies ist ein Indiz für die hohe Qualität der Befundung im Mammographie-Screening-Programm der Region Neckar-Alb. Ob sich die hohen ACR IV-Dichtewerte durch eine steigende Anzahl der Intervallkarzinome über weitere Screening-Runden bestätigen werden, oder ob sich die Verteilung der hohen Dichtegrade im Vergleich zu den Screening-Befundungen oder dem Screening-Kollektiv relativiert, wird sich über einen längeren Beobachtungszeitraum des Screening-Programmes noch zeigen.

Bei den Intervallkarzinomen in dieser Arbeit ist die mammographisch dichte Brust annähernd doppelt so häufig vertreten als bei den Screening-Karzinomen. In der Literatur besteht bei der mammographisch dichteren Brust ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Intervallkarzinomen (Porter et al., 2007), (Mandelson et al., 2000).

Es stellt sich die Frage, ob bei Frauen mit ACR III- und ACR IV-Dichtewerten nicht generell eine ergänzende Mamma-Sonographie durchgeführt werden sollte.

Andere Studien belegen, dass durch die Anwendung von Mamma-Sonographie bei Frauen mit hohen Anteilen von Drüsenparenchym (> 50%) der Mammae die höchste Karzinomentdeckungsrate zeigen, vor allem bei nicht palpierbaren Karzinomen (Leconte et al., 2003). Eine prospektive und populationsbezogene Studie von Vacek et al. mit 61.844 Frauen bei einer mittleren Verlaufskontrolle von 3,1 Jahren konnte zeigen, dass die Dichtekategorie ACR IV im Vergleich zur Dichtekategorie ACR I eine relative Risikoerhöhung von etwa 4% zur Folge hat ein Karzinom zu entwickeln (Vacek et al., 2004).

4.8 T-Klassifikation der Intervallkarzinome

Die Ausdehnung des Primärtumors bei Diagnosestellung ist ein entscheidender Faktor für die Prognose eines malignen Tumors. Eine steigende Tumorgroße ist mit einer Reduzierung der relativen Fünfjahres-Überlebensrate verbunden (Charter et al., 1989).

Bei den Intervallkarzinomen trat das T3 Stadium, was einer Größe von größer als 50mm entspricht in 10% der Fälle auf. Die im vergleichbaren Zeitraum aufgetreten Screening-Karzinome wiesen in nur 2% der Fälle ein T3 Stadium auf. Die Tumorstadien T1 und T2 unterscheiden sich im Vergleich zu den Screening-Karzinomen nicht signifikant voneinander.

In Europa liegt die relative Fünfjahres-Überlebensrate über alle T-Stadien derzeit im Durchschnitt bei ca. 79% (Verdecchia A et al., 2009; Berrino F et al., 2007). Dies stellt eine positive Entwicklung gegenüber den Ergebnissen der EUROCORE-3-Studie dar (Coleman MP, 2003), bei der die Fünfjahres-Überlebensrate nur bei etwa 75% lag. Gründe für die gesteigerten Überlebensraten dürften in verbesserter Früherkennung und Therapie liegen. Für die Stadien T3 und T4 findet sich allerdings seit 30 Jahren immer noch keine nachweisbare Prognoseverbesserung (Kraywinkel K, Epidemiologisches Krebsregister NRW, 10. Bremer Krebskongress 22.11. 2007).

4.9 Grading der Intervallkarzinome

Die Tumortypen werden anhand zellulärer und struktureller Eigenschaften sowie ihrer Kernteilungsrates histologisch in drei Differenzierungsgrade unterteilt. Der Differenzierungsgrad ist ein wichtiger Faktor bei der Wahl der Therapie und der Überlebensprognose, er beschreibt, wie stark Krebszellen von gesunden reifen Zellen abweichen (Bloom HJ et al., 1957) (Robert-Koch-Institute, Gesundheitsberichterstattung Heft 25, 2005). Die untersuchten Intervallkarzinome waren zu 41% (G3) schlecht differenziert. Sie wiesen im Vergleich zu den im selben Zeitraum aufgetreten Screening-Karzinomen mit 13% eine deutlich höhere Anzahl an Tumoren mit einem G3 Grading auf. Bei den Intervallkarzinomen waren mit 8% deutlich weniger Fälle gut differenziert (G1) im Vergleich zu den im selben Zeitraum aufgetretenen Screening-Karzinomen mit 25 % (G1). Tumore mit mäßigen Differenzierungsgrad (G2) waren bei den Intervallkarzinomen nur etwas häufiger vertreten als bei den Screening-Karzinomen.

Wenn die Intervallkarzinome unabhängig vom verstrichenen Intervall berücksichtigt werden, besteht ein Bias zugunsten schnell wachsender Karzinome. Ein Vergleich mit der Prävalenzrunde scheint ebenfalls nicht sinnvoll, da diese einen starken Bias zu langsam wachsenden Karzinomen hat. Sinnvoll wäre der Vergleich der Intervallkarzinome aus dem ersten Intervall nach Prävalenzscreening mit den Karzinomen aus der zweiten Runde.

