

Langfristige Inzidenz- und Mortalitätstrends für Brustkrebs in Deutschland

Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany



Autoren

Joachim Hübner¹, Alexander Katalinic^{1,2}, Annika Waldmann^{1,3}, Klaus Kraywinkel⁴

Institute

- 1 Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität zu Lübeck, Lübeck
- 2 Institut für Krebsepidemiologie, Universität zu Lübeck, Lübeck
- 3 Hamburgisches Krebsregister, Hamburg
- 4 Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut, Berlin

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Epidemiologie, Inzidenz, Mortalität, Deutschland

Key words

breast cancer, epidemiology, incidence, mortality, Germany

eingereicht 7. 1. 2020

revidiert 15. 4. 2020

akzeptiert 17. 4. 2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1160-5569>

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 611–618 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. jur. Dr. med. Joachim Hübner
Universität zu Lübeck, Institut für Sozialmedizin
und Epidemiologie
Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck
joachim.huebner@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Änderungen bei den Risikofaktoren und das 2005 eingeführte Mammografie-Screening bedingen eine hohe Dynamik der brustkrebsassoziierten Krankheitslast in Deutschland. Ziel der Studie ist die Untersuchung langfristiger krankheitsbezogener Inzidenz- und Mortalitätstrends bei Frauen in Ost- und Westdeutschland seit der Wiedervereinigung.

Methoden Gesamt- und stadienspezifische Inzidenzraten wurden basierend auf den Daten ausgewählter Krebsregister

untersucht. Daten mit hinreichender Vollständigkeit seit 1995 standen für 4 ostdeutsche und 3 westdeutsche Regionen zur Verfügung. Werte für Gesamtdeutschland wurden populationsgewichtet aus den Raten für Ost- und Westdeutschland errechnet. Besonders betrachtet wurden 3 Altersgruppen: Frauen mit Anspruch auf das Mammografie-Screening (50–69 Jahre), jüngere Frauen (30–49 Jahre) und ältere Frauen (70+ Jahre). Alle Raten wurden altersstandardisiert. Entsprechend wurden Mortalitätsraten aus der amtlichen Todesursachenstatistik seit 1990 aufbereitet.

Ergebnisse Im Beobachtungszeitraum kam es zu einem Inzidenzanstieg, der durch die vermehrte Diagnose früher Stadien in der Screening-Altersgruppe geprägt ist. In dieser Gruppe stieg die Gesamtinzidenz unter Einschluss der nicht-invasiven Brustkrebsfälle von 2005 bis 2016 um 14,5%. Frühe Stadien (UICC 0 und I) nahmen um 48,1% zu, während Spätstadien (UICC III und IV) um 31,6% zurückgingen. In den anderen Altersgruppen kam es zu qualitativ ähnlichen Veränderungen, die jedoch weniger stark ausgeprägt waren. Der seit Mitte der 90er-Jahre zu beobachtende Rückgang der Brustkrebssterblichkeit endete bei den jüngeren Frauen um 2008, während er sich in der Screening-Altersgruppe fortsetzte. Bei älteren Frauen kam es nach 2008 zu einem Anstieg. Ost-West-Unterschiede bei der Krankheitslast (zugunsten Ostdeutschlands) nahmen bei den jüngeren Frauen im Beobachtungszeitraum ab, während sie bei den älteren Frauen eher zunahm.

Schlussfolgerung Die Analyse legt nahe, dass die Einführung des Mammografie-Screenings zum Rückgang der Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien und der Brustkrebsmortalität beigetragen, aber auch eine substantielle Zahl von Überdiagnosen verursacht hat. Relativ ungünstige Inzidenztrends bei jüngeren Frauen, insbesondere in Ostdeutschland, sind vor dem Hintergrund von Lebensstiländerungen zu interpretieren. Die beobachtete leichte Zunahme der Mortalität bei älteren Frauen seit 2008 bedarf eingehenderer Analysen.

ABSTRACT

Introduction Changes in risk factors and the introduction of mammography screening in 2005 have led to dramatic changes in the breast cancer-associated burden of disease in

Germany. This study aimed to investigate long-term disease-related incidence and mortality trends in women from East and West Germany since the reunification of Germany.

Methods Total and stage-specific incidence rates were evaluated based on data obtained from selected cancer registries. Sufficiently complete data going back to 1995 were available for 4 East German and 3 West German regions. The figures were weighted for population size, and rates were calculated for the whole of Germany based on the rates for East and West Germany. The study particularly focused on 3 different age groups: women eligible for mammography screening (50–69 years), younger women (30–49 years) and older women (70+ years). All rates were standardised for age. The mortality rates obtained from the official statistics on cause of death since 1990 were processed accordingly.

Results Incidence rates in the observation period increased, as they were affected by the increasing number of cases with early-stage cancers being diagnosed in the screening age group. The total incidence for this group, which included the incidence of non-invasive breast cancers, increased by 14.5% between 2005 and 2016. Early-stage cancers (UICC stages 0

and I) increased by 48.1% while late-stage diagnoses (UICC stages III and IV) decreased by 31.6%. Qualitatively similar changes were noted for the other age groups, although they were less pronounced. The decrease in breast cancer mortality observed since the mid-1990s ended around 2008 for the group of younger women but continued in the screening age group. After 2008, an increase in mortality was observed in the group of older women. The differences in disease burden between East and West Germany (in favour of East Germany) decreased in younger women during the observation period but tended to increase in the group of older women.