4.10 Nodalstatus der Intervallkarzinome und der invasiven Screening-Karzinome

Ein entscheidender Faktor für die Prognose des Krankheitsverlaufs bei einem Mamma-Karzinom ist der Lymphknotenstatus. Ein Befall der axillären Lymphknoten bedeutet eine Verschlechterung der relativen Fünfjahres-Überlebensrate (Charter et al., 1989), dabei reicht ein minimaler axillärer Lymphknotenbefall aus (Colleoni et al., 2005). Bei 76,3 % der Screening-Karzinome lag ein negativer Lymphknotenbefund vor. Dieser Wert entspricht den Vorgaben und Zahlen der Ergebnisse des Evaluationsbericht 2008-2009 aus dem deutschen Mammographie-Screening-Programm (Koop Mammographie, 2012) und liegt laut 4. Auflage der europäischen Leitlinien über dem empfohlenen Referenzwert von >70% für Erstuntersuchungen beziehungsweise >75% für Folgeuntersuchungen. Im europäischen Vergleich wurden ähnliche Ergebnisse wie zum Beispiel in Dänemark (Vejborg et al., 2002), Spanien (Vizcaino et al.1998) oder Norwegen (Wang et al., 2001) bei den Screening-Karzinomen erreicht.

Evaluiert man den Nodalstatus der im selben Zeitraum aufgetretenen Intervallkarzinome, so ist zu erkennen, dass mit 42,9% fast die Hälfte der betroffenen Frauen einen axillären Lymphknotenbefall aufwiesen, was einen Anstieg im Vergleich zu den Screening-Karzinomen um 19,2% bedeutet. Diese Zahlen decken sich mit Ergebnissen einer englischen Studie. Dort konnte bei Intervallkarzinom-Patientinnen ebenfalls ein deutlich höherer Anteil mit Lymphknotenbefall von 43% nachgewiesen werden (Porter et al., 2007).

4.11 HER-2-neu-Wert der Intervallkarzinome

Im Allgemeinen ist der Rezeptor Her-2-neu auf der Oberfläche der Tumorzelle bei invasiven Mamma-Karzinomen in etwa 20% der Fälle stark überexprimiert (Carney et. al., 2003).

Für das Kollektiv der Screening-Karzinome ist der Wert nicht evaluierbar. Es wird von einem ähnlichen Prozentsatz ausgegangen. Bei den evaluierten Intervallkarzinomen war dagegen in nur 10% der Fälle der Her-2-neu-Rezeptor positiv.

Eine italienische Studie konnte bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren zeigen, dass sich Screening-Karzinome und Intervallkarzinome in ihren mikrobiologischen Charakteristika wie Her-2-neu signifikant unterscheiden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Her-2-neu positive Karzinome doppelt so häufig bei Intervallkarzinomen auftraten und folglich das aggressivere Verhalten der Intervallkarzinome darauf zurückzuführen ist (Musolino et al., 2012).

In dem hier untersuchten Kollektiv konnten diese Resultate nicht bestätigt werden. Für das Kollektiv der Screening-Karzinome sind die entsprechenden immunhistologischen Ergebnisse nicht evaluierbar.

4.12 Er-Pr-Her2-Rezeptorstatus der Intervallkarzinome

Für die gezielte adjuvante Therapie ist die genau Kenntnis der biologischen Eigenschaften des Tumors elementar. Dabei wird das Tumorgewebe immunhistologisch daraufhin untersucht, ob Tumorzellen Rezeptoren für die Sexualhormone Östrogen (ER) und Progesteron (PR) aufweisen oder Her-2-neu-Bindungsstellen vermehrt vorhanden sind. Bei vermehrter Anzahl von Hormonrezeptoren auf den Tumorzellen wird das Tumorwachstum durch Östrogen angeregt. Durchschnittlich liegt bei 70 von 100 Mamma-Karzinom-Patientinnen ein Hormonrezeptor-positiver Tumor vor. Bei diesen Patientinnen ist eine Hormontherapie indiziert, die gezielt die Wirkung von Östrogen blockiert beziehungsweise ihre Bildung im Körper verhindert. Bei den hier untersuchten Intervallkarzinomen waren 90% hormonrezeptorpositiv, 10% der Intervall-

karzinome waren triple negativ. Eine amerikanische Studie konnte zeigen, dass Intervallkarzinome mit 21% im Vergleich zu Screening-Karzinomen mit 12% deutlich häufiger triple negativ waren (Lowery et al., 2011). Weitere Studien belegen, dass triple negative Tumore im Gegensatz zu Her-2-neu positiven als auch Her-2-neu negativen Mamma-Karzinomen mit besonderen Risikofaktoren und schlechterem Outcome assoziiert sind (Lin et al., 2012).

Für das hier untersuchte Kollektiv können, aufgrund der niedrigen Anzahl diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

4.13 Befundorientiertes Review ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie im Vergleich zu Befundorientiertes Review mit Kenntnis des Befundes

Bei der vorläufigen Klassifikation der Intervallkarzinome durch die PVÄ ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie wurden 63% der Intervallkarzinome als „echte Intervallkarzinome“ klassifiziert und 37% als „Intervallkarzinome mit minimalen Anzeichen“ (8% spezifische Anzeichen, 29% unspezifisch Anzeichen).

Beim befundorientiertem Review der PVÄ mit Kenntnis der diagnostischen Mammographie wurden hingegen 70% der Intervallkarzinome als „echte Intervallkarzinome“ eingeschätzt, von denen 27% mammographisch okkult waren. Weitere 30% der Intervallkarzinome wurden als „Intervallkarzinome mit minimalen Anzeichen“ klassifiziert (12% spezifische Anzeichen, 18% unspezifische Anzeichen). Falsch-negative Intervallkarzinome (missed cancer) lagen in keinem Fall vor.

So nimmt die Anzahl der „echten Intervallkarzinome“ nach Kenntnis der diagnostischen Mammographie um 7% zu, die Anzahl der Intervallkarzinome mit „spezifischen Anzeichen“ nimmt um 4% zu, gleichzeitig die Anzahl der mit „unspezifischen Anzeichen“ um 11% ab.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit einer in Niedersachsen durchgeführten Pilotstudie (n=65 Intervallkarzinome) zur Evaluation der Intervallkarzinome (Urbschat et. al., 2012), so bestätigt sie die Ergebnisse der hier untersuchten Intervallkarzinome. Dort gab es im Review der Screening-Mammographien

ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographien in 63% ein „echtes Intervallkarzinom“ und in 19% der Fälle ein Intervallkarzinom mit „minimalen Anzeichen“. Zusätzlich wurden dort in 17% der Fälle falsch-negative Intervallkarzinome beobachtet. Mit Wissen der diagnostischen Mammographie stieg die Anzahl der „echten Intervallkarzinome“ hingegen auf 71% und die Anzahl der Intervallkarzinome mit „minimalen Anzeichen“ nahm um 7% ab. Die Anzahl der „missed cancer“ blieb bei der durchgeführten Pilotstudie bei 17% unverändert und unterscheidet sich hier deutlich von den in dieser Arbeit untersuchten Ergebnissen der Screening-Region Neckar Alb.

Die Kenntnis der diagnostischen Mammographie kann somit zu einer Zunahme der „echten Intervallkarzinome“ bei der definitiven Klassifikation der Intervallkarzinome führen, ebenso zu einer Zunahme der „Intervallkarzinomen mit minimalen Anzeichen“.

Die Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit eines Review der Intervallkarzinome und den Einfluss der diagnostischen Mammographie, auf den Reviewprozess. Dabei hat die Methode des durchgeführten Reviews einen Einfluss auf die Bewertung der Intervallkarzinom-Untergruppen wie etwa die Anzahl der „missed cancer“. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass im Review mit Kenntnis der diagnostischen Mammographie (informed Review) eine höhere Anzahl von „missed cancer“ aufgezeigt werden als im Review ohne Kenntnis der diagnostischen Mammographie mit einem gemischten Pool aus Mammographien von Frauen mit Intervallkarzinomen, Screening-Karzinomen und unauffälligen Screening-Mammographien (mixed blind Review) (Hofvind et al., 2005; de Rijke et al., 2000; Fracheboud et al., 1999; Moberg et al., 1999). Zurückzuführen sind diese Ergebnisse auf die Kenntnis der exakten Lokalisation des Tumors.

Ohne eine routinemäßige Klassifikation aller Intervallkarzinome möglichst mit Einbeziehung der diagnostischen Mammographie kann keine genaue Angabe über die Häufigkeit falsch negativer Karzinome gemacht werden. In einer Studie aus Großbritannien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der „missed cancer“ je nach Review stark variieren können. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl dieser „missed cancer“ beim reinen Review der Intervallkarzinome

im Vergleich zum Mixed Review, bei dem auch unauffällige Screening-Mammographien untergemischt wurden um 10% anstieg (Duncan et al., 1995). Eine weitere Studie aus Norwegen kam zu dem Ergebnis, dass 30% der Intervallkarzinome „missed cancer“ waren (Hoff et al., 2011). Bei dieser Studie wurden im Gegensatz zu dem hier untersuchten Kollektiv keine digitalen Mammographien ausgewertet. In einer weiteren norwegischen Studie konnte jedoch keine signifikante Senkung der „missed cancer“ durch digitale Mammographien beobachtet werden (Hoff et al., 2012). Die unterschiedlichen oben genannten Studienergebnisse belegen die Wichtigkeit einer Standardisierung und Optimierung des Reviewprozesses von Intervallkarzinomen.

Die Ursachen und teils hohen Zahlen von „missed cancer“ müssen durch Studien weiter untersucht werden. Durch die europäischen Leitlinien wird bereits gefordert, dass die Anzahl der „missed cancer“ nicht mehr als 20% der Intervallkarzinome ausmachen darf (Perry et al., 2006). Die Durchführung von systematischen Reviews können durch den gesteigerten Lernprozess zu einer Senkung der „missed cancer“ führen (Hoff et al., 2011). Im Gegensatz zu Skandinavien besteht in Deutschland jedoch nur mit dem Einverständnis des Patienten, Zugang zur diagnostischen Aktenlage und den Mammographien, was die vollständige Evaluierung der Intervallkarzinome für das Screening-Programm erschwert.

Aus den oben geschilderten Gründen ist für die Qualitätssicherung die Anzahl der Intervallkarzinome entscheidend. Diese lässt sich über den Abgleich mit einem Krebsregister standardisiert erheben. Für die Lernkurve ist die Analyse der Intervallkarzinome wichtig. Dabei hilft die Klassifizierung, wenn sie für die Bewertung der Qualität nicht ausreichend objektiv ist.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Intervallkarzinomen lag in 0% der Fälle ein „falsch negatives Karzinom“ vor. Dies spricht ferner für die hohe Qualität der Befundungen, ist jedoch sicherlich auch auf die geringe Anzahl zurückzuführen.