Conclusion The analysis suggests that the introduction of mammography screening contributed to a decrease in the incidence of advanced-stage breast cancers and in breast cancer-related mortality rates but also resulted in a substantial number of overdiagnoses. The relatively unfavourable incidence trend in the group of younger women, particularly in East Germany, should be interpreted in the context of lifestyle changes. The slight increase in mortality observed in the group of older women after 2008 requires further analysis.

Einleitung

Brustkrebs ist weltweit und in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 69 220 Frauen an der invasiven Form (ICD-10 C50). Todesursächlich war die Erkrankung in 17 670 Fällen. Damit war sie die häufigste Krebstodesursache, gefolgt von Lungenkrebs (ICD-10 C33-C34) mit 15 524 Todesfällen. Auf Basis dieser Daten erkrankt jede 8. Frau irgendwann in ihrem Leben an Brustkrebs und jede 29. Frau stirbt infolge der Erkrankung [1]. Nach der Global Burden of Disease Study gingen 2017 in Deutschland ca. 432 000 gesunde Lebensjahre (disability-adjusted life years – DALYs) verloren [2].

Jenseits der zahlenmäßigen Relevanz verdient Brustkrebs besondere Aufmerksamkeit, da die Krankheitslast in hohem Maße beeinflusst werden kann. Infolge verbesserter Therapiemöglichkeiten gilt Brustkrebs, solange er noch keine Fernmetasen entwickelt hat, heute als potenziell heilbare Erkrankung. Zudem steht mit der Mammografie eine breitenwirksame Früherkennungsmethode zur Verfügung, die gute Chancen auf die Entdeckung der Erkrankung im frühen Stadium bietet. Darüber hinaus sind einige modifizierbare Risikofaktoren (z. B. Alkoholkonsum und Bewegungsmangel) bekannt, welche die Erkrankung in begrenztem Ausmaß der Primärprävention zugänglich machen. Kosten für die Eindämmung der brustkrebsbezogenen Krankheitslast belasten das Gesundheitssystem. Zunehmende Beachtung finden auch die sozialen und finanziellen Folgen für die Familien der oft bereits im mittleren Lebensalter betroffenen Patientinnen.

Aufgrund seiner Bedeutung wurde Brustkrebs mit dem Ziel „Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen“ bereits 2003 in den Katalog der Nationalen Gesundheitsziele aufgenommen und im Juli 2015 durch das Präventionsgesetz in § 20 Abs. 3 Nr. 2 SGB V gesetzlich verankert. Erfolge auf dem Weg zur Reduktion der brustkrebsassoziierten Krankheitslast sollten sich in epidemio-

logischen Trends nachweisen lassen. Als unspezifische Wirkung verbesserter Prävention und Therapie sollte es zu einer Absenkung der Brustkrebssterblichkeit kommen. Im Hinblick auf die Inzidenz sind komplexere Auswirkungen zu erwarten, die im zeitlichen Verlauf und je nach Art der Einflussvariable differieren. Während therapeutische Fortschritte die Inzidenzrate im Grundsatz unberührt lassen, führen Erfolge bei der primären Prävention zu einer Absenkung der Neuerkrankungsrate. Sekundäre Prävention (Früherkennung) sollte im Erfolgsfall zu einer Reduktion der Rate fortgeschrittener Brustkrebsfälle führen, während die Rate früherer Stadien, insbesondere in der Einführungsphase eines Früherkennungsprogramms, eher zunehmen sollte.

Ziel dieser Studie ist die aktuelle Beschreibung langfristiger Trends der Gesamt- und stadienspezifischen Inzidenz und Mortalität des Brustkrebses in Deutschland bei Frauen unterschiedlicher Altersgruppen. Besonders berücksichtigt werden dabei Unterschiede der Entwicklung in Ost- und Westdeutschland sowie die Auswirkungen des 2005 eingeführten Mammografie-Screenings.

Methoden

Datenbasis

Inzidenzraten (invasives [ICD-10 C50] und In-situ-Mammakarzinom [ICD-10 D05]) wurden für Ost- und Westdeutschland getrennt aus den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut (RKI) ermittelt [3]. Hinreichende Vollständigkeit der Registerdaten ($\geq 90\%$ Erfassungsgrad entsprechend den Schätzungen des RKI) wurde in verschiedenen Regionen Deutschlands zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht [4]. Im Interesse einer möglichst langen Zeitreihe wurden Inzidenzdaten seit 1995 verwendet. Ab diesem Zeitpunkt bis 2015 lagen für alle östlichen Bundesländer (Gebiet der früheren DDR) mit Ausnahme von Sach-

sen-Anhalt vollzählige Daten vor. Für die westlichen Bundesländer) waren vollzählige Daten für das Saarland, Hamburg und den Regierungsbezirk Münster (Nordrhein-Westfalen) bis 2016 verfügbar. Das Bundesland Berlin blieb mit Rücksicht auf seinen Sonderstatus im Zusammenhang mit dem beabsichtigten Ost-West-Vergleich unberücksichtigt. Die Datenbasis deckt damit ca. 20% der weiblichen Bevölkerung in Deutschland ab (Bezugsjahr 2005) [5].

Datenanalyse

Aus diesen – als repräsentativ für die beiden Teilregionen Deutschlands angenommenen – Raten wurden Werte für ganz Deutschland als gewichtete Mittelwerte unter Berücksichtigung der Populationsgrößen in den betrachteten Altersgruppen in beiden Teilregionen Deutschlands geschätzt (siehe Anhang). Untersucht wurden 3 Altersgruppen: Frauen mit Anspruch auf das Mammografie-Screening (50–69 Jahre), jüngere Frauen (30–49 Jahre), und ältere Frauen (70+ Jahre). Um für demografische Verschiebungen innerhalb dieser Altersgruppen zu adjustieren, wurden die altersgruppenbezogenen Raten ebenso wie die Raten über alle Altersgruppen hinweg altersstandardisiert (Alter Europa-standard).