4.14 Art der mammographisch sichtbaren Läsionen bei der retrospektiven Analyse der Screening-Mammographie der Intervallkarzinome durch den PVA (n=49)

Von den 49 Intervallkarzinomen zeigte sich bei 33 in der Screening-Mammographie ein Herd, was mit Abstand die häufigste retrospektiv sichtbare Läsion war. In vier Fällen war sowohl ein Herd als auch Mikrokalk, in weiteren zwei Fällen waren ein Herd und eine Architekturstörung retrospektiv zu erkennen. Jeweils in einem Intervallkarzinom-Fall konnte in der Screening-Mammographie ein Herd, eine Asymmetrie oder Mikrokalk diagnostiziert werden. Nur bei sieben der Intervallkarzinome war in der Screening-Mammographie retrospektiv keine mammographisch auffällige Läsion sichtbar. Diese Ergebnisse zeigen die Vielzahl der möglichen spezifischen beziehungsweise unspezifischen mammographisch sichtbaren Läsionen als auch die Kombinationsmöglichkeiten der selbigen Anzeichen und somit die Schwierigkeit der Interpretation. Eine in den Niederlanden durchgeführte Studien konnten zeigen, dass von erfahrenen befundenden Radiologen vor allem Mikrokalk eher erkannt wird (Duijm et al., 2007) und dass je nach Typ des durchgeführten Befundungssystem die Anzahl der Intervallkarzinome deutlich schwankt. In dieser niederländischen Studie zeigte sich die höchste Anzahl von Intervallkarzinomen, wenn Screening-Mammographien nur von einem Radiologen („single-reading“) befundet wurden. Besonders hohe Sensitivität als auch Spezifität konnte bei der Doppelbefundung („double-reading“) mit zusätzlichen Konsensus gezeigt werden (Duijm et al., 2008). Dieses Verfahren wird auch im deutschen Mammographie-Screening Programm angewendet. Vor allem Mikrokalk stellt eine Herausforderung in der Interpretation der Screening-Mammographie dar (Hoff et al., 2011). Dabei ist Mikrokalk vor allem in der ersten Runde quantitativ bedeutsam, in den Folgerunden jedoch quantitativ gering. Ein systematischer Review aller aufgetretenen Intervallkarzinome mit Kenntnis der diagnostischen Mammographie kann sowohl für das gesamte Befundungsteam zur Verbesserung der Interpretation als auch zur Steigerung der Befundungsqualität beitragen (Hofvind et al., 2005).

4.15 Ausblick

Intervallkarzinome sind in einem Mammographie-Screening Programm unvermeidbar. In dieser Studie traten Intervallkarzinome in der Häufigkeit entsprechend der Qualitätsvorgaben des deutschen Mammographie-Screening-Programms auf. Sie traten dabei vermehrt in dichten Mammæ auf.

Ob sich die Qualität des deutschen Mammographie-Screening-Programms, welches sich an den europäischen Leitlinien orientiert, durch eine ergänzende Mamma-Sonographie bei Frauen mit einer dichten Mammæ optimieren lässt und sich somit die Intervallkarzinomrate senken ließe, muss erst noch überprüft werden. Die aktualisierte S-3 Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland empfiehlt bei Klientinnen, die in der Mammographie die Dichtekategorie ACR III oder ACR IV aufweisen, eine ergänzende Mamma-Sonographie durchzuführen (Albert et al., 2008). Prospektive Studien, die einen Benefit durch die ergänzende Mamma-Sonographie in Screening Kollektiven, wie das Deutsche Mammographie-Screening-Programm belegen, existieren zurzeit nicht (Krainick-Strobel et al., 2010). Die digitale Mammographie zeigt zwar eine Verbesserung der Beurteilbarkeit bei dichten Mammæ (Pisano et al., 2008), die hohe Parenchymdichte bleibt indessen ungeachtet ein Risikofaktor in allen Brustkrebsfrüherkennungsprogrammen. Eine signifikante Senkung der „missed cancer“ durch die digitale Mammographie konnte bisher nicht erreicht werden (Hoff et al., 2012).

Die mammographisch dichte Brust stellt hohe Anforderungen an den Befunder. Es gibt keine validierten Grenzwerte, ab welcher Dichte von einer reduziert beurteilbaren Brust gesprochen werden kann (Krainick-Strobel et al., 2010).

Bei den Intervallkarzinomen sind erhöhte Parenchymdichten (ACR III / ACR IV) überproportional vertreten (Mandelson et al., 2000; Porter et al., 2006; Krainick-Strobel et al., 2010).

Eine Studie aus Colorado konnte zeigen, dass die Häufigkeit von Intervallkarzinomen mit dem Alter, der Brustdichte, der Hormoneinnahme oder familiärer Vorbelastung zunimmt (Lowery et al., 2011). Eine individuelle Risikoanalyse im Rahmen der gynäkologischen Betreuung zur Indikation für eine Mammasonographie wäre ein möglicher Baustein im Screening-

Programm. Dies ist durch die zusätzliche Mitteilung der Brustdicke im Rahmen der Befundübermittlung an den behandelnden Gynäkologen möglich, sollte jedoch keineswegs zu einer Verunsicherung der Frauen im Hinblick auf das Ergebnis der Screening-Mammographie-Untersuchung führen.

Bei Auftreten eines solchen Intervallkarzinoms ist die Klärung sowie die gemeinsame Besprechung der Bilder mit der Patientin empfehlenswert.

Intervallkarzinome im Screening sind ein sensibles Thema, da die betroffenen Frauen nach einem negativen Screening-Ergebnis ein Gefühl von Sicherheit entwickeln, karzinomfrei zu sein. Bei Auftreten eines Intervallkarzinoms besteht die Gefahr, dass die betroffene Patientin von einem übersehenen Karzinom ausgeht. Daher ist die ausführliche Aufklärung der am Screening teilnehmenden Frauen, als auch ein offener Umgang mit der Unvermeidbarkeit von Intervallkarzinomen wichtig, um das langfristige Vertrauen in das Screening zu gewährleisten.

Ob die Tomosynthese (3D-Mammographie) als Screening-Mammographie oder im Rahmen der Abklärungsdiagnostik zukünftig eine Rolle im Mammographie-Screening erlangen wird, ist noch nicht endgültig geklärt. Erste Studien zeigen bei der Tomosynthese der Brust („breast tomosynthesis“ (BT)) eine erhöhte Sensitivität im Vergleich zur digitalen Mammographie (Svahn et al., 2012; Michell et al., 2012). Es gibt Hinweise darauf, dass sich mit ihr die Sensitivität bei gleicher Spezifität erhöhen lässt. Weitere Studien sind notwendig, um auf Basis deren Ergebnisse entsprechende Empfehlungen ableiten zu können. Frauen mit familiärer Belastung beziehungsweise mit einem Lebenszeit Brustkrebsrisiko >30%, so genannte Hochrisiko-Gruppen, sollten neben dem Screening-Programm zu einer individuellen risikoadaptierten intensivierten Früherkennung angehalten werden (Schmutzler, 2010; Schmutzler et al., 2006).

5 Schlussfolgerung

Intervallkarzinome sind in einem Mammographie-Screening-Programm unvermeidbar und eignen sich als frühe Qualitätsindikatoren im Mammographie-Screening. In dieser hier beschriebenen Studie traten

Intervallkarzinome im Rahmen entsprechend der Qualitätsvorgaben des deutschen Mammographie-Screening-Programms auf, dabei wurden ebenfalls die europäischen Leitlinien eingehalten.

Intervallkarzinome kommen gehäuft bei Frauen mit dichtem Drüsenparenchym und somit mammographisch schwer zu beurteilenden Aufnahmen vor.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit und den Einfluss der diagnostischen Mammographie für den Review-Prozess der Intervallkarzinome. Die spezifischen Informationen basierend auf diagnostischen Mammographien ermöglichen eine genauere Klassifizierung der Intervallkarzinome mit „minimalen Anzeichen“.

Ohne eine definitive Klassifizierung der Intervallkarzinome können keine vergleichbaren Ergebnisse der Intervallkarzinomrate und der Häufigkeit von „missed cancers“ erhoben werden.

Mit einem funktionierenden Krebsregister kann die Anzahl der Intervallkarzinome besser evaluiert werden.

Das Vertrauen in das Mammographie-Screening-Programm muss weiter gestärkt werden. Ein offener Umgang mit Intervallkarzinomen und deren Unvermeidbarkeit muss weiter gefördert werden. Auch in Zukunft muss insbesondere die Aufklärung der Klientinnen darüber erfolgen, dass sich ein Karzinom zwischen zwei Screening-Runden entwickeln beziehungsweise sichtbar werden kann und somit erst detektierbar wird.

Die Fortführung der Evaluation der Intervallkarzinome über weitere Screening-Runden ist erstrebenswert, um diese frühen Ergebnisse mit neuen Ergebnissen vergleichen zu können, da sich durch eine höhere Fallzahl genauere Ergebnisse ableiten lassen, was wiederum die Qualität verbessert.

Sinnvoll wäre der Vergleich der Intervallkarzinome aus dem ersten Intervall mit den Karzinomen aus der zweiten Runde, um einen Bias zu langsam wachsenden Karzinomen zu verhindern. Ziel aller Bemühungen muss es sein, die Anzahl der „missed cancer“ bei den Intervallkarzinomen möglichst gering zu halten.

6 Zusammenfassung

6.1 Fragestellung

Intervallkarzinome sind Karzinome, die zwischen zwei Screening-Untersuchungen auftreten und auf der Vor-Mammographie entweder gar nicht sichtbar waren (no signs), retrospektiv mammographisch geringe Anzeichen aufwiesen (minimal signs) oder fälschlich als negativ befundet wurden (missed cancer).

Die aufgetretenen Intervallkarzinome der ersten Screening-Runde aus dem Mammographie-Screening-Programm der Region Neckar-Alb wurden auf ihre Charakteristika untersucht und mit den im Screening entdeckten Karzinomen verglichen. Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob eine differierende Parenchymdichte zwischen der Intervallkarzinomgruppe und der Screening-Karzinomgruppe existiert. Es wurde geprüft, ob die europäischen Leitlinien eingehalten wurden und ob Intervallkarzinome als Qualitätsparameter zur Bewertung der Leistungsfähigkeit einer Screening-Einheit aussagekräftig sind. Abschließend wurden die Ergebnisse des Reviewprozesses der Intervallkarzinome evaluiert.

6.2 Patientinnen, Material und Methode

Grundlage für diese Arbeit stellen die 70102 durchgeführten Mammographie-Untersuchungen, die 560 Screening-Karzinome, sowie die 49 Intervallkarzinome dar, die vom 23.01.2008 bis zum 23.01.2011 und bis zum Datenstand vom 01.03.2011 ermittelt wurden.

6.3 Ergebnisse

Im Vergleich zu den Screening-Karzinomen gab bei den Intervallkarzinomen deutlich mehr invasive Karzinome, die Intervallkarzinome waren signifikant häufiger schlecht differenziert (G3). Bei den Intervallkarzinom-Patientinnen

waren häufiger die axillären Lymphknoten befallen als bei den Screening-Karzinom-Patientinnen. Die Intervallkarzinome traten im Vergleich zu den Screening-Karzinomen häufiger in der mammographisch dichten Brust (ACR III / ACR IV) auf. Beim befundorientiertem Review mit Kenntnis des Befundes lag in 70% der Fälle ein echtes Intervallkarzinom vor, von denen 27% radiologisch okkult waren, bei 30% konnten retrospektiv minimale Anzeichen beobachtet werden, in keinem Fall gab es einen „missed cancer“.