Für die stadienspezifische Analyse wurden die UICC-Stadien 0 (in situ), I (zusammengefasst als Frühstadien) und II sowie die Zusammenfassung der Stadien III und IV als Spätstadien betrachtet. Invasive Tumoren mit unbekanntem Stadium wurden proportional auf die Stadien I bis IV verteilt [6].

Mortalitätsdaten wurden aus der amtlichen Todesursachenstatistik extrahiert und wie vorbeschrieben nach Altersgruppen aufbereitet. Hier standen für Ost- und Westdeutschland Daten von 1991 bis 2017 für alle Bundesländer zur Verfügung. Berlin wurde wiederum ausgeschlossen.

Stadienspezifische Inzidenz- und Mortalitätsraten wurden zur Verringerung des statistischen Rauschens aufgrund geringer Fallzahlen als gleitende Mittelwerte über 3 Jahre (bzw. 2 Jahre an den Rändern der Beobachtungszeiträume) berechnet. Fehlende stadienspezifische Raten für 2016 in Ostdeutschland wurden dabei wegen ihres geringen Einflusses auf den gesamtdeutschen Wert durch entsprechende Raten aus Westdeutschland ersetzt.

Ergebnisse

Inzidenz

Inzidenzraten für invasiven Brustkrebs in Ost-, West- und ganz Deutschland sind in ► **Abb. 1 a** bis **d** dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die Inzidenzen in den beiden Teilgebieten Deutschlands über den gesamten Beobachtungszeitraum nahezu parallel entwickelten, wobei die Krankheitslast in Ostdeutschland durchgehend etwa 20–25% unter der in Westdeutschland liegt (► **Abb. 1 a**). Markant ist ein vorübergehender Inzidenzrückgang ab 2002, der bei westdeutschen Frauen der Altersgruppe 30–69 Jahre am deutlichsten ausfällt. Danach kam es in zeitlichem Zusammenhang mit der Einführung des Mammografie-Screenings – in Westdeutschland ab 2004/05, in Ostdeutschland ab 2006/07 – zu einem kräftigen, partiell reversiblen Inzidenzanstieg, der in Ostdeutschland verzögert und steiler verlief. Diese Zuwächse tragen wesentlich

dazu bei, dass die Neuerkrankungsraten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg betrachtet um ca. 20% anstiegen. Die höchsten Inzidenzraten wurden jeweils 2009 erreicht, seitdem ist der Gesamttrend rückläufig. Bei Betrachtung der altersgruppenbezogenen Inzidenzverläufe wird deutlich, dass die beschriebene Entwicklung wesentlich vom Verlauf der Inzidenz in der Altersgruppe 50–69 Jahre geprägt ist, in der etwa 45% aller Neuerkrankungen auftreten (► **Abb. 1 c**). Insbesondere zeigt sich hier auch die beschriebene weitgehend parallele Entwicklung der Inzidenzraten in Ost- und Westdeutschland. Für die beiden anderen Altersgruppen gilt dies nicht. Während bei den jüngeren Frauen (30–49 Jahre) eine tendenzielle Angleichung der Krankheitslast zu beobachten ist, divergieren die Raten bei den älteren Frauen (70+ Jahre). Ursächlich dafür ist, dass ältere Frauen im Osten Deutschlands von dem allgemein zu beobachtenden Inzidenzanstieg nicht betroffen sind (► **Abb. 1 d**).

Stadienspezifische Inzidenz

Verläufe der stadienspezifischen Inzidenzraten sind in ► **Abb. 1 e** bis **h** dargestellt. Auf eine Differenzierung zwischen Ost- und Westdeutschland wurde hier aus Gründen der Übersichtlichkeit bei ähnlichen Verläufen verzichtet. Es zeigt sich, dass die vorbeschriebene Inzidenzentwicklung mit deutlichen Verschiebungen bei der Stadienverteilung einhergehen (► **Abb. 1 e**). Der vorübergehende Inzidenzrückgang ab 2002 ist wesentlich durch einen Rückgang beim UICC-Stadium II verursacht, der teilweise durch einen Zuwachs bei den Stadium-III-Tumoren kompensiert wird. Der nachfolgende, zeitlich mit der Einführung des Mammografie-Screenings korrelierende Anstieg resultiert insbesondere aus Zuwächsen bei den In-situ-Karzinomen (Stadium 0) und bei den Tumoren im Stadium I, während die Spätstadien zurückgehen.

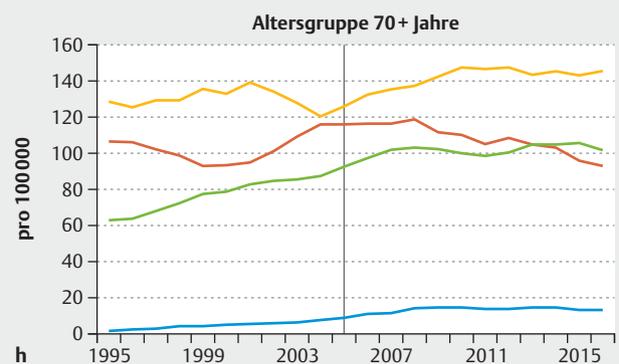
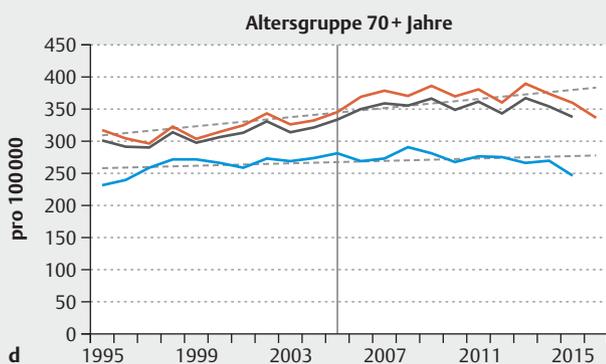
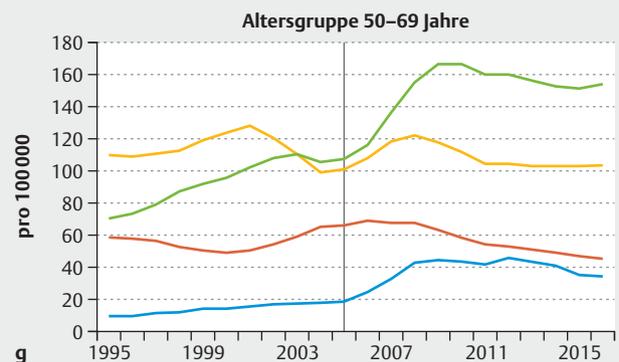
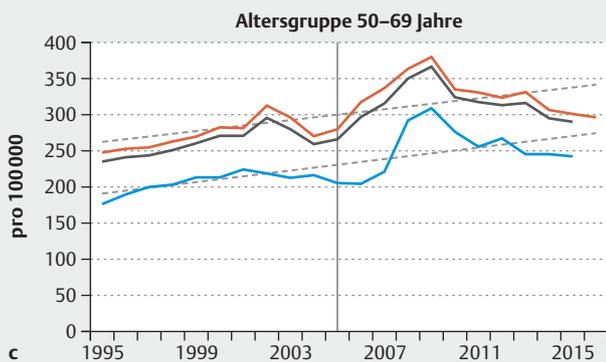
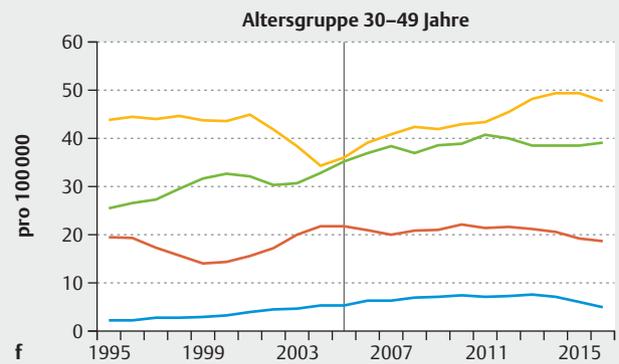
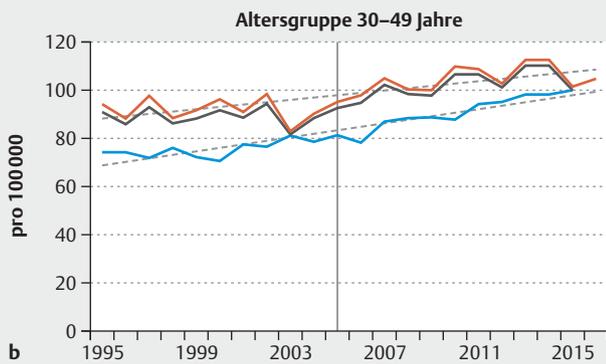
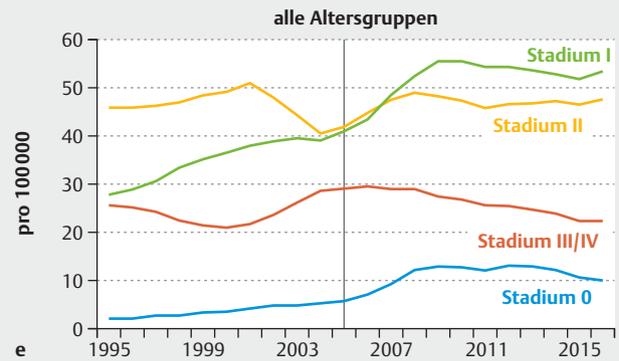
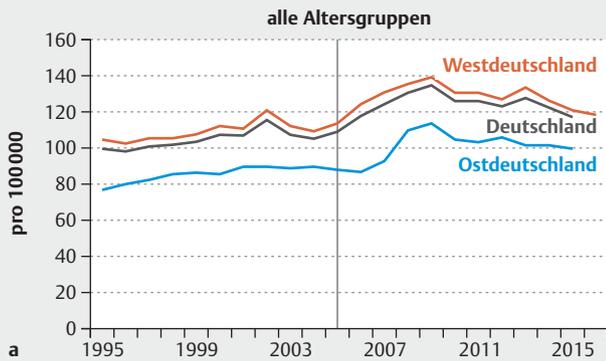
Erwartungsgemäß zeigen sich diese Verschiebungen akzentuiert in der Screening-Altersgruppe (50–69 Jahre; ► **Abb. 1 g**). Im Vergleich zu 2005 ist Neuerkrankungsraten in dieser Altersgruppe bei den frühen Stadien im Jahr 2016 um 48,1% erhöht (Stadium 0: +79,8%, Stadium I: +42,5%). Bei den Tumoren im UICC-Stadium II zeigt sich in demselben Zeitraum keine relevante Änderung (+2,4%). Die fortgeschrittenen Stadien gehen parallel um 31,6% zurück. Die Gesamtinzidenz mit Einschluss der In-situ-Karzinome nahm um 14,5% zu; die zusätzlichen Diagnosen machen bezogen auf die Inzidenz 2016 einen Anteil von 12,6% aus. Allerdings ist festzustellen, dass es in der Screening-Altersgruppe bereits zwischen 1995 und 2005 zu einem relativen Anstieg der Frühstadien in noch größerem Ausmaß gekommen ist (+58,2%). Zu qualitativ ähnlichen Stadienverschiebungen ab 2005 kam es auch bei den jüngeren (► **Abb. 1 f**) und älteren Frauen (► **Abb. 1 h**), sie fielen jedoch geringer aus. Zuwächsen von 8,4% (Altersgruppe 30–49 Jahre) bzw. 13,2% (70+ Jahre) standen Rückgänge bei den Spätstadien von 15,1 bzw. 19,7% gegenüber. Auch hier kam es bereits vor 2005 zu Zuwächsen bei den Frühstadien, allerdings von einem geringeren Niveau ausgehend.