6.4 Diskussion

In der Screening-Mammographie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der ACR-Dichte und Intervallkarzinomrate nachgewiesen. Bei den Dichtegruppen ACR III / ACR IV traten Intervallkarzinomen deutlich häufiger auf. Die Intervallkarzinome wiesen im Vergleich zu den Screening-Karzinomen ein signifikant höheres Grading auf. Beim abschließend untersuchten Review durch die PVÄ Dr. Majer und Prof. Dr. Krainick-Strobel trat bei der Einteilung der Intervallkarzinome kein „missed cancer“ auf, was für die hohe Qualität der Befundungen spricht.

6.5 Schlussfolgerung

Intervallkarzinome sind unvermeidbar. In der vorliegenden Studie traten Intervallkarzinome entsprechend der Qualitätsvorgaben des deutschen Mammographie-Screening-Programms auf. Intervallkarzinome traten vermehrt in den dichten Mammæ auf. Ein systematischer Review aller Mammographien der aufgetretenen Intervallkarzinome kann zur Verbesserung der Befundqualität beitragen. Ein offener Umgang mit Intervallkarzinomen im Screening-Programm und die Aufklärung der Klientinnen darüber, dass sich ein Karzinom auch innerhalb von zwei Jahren entwickeln kann, sind für das Vertrauen der teilnehmenden Frauen elementar. Die Tomosynthese als auch die individuelle gynäkologische Risikoauslese können zukünftig eine wichtige Rolle im Screening-Programm spielen.

7 Literaturverzeichnis

Albert US and Naß-Griegoleit I (2008), Gesundheitsverhalten: Stellenwert der Brust-Selbstuntersuchung. 68-71, Albert US (Hrsg.) Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 2003, W. Zuckerschwerdt Verlag, München.

Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, McDonald C, Muir BB, Prescott RJ, Shepherd SM (1994) The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer*. 70: 542-548.

American College of Radiology (2003) The ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®). Bi-RADS® 4th Edition: 1-5.

Andersson I (2002) Comment on "The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR Randomised Trial". *Eur J Cancer* 38: 1427-1428.

Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfússon B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *British Medical Journal* 297: 943-948.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010), Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. „Der GEKID Atlas“ Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland. www.gekid.de.

Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Dittmer C, Wedel B, Mebes I, Diedrich K, Fischer D (2012) Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 286: 489-493.

Batzler U, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Bertz J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U, (2008) Krebs in Deutschland 2003/2004. Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage. 54-57, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Berlin.

Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M; EUROCARE Working group (2007) Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol*. 8: 773-783.

Bjurstam N, Bjoerneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säve-Söderbergh J (1997) The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80: 2091-2099.

Bloom HJ and Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer; A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 11: 359-377.

Kassenärztliche Bundesvereinigung, Bundesmantelvertrag für Ärzte und Ersatzkassen (2012) Anlage 9.2: Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening. (Anlage 9.2 ,BMV-Ä/EKV Stand: 27.03.2012) 1-84.

Sehouli J (2008) Mammakarzinome 433-434, Bühling, KJ (Hrsg.); Friedmann W (Hrsg.), Intensivkurs: Gynäkologie und Geburtshilfe Elsevier Verlag, München.

Bundesausschuss (2011) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen, Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL, zuletzt geändert am 16.12.2010, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011 Nr.34: S.864, in Kraft getreten am 3.3.2011.

Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitze K, Ali S, Price CP (2003) Potential Clinical Utility of Serum HER-2/neu Oncoprotein Concentrations in Patients with Breast Cancer. *Clin Chem* 49: 1579-1598.

Charter C, Allen C, Henson DE (1989) Relation of Tumor Size, Lymph Node Status and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. *Cancer* 63:181-187.

Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, Bani C, Sardo P, Remida G, Galligioni E, Ciatto S (2008) Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 44: 539-544.

Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, Remida G, Gasparotti C, Galligioni E, Ciatto S (2011) Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1 year follow-up. *Eur J Cancer* 47: 1021-1026.

Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Galimberti V, Torrì R, Cardillo A, Goldhirsch A, Viale G (2005) Size of Breast Cancer Metastases in Axillary Lymph Nodes: Clinical Relevance of Minimal Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol* 23:1379-1389.

Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F (2003) Eurocare working EUROcare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century, *Annals of Oncology* 14:128-149.

Commission on Chronic Illness (1957), *Chronic illness in the United States: Volume I. Prevention of chronic illness*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 45.

Deutsches Krebsforschungszentrum – Krebsinformationsdienst (2011) Mammographie zur Abklärung von Symptomen, letzte Aktualisierung 25.08.2011 abrufbar unter: <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/untersuchung/mammographie-abklaerung.php>, [Stand: 28.11.2012].

De Nunzio, MC, Evans AJ, Pinder SE, Davidson I, Wilson, ARM, Yeoman LJ, Elston CW, Ellis IO (1997) Correlation between the mammographic features of screen detected invasive breast cancer and pathological prognostic factors. *The Breast* 6: 146–149.

de Rijke JM, Schouten LJ, Schreutelkamp JL, Jochem I, Verbeek AL (2000) A blind review and an informed review of interval breast cancer cases in the Limburg screening programme, the Netherlands. *J Med Screen* 7: 19-23.

Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, de Koning HJ (2007) Additional double reading of screening mammograms by radiologic technologists: impact on screening performance parameters. *J Natl Cancer Inst* 99: 1162-1170.

Duijm LE, Groenewoud JH, Fracheboud J, van Ineveld BM, Roumen RM, de Koning HJ, Introduction of additional double reading of mammograms by radiographers: effects on a biennial screening programme outcome. *Eur J Cancer* 44: 1223-1228.

Duncan AA, Wallis MG (1995) Classifying interval cancers. *Clin Radiol* 50: 774-777.

Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A, Geithövel F (2006) Gutartige und bösartige Erkrankungen 617-730, Feige A (Hrsg), Rempen A (Hrsg), Würfel W (Hrsg), Jawny J (Hrsg), Rohde A (Hrsg), *Frauenheilkunde, Urban und Schwarzenberg Verlag, München*.

Fletcher SW, O'Malley MS, Bunce LA (1985) Physicians' abilities to detect lumps in silicone breast models. *JAMA*. 253: 2224-2228.

Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PMM, Boer R, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, van Ineveld BM, Broeders MJM, de Bruyn AE, van der Maas PJ (1999) Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer* 81: 912-917.

Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE (1997) Follow up after 11 years-update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat.* 45: 263-270.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2009) Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen, in der Fassung vom 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a, in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, abrufbar unter <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/>, [Stand: 2010].

Gøtzsche PC, Nielsen M (2009) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD001877.

Hoff SR, Samset JH, Abrahamsen AL, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S (2011) Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program. *Acad Radiol* 18: 454-460.

Hoff SR, Abrahamsen AL, Samset JH, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S (2012) Breast Cancer: Missed Interval and Screening-detected Cancer at Full-Field Digital Mammography and Screen-Film Mammography- Results from Retrospective Review. *Radiology.*; 264: 378-386.

Hofvind S, Geller B, Skaane P (2008) Mammographic features and histopathological findings of interval breast cancers. *Acta Radiol.* 49: 975-981.

Hofvind S, Skaane P, Vitak B, Wang H, Thoresen S, Eriksen L, Bjørndal H, Braaten A, Bjurstam N (2005) Influence of Review Design on Percentages of Missed Interval Breast Cancers: Retrospective Study of Interval Cancers in a Population-based Screening Program. *Radiology*, 237: 437-443.

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, (2012), *Krebs in Deutschland 2007/2008*, 8.Ausgabe: 64-67 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.) (Hrsg), Berlin.

Kalager M, Haldorsen T, Bretthauer M, Hoff G, Thoresen SO, Adami HO (2009) Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.*11: R44.

Kaplan SS (2001) Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 221: 641-649.

King TA, Carter KM, Bolton JS, Fuhrman GM (2000) A simple approach to nipple discharge. *Am Surg* 66: 960-965.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2012) Evaluationsbericht 2008-2009, Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Juni 2012.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Deutsches Krebsforschungszentrum – Krebsinformationsdienst (2009) Mammographie-Screening, Früherkennung von Brustkrebs. Was Sie darüber wissen sollten. 2. Auflage : 13-16.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2009) Evaluationsbericht 2005-2007, Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Homepage : www.mammo-programm.de/screening-programm/screening.php.

Krainick-Strobel U, Majer M, Heinemann A, Wallwiener D, Wietek B (2010) Mammographie Screening: Ist die Dichte des Drüsenparenchyms die Achillesferse? Geburtshilfe Frauenheilkunde 70, 752-754.

Kraywinkel K. (2007) Überlebenszeitanalysen in Epidemiologischen Krebsregistern, Bremer Krebskongress 22.11.2007.

Kwong S (2004) Laterality, Detailed Site, and Histology of Female Breast Cancer, California, 1988-1999, 89-104, California Department of Health Services (Hrsg.), Breast Cancer in California, 2003, California Department of Health Services, Sacramento.

Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA (2000) Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. Clin Radiol 55: 40-44.

Laver RC, Reed MW, Harrison BJ, Newton PD (1999) The management of women with breast symptoms referred to secondary care clinics in Sheffield: implications for improving local services. Ann R Coll Surg Engl, 81: 242-247.

Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Berg BV, D'Hoore W, Maldague B (2003) Mammography and Subsequent Whole-Breast Sonography of Nonpalpable Breast Cancers: The Importance of Radiologic Breast Density. AJR 180:1675-1679.

Leis HP (1989) Management of nipple discharge. World J Surg 13: 736-742.

Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC (2012) Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer, 2012 Apr 27. doi: 10.1002/cncr.27581, [Epub ahead of print].

Lowery JT, Byers T, Kittelson J, Hokanson JE, Mouchawar J, Lewin J, Merrick D, Hines L, Singh M (2011) Differential expression of prognostic biomarkers between interval and screen-detected breast cancers: does age or family history matter? Breast Cancer Res Treat 129: 211-219.

Lowery JT, Byers T, Hokanson JE, Kittelson J, Lewin J, Risendal B, Singh M, Mouchawar J (2011) Complementary approaches to assessing risk factors for interval breast cancer. Cancer Causes Control 22: 21-31.

Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E (2000) Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *J Natl Cancer Inst* 92: 1081-1087.

Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, Douiri A, Wilson R, Whelehan P (2012) A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol* 67: 976-981.

Moberg K, Grundström H, Törnberg S, Lundquist H, Svane G, Harervall E, Muren C (1999) Two models for radiological reviewing of interval cancers. *J Med Screen* 6: 35-39.

Morabia A and Zhang F (2004) History of medicine- History of medical screening: from concepts to action. *Postgrad Med J* 80: 463-469.

Morrison AS, Brisson J, Khalid N (1988) Breast cancer incidence and mortality in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst.* 80: 1540-1547.

Moss SM (1999) 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 353: 1909-1914.

Musolino A, Michiara M, Boggiani D, Zatelli M, Palleschi D, Bella MA, Sqargi P, Di Blasio B, Ardizzoni A, (2012) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status and Interval Breast Cancer in a Population-Based Cancer Registry Study. *J Clin Oncol* 30: 2362-2368.

Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US (2009) 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: 1-9.

Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359: 909-919.

Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P, (2005) Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108.

Perry N, (2001) Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *European Journal of cancer* 37: 159-172.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4. Auflage 1-408, Perry N (Hrsg), Bröders M (Hrsg), Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg.

Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, Hanna LA, Conant EF, Fajardo LL, Bassett LW, D'Orsi CJ, Jong RA, Rebner M, Tosteson AN, Gatsonis CA; DMIST Investigators Group (2008) Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 246: 376-383.

Porter GJR, Evans AJ, Cornford EJ, Burell HC, James JJ, Lee AHS, Chakrabarti J, (2007) Influence of Mammographic Parenchymal Pattern in Screening and Interval Invasive Breast Cancer on Pathologic Features, Mammographic Features and Patient Survival. *AJR* 188: 676-683.

Riede UN, Wittekind C, (2004) Epidermodermales System, 977-978, Riede UN (Hrsg.), Schaefer HE (Hrsg.), Werner M (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart.

Robert-Koch-Institut (2008) Krebs in Deutschland 2003/2004 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (Hrsg.) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 6. Ausgabe, Berlin.

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

Robert-Koch-Institut (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (Hrsg.) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 8. Ausgabe, Berlin.

Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCORE Working Group (2009) EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 45: 931-991.

Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P, Wardelmann E, Lehnert M, Coburger S, Wappenschmidt B (2006) Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 15: 483-489.

Schmutzler RK für das Deutsche Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2010) Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom, Häufigkeit, Beratung und Betreuung betroffener Familien; *Forum* 25: 31-33.

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Lang N, Bautz W (2001) Mammography/stereotactically controlled vacuum excisional biopsy. Interventional methods in breast diagnosis. *Radiologe* 41: 379-384.

Shapiro S (1997) Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monographs 22: 27-30.

Sickles EA (1982) Mammographic detectability of breast microcalcifications. Am J Roentgenol 139: 913-918.

Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA (2008) Primary tumor location impacts breast cancer survival. Am J Surg 195: 641-644.

Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, Andersson I (2012) Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. Br J Radiol 85: 1074-1082.

Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grönroft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the breast cancer screening working group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet 1: 829–832.

Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Sèradour B, Paci E, Guldenfels C, Azavedo E, Frigerio A, Rodrigues V, Ponti A (2010) A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. Eur J Cancer Prev 19: 87-93.

Urbschat I, Hecht G, Kieschke J (2012) Review of screening mammograms from interval cancers – First results of the pilot study of mammography screening in Lower Saxony. Postervortrag. 30. Deutscher Krebskongress 22.–25.02.2012, Berlin, www.krebsregister-niedersachsen.de.

Vacek PM and Geller BM (2004) A Prospective Study of Breast Cancer Risk Using Routine Mammographic Breast Density Measurements. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13: 715-722.

van Veen WA and Knottnerus JA (2002) The evidence to support mammography screening. Neth J Med. 60: 200-206.

Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M (2009) Survival for cancer patients in Europe. Ann Ist Super Sanita 45: 315-324.

Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, Tavilla A, Santaquilani M, Sant M; EURO CARE Working Group. (2009) Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. Eur J Cancer 45: 1042-1066.

Vizcaíno I, Salas D, Vilar JS, Ruiz-Perales F, Herranz C, Ibáñez J. (1998) Breast cancer screening: first round in the population-based program in Valencia, Spain. Collaborative Group of Readers of the Breast Cancer Screening Program of the Valencia Community. Radiology. 206: 253-260.

Wang H, Kåresen R, Hervik A, Thoresen SO (2001) Mammography screening in Norway: results from the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modeled nationwide screening. *Cancer Causes Control*. 12: 39-45.

Weyerstahl T, Genz T, (2007) Erkrankungen der Mamma, 373-374 Stauber M (Hrsg), Weyerstahl T (Hrsg), *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Thieme Verlag, Stuttgart.

Wittekind C und Tannapfel A (2006) Prinzipien der Pathologie in der Onkologie: 351-382, Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): *Kompodium Internistische Onkologie*, Springer Verlag, Heidelberg.

8 Danksagung

Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Wallwiener:

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Wallwiener dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Frau Prof. Dr. med. Ute Krainick-Strobel:

Von Herzen danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Ute Krainick-Strobel für die Bereitstellung des Themas als auch für die ausgezeichnete Betreuung trotz der meist räumlichen Distanz bedingt durch meine Arbeitsstelle in München. Durch ihre menschlichen Art und ihr großes Engagement habe ich mich immer sehr gut betreut gefühlt. Die kritischen, aber auch motivierenden Anmerkungen und Anregungen, als auch die gute Erreichbarkeit und die Bereitschaft meine Fragen zu besprechen, haben mich immer angespornt und unterstützt diese Arbeit zu einem erfolgreichen Ende zu bringen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Martin Majer und dem sympathischen Team der Gemeinschaftspraxis für Brustdiagnostik. Ein extra Dankeschön an Frau Biesold, für die Unterstützung und Bereitstellung von Unterlagen und die Terminkoordination mit Frau Prof. Dr. med. Krainick-Strobel. Herrn Heinemann danke ich sehr für die Hilfe bei der korrekten Aufbereitung der Daten und für die vielen hilfreichen Diskussionen zur statistischen Auswertung.

Einen Dank auch an Herrn Dr. med. Hans Junkermann für die kritische Analyse des Manuskripts und für die Verbesserungsvorschläge.

Für das Verständnis und die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit danke ich insbesondere meiner Mutter. Meinem Freund Christoph danke ich für die Geduld und das Schaffen von Freiräumen, die mich sehr entlastet haben, um mich auf das Verfassen der Dissertation zu konzentrieren.

Einen großen Dank auch an Martina und Marc, die mich immer wieder motiviert haben. Für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich sehr bei Kathrin und Irina.