Mortalität

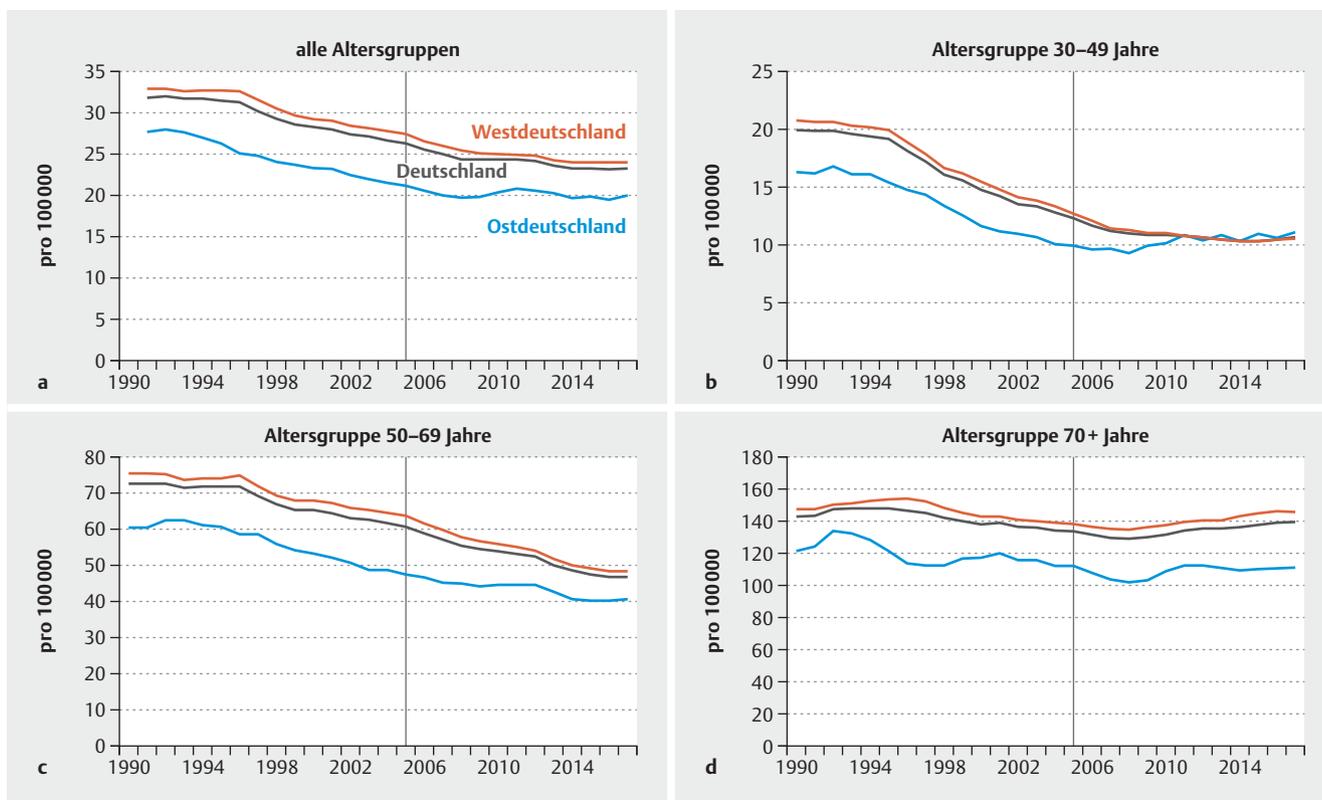
Über alle Altersgruppen hinweg kam es in beiden Teilregionen Deutschlands zu einem ähnlich starken Rückgang der Brustkrebssterblichkeit um ca. 27% (► **Abb. 2 a**). Die positive Entwicklung

Brustkrebs – Gesamtinzidenz (nur invasiv)

stadienspezifische Brustkrebsinzidenz



► **Abb. 1** Gesamt- und stadienspezifische Brustkrebsinzidenz in Deutschland nach Altersgruppen im zeitlichen Verlauf. Altersstandardisierte Gesamt- (a–d) und stadienspezifische (e–h) Brustkrebsinzidenz (Alter Europastandard). Stadienspezifische Inzidenzraten sind als gleitende Mittelwerte über 3 Jahre dargestellt. Die vertikalen Linien markieren das Jahr der Einführung des Mammografie-Screenings (2005), die gestrichelten Linien stellen Trends dar (Methode der kleinsten Quadrate).



► **Abb. 2** Brustkrebsmortalität in Deutschland nach Altersgruppen im zeitlichen Verlauf. Altersstandardisierte Brustkrebsmortalität (Alter Europa-standard). Die Raten sind als gleitende Mittelwerte über 3 Jahre dargestellt. Vertikale Linien markieren das Jahr der Einführung des Mammografie-Screenings (2005).

setzte etwa Mitte der 90er ein und endete um 2008 (Ost) bzw. 2014 (West). Es zeigen sich jedoch deutlich divergierende Trends in den verschiedenen Altersgruppen: Während bei den jüngeren Frauen die Mortalität etwa seit 2008 stabil blieb (► **Abb. 2b**), kam es bei den älteren Frauen ab diesem Zeitpunkt sogar zu einem Anstieg der Sterblichkeit (► **Abb. 2d**). Bei den 50–69 Jahre alten Frauen setzte sich der Rückgang fort (► **Abb. 2c**).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg lagen die Mortalitätsraten – parallel zur Situation bei der Inzidenz – in Ostdeutschland im Mittel um 20% unter denen in Westdeutschland. Auch hier zeigen sich Unterschiede beim Vergleich der Altersgruppen. Bei den jüngeren Frauen haben sich die Mortalitätsraten seit 2011 vollständig angeglichen. In der mittleren Altersgruppe ist der relative Abstand der Mortalitätsraten über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil bei etwa 20%. Bei den älteren Frauen zeichnet sich eine Tendenz zur Öffnung der Schere zwischen Ost- und Westdeutschland ab. Auffallend in dieser Altersgruppe ist, dass über den gesamten Zeitraum hinweg kein markanter Rückgang der Mortalität festzustellen ist.

Diskussion

Hauptbefund der Untersuchung ist, dass es im Beobachtungszeitraum in der Gesamtpopulation zu einem Rückgang der Brustkrebsmortalität bei gleichzeitigem Anstieg der Inzidenz gekommen ist. Altersspezifische Trends und Verschiebungen bei den Sta-

dien lassen vermuten, dass beide Entwicklungen durch die Einführung des Mammografie-Screenings im Jahr 2005 beeinflusst sind. Inzidenz- und Mortalitätsunterschiede, die in Ost- und Westdeutschland kurz nach der Wiedervereinigung bestanden haben, bestehen bei altersgruppenübergreifender Betrachtung fort.

Erwartungsgemäß zeigt sich bei den screeningberechtigten Frauen (50–69 Jahre) ein initialer Anstieg bei der Gesamtinzidenz, gefolgt von einem Rückgang, der das Niveau vor Einführung des Screenings nicht erreicht. Der vorübergehende Exzess (auch: „Prävalenzpeak“) ist als typische Folge eines neu eingeführten Screenings im Wesentlichen durch vorgezogene Diagnosen bereits prävalenter Fälle verursacht. Der zeitliche Verlauf des Prävalenzpeaks mit Erreichen des Maximums im Jahr 2009 korreliert mit der Phase der – in Ostdeutschland verzögert einsetzenden – sukzessiven Implementierung des Programms [7]. Der Prävalenzpeak ist notwendige und intendierte Folge des Screenings. Demgegenüber deutet ein nach Rückgang des Prävalenzpeaks verbleibender Überschuss auf einen relevanten Schaden der Intervention hin. Er wird durch screeninginduzierte Diagnosen verursacht, die ohne die Früherkennung nicht gestellt worden wären – typischerweise, weil die Betroffene stirbt, bevor der (u.U. langsam wachsende) Tumor klinisch in Erscheinung tritt. Das individuelle Auftreten dieser sog. Überdiagnosen einschließlich ausgelöster Behandlungen (sog. Übertherapie) ist ebenfalls unvermeidlich, wobei im Einzelfall regelmäßig nicht feststellbar ist, ob die konkrete Diagnose eine Überdiagnose darstellt. Populationsbezogen können

Überdiagnosen durch vermiedene Diagnosen (bei anderen Screeningteilnehmerinnen) ausgeglichen werden, wenn das Screening geeignet ist, Vorstufen der Zielerkrankung in relevantem Ausmaß zu entdecken. Dies ist beim Brustkrebscreening, wenn man In-situ-Karzinome nicht als Vorstufe, sondern als Zielerkrankung auffasst, nicht der Fall. Unter der Annahme, dass der Inzidenztrend bei den 50–69-jährigen Frauen nicht durch säkulare Trends beeinflusst ist, ergibt sich aus unseren Daten, dass 12,6% der im Jahr 2016 gestellten Diagnosen programminduzierte Überdiagnosen sind. Der Wert liegt in dem weiten Bereich der andernorts berichteten Werte [8]. Der seit 2009 zu beobachtende Rückgang der Inzidenz betrifft in erster Linie die Frauen der mittleren und höheren Altersgruppen. Die ungünstigere Entwicklung bei den jüngeren Frauen könnte auf einen Kohorteneffekt hindeuten (siehe unten Ost-West-Vergleich).

Ursache des beobachteten vorübergehenden Rückgang der Inzidenz ab 2002 ist am ehesten der Einbruch bei der Verordnung von Hormonersatztherapien, nachdem 2 große Studien („Women's Health Initiative“ und „Million Women Study“) das erhöhte Risiko für Brustkrebs infolge der Therapie nachgewiesen haben. Dafür spricht, dass der Rückgang auf Westdeutschland beschränkt ist, wo Hormonpräparate zur Behandlung klimakterischer Beschwerden viel häufiger als in Ostdeutschland eingesetzt wurden [9]. Schwer interpretierbar bleibt, warum sich dieser Rückgang auch in der Gruppe der 30–49-jährigen westdeutschen Frauen zeigt, da die Therapie indikationsgemäß in dieser Gruppe nur sehr selten angewandt wurde. Möglicherweise handelt es sich insoweit um zufallsbedingte Schwankungen.

Die stadienspezifische Auswertung unterstützt die Annahme, dass die Inzidenzentwicklung nach 2005 eine direkte Folge des Mammografie-Screenings ist. Dem starken Zuwachs bei den frühen Stadien in der Screening-Altersgruppe steht idealtypisch ein späterer Rückgang bei den fortgeschrittenen Stadien gegenüber. Geringe Inzidenzänderungen bei den Tumoren des UICC-Stadiums II können dadurch erklärt werden, dass sich Abflüsse in Richtung niedrigerer Stadien und Zuflüsse aus höheren Stadien ausgleichen.

Dass der beobachtete Rückgang bei den fortgeschrittenen Stadien ein Erfolg des Screeningprogramms ist, kann vermutet werden, wenn entsprechende Veränderungen in den nicht screeningberechtigten Altersgruppen ausbleiben. Dies trifft in unseren Daten nicht in vollem Ausmaß zu. Sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Frauen kam es nach 2005 zu screeningtypischen Veränderungen bei den Früh- und Spätstadien, die jedoch geringer ausfielen als in der Screening-Altersgruppe. Naheliegende Ursache für die hier beobachteten günstigen Entwicklungen sind eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich der Erkrankung und opportunistische Screeningaktivitäten. Deutlicher Indikator dafür sind In-situ-Karzinome, die praktisch ausschließlich bei der bildgebenden Früherkennungsuntersuchung auffällig werden und auch in den nicht screeningberechtigten Altersgruppen nach 2005 zugenommen haben. Ferner ist zu berücksichtigen, dass in allen Altersgruppen schon bei Einführung des Screenings eine nicht zu vernachlässigende Inzidenz nichtinvasiver Brustkrebsfälle zu verzeichnen war. In Übereinstimmung damit ergab eine Studie aus dem Saarland, dass 2002–2004 45,3% der Frauen ab 55 Jahre in den letzten 2 Jahren eine Mammografie erhalten haben [10]. Ein

derart hoher Wert kann durch diagnostischen Bedarf nicht erklärt werden. Es muss damit gerechnet werden, dass Effekte der opportunistischen Screeninguntersuchungen auf die Krankheitslast auch nach 2005 eintreten. Eine scharfe Trennung von Effekten des opportunistischen und organisierten Screenings ist auf der vorliegenden Datenbasis daher nicht möglich. Die Gesamtschau der beobachteten Befunde spricht jedoch dafür, dass der Rückgang der fortgeschrittenen Karzinome zumindest teilweise Erfolge der quantitativ und qualitativ verbesserten Früherkennung darstellen. Die Größe des beobachteten Effekts liegt im Rahmen dessen, was in anderen Studien beschrieben wurde [11].

Der zwischen 2001 und 2004 beobachtete Zuwachs an Stadium-III- und -IV-Tumoren bei gleichzeitigem Rückgang von Stadium-II-Tumoren ist im Zusammenhang mit Änderungen der 6. Auflage der TNM-Klassifikation (2002) zu sehen. Sie führte dazu, dass einige Tumoren, die nach der 5. Auflage als UICC-II-Tumoren eingestuft wurden, in der Folge als UICC-III-Tumoren galten [12].

Der beobachtete, etwa Mitte der 90er-Jahre einsetzende Rückgang der Brustkrebsmortalität hat eine Entsprechung in vielen anderen westlichen Industrieländern [13]. Dafür kommen mehrere Ursachen in Betracht. Verbesserte Chemotherapie, Antihormontherapie, Immuntherapie und kombinierte Behandlungen haben die Prognose des Brustkrebses in den letzten 20 bis 30 Jahren deutlich verbessert. Die vorliegende Untersuchung legt nahe, dass das bereits vor 2005 praktizierte opportunistische Screening ebenfalls zu diesem Trend beigetragen hat. Für eine additive Wirkung des organisierten Mammografie-Screenings spricht, dass in der Zielpopulation der 50–69-jährigen Frauen auch nach 2008 ein weiterer Rückgang der Mortalität zu beobachten ist, was bei den übrigen Altersgruppen nicht der Fall ist. Alternative Erklärungen, wonach die günstigere Entwicklung in der Screening-Altersgruppe auf intensivere Nutzung neuer Therapien zurückzuführen ist, sind stets in Betracht zu ziehen. Im Vergleich zur Altersgruppe 70+ mögen intensivere Therapien eine Rolle spielen (siehe dazu weiter unten). Als alleinige Erklärung für die günstigere Entwicklung der Brustkrebsmortalität in der screeningberechtigten Altersgruppe wird sie jedoch in dem Ausmaß unwahrscheinlich, in dem Vorteile beim Rückgang der Sterblichkeit mit Veränderungen bei der stadienspezifischen Inzidenz korrelieren. Insbesondere gilt der Rückgang der Rate fortgeschrittener Brustkrebsfälle als verlässliches Surrogat für die screeningassoziierten Erfolge bei der krankheitsspezifischen Sterblichkeit [14]. Die beobachteten altersabhängigen Trends bei der stadienspezifischen Inzidenz sind also ein Indiz dafür, dass auch die Brustkrebssterblichkeit in der Gruppe der 50–69-jährigen Frauen vom Mammografie-Screening beeinflusst ist.

Vergleichbare Studien aus anderen Ländern zu Effekten des Mammografie-Screenings auf die Mortalität ergeben ein uneinheitliches Bild. Zahlreiche Autorenguppen haben die unübersichtliche Studienlage systematisch aufbereitet. Mandrik et al. haben die Ergebnisse von 58 systematischen Reviews in einem Overview vergleichend zusammengefasst [15]. Konsistenter Befund der qualitativen und quantitativen Synthesen ist eine screeningassoziierte Reduktion der Brustkrebsmortalität. Metaanalysen über Beobachtungs- und bevölkerungsbezogene Studien berichten danach gepoolte Effektschätzer für die screeningassoziierte Risikoreduktion von 28–56%. Auf der Basis von randomisiert kon-

trollierten Studien und Modellierungen werden geringere Effekte berichtet. Daraus lässt sich schließen, dass Beobachtungsstudien zu einer Überschätzung des screeningbezogenen Effekts auf die krankheitsspezifische Mortalität tendieren. Mandrik et al. heben die große methodische Heterogenität sowohl innerhalb der Einzelstudien als auch der systematischen Reviews hervor. Sie betonen weiterhin, dass die durchgeführten Studien die gefundenen Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Relevanz, insbesondere in Relation zu möglichen Schäden des Screenings (Überdiagnosen, falsch positive Ergebnisse), unterschiedlich interpretieren. Auch vor diesem Hintergrund ist zu betonen, dass die von uns beobachteten altersspezifischen Trends bei der Brustkrebssterblichkeit für sich genommen keinen Beweis für positive Effekte des Mammografie-Screenings erbringen. In Übereinstimmung mit der internationalen Studienlage legen sie jedoch nahe, dass das Screeningprogramm zur Sterblichkeitsreduktion in der Zielgruppe beigetragen hat.

Diskussionswürdig ist der Befund, dass bei Frauen der Altersgruppe 70+ seit 1990 kein Trend zur Sterblichkeitsreduktion erkennbar ist, diese seit 2008 sogar ansteigt. Entsprechende Trends bei der Inzidenz, die diese Beobachtung erklären könnten, sind nicht ersichtlich; die Rate der Neuerkrankungen wächst bei den älteren Frauen nicht stärker als bei den jüngeren. Dies legt den Schluss nahe, dass ältere Patientinnen nicht in gleicher Weise an verbesserten Therapieoptionen teilhaben oder von diesen profitieren. Beobachtungen aus den Jahren 1998–2008 ergaben, dass ältere Brustkrebspatientinnen (≥ 70 Jahre) in Deutschland, nicht aber jüngere, verglichen mit Patientinnen entsprechenden Alters in den USA, ungünstigere Überlebensraten haben. Eine weitere Studie fand, dass ältere Patientinnen seltener als jüngere Chemotherapie, Bestrahlung und Trastuzumab erhalten [16]. Dies kann aufgrund von medizinisch relevanten Komorbiditäten oder individuellen altersbedingten Präferenzen der Patientinnen gerechtfertigt sein. Ob daneben auch echte Versorgungsdefizite wirksam sind, ist Gegenstand weiterer Forschung.

Unterschiede bei der brustkrebsbedingten Krankheitslast in Ost- und Westdeutschland sind seit Langem bekannt. Sie werden in erster Linie mit unterschiedlichem Reproduktionsverhalten in den beiden Teilregionen Deutschlands in Verbindung gebracht. Gut untersucht sind verschiedene Risikofaktoren für postmenopausalen Brustkrebs, der im Jahr 2014 etwa 83% aller Brustkrebsfälle ausmacht [3]. Verglichen mit einer ersten Geburt vor dem 25. Lebensjahr, ist ein Lebensalter von mindestens 30 Jahren bei Geburt des 1. Kindes mit einem um den Faktor 1,34 erhöhten Risiko für postmenopausalen Brustkrebs assoziiert. Kinderlosigkeit erhöht das Risiko um den Faktor 1,23 [17]. Tatsächlich waren Frauen in Ostdeutschland bei Geburt des 1. Kindes bis Ende der 90er-Jahre im Durchschnitt 2–4 Jahre jünger als Frauen in Westdeutschland [18], was in Anlehnung an die Arbeit von Tamini et al. [17] einer Risikoreduktion um etwa 10% entspricht. Auch lag die zusammengefasste Geburtenziffer in Ostdeutschland zwischen 1974 und 1990 mit ca. 1,7 Kindern je Frau über dem Geburtenniveau in Westdeutschland (1,4 Kinder). Kinderlosigkeit ist bei den ostdeutschen Frauen der Jahrgänge 1965–69 mit 12,3% seltener als bei westdeutschen Frauen, von denen 21,9% kinderlos blieben [18]. Der Unterschied würde, basierend auf den genannten Zahlen, weitere 2–3 Prozentpunkte Risikodifferenz zwischen Ost-

und Westdeutschland erklären können. Änderungen des reproduktiven Verhaltens im zeitlichen Verlauf passen gut zu den beobachteten Unterschieden bei den Inzidenztrends in den Altersgruppen. Sowohl hinsichtlich der Geburtenziffer als auch hinsichtlich des Alters bei Geburt des 1. Kindes ist es in Ost und West zu einer Angleichung gekommen. Die Auswirkungen auf die Brustkrebsinzidenz sind bei jüngeren Altersgruppen eher zu erwarten als bei älteren, in denen die unterschiedlichen Verhältnisse im geteilten Deutschland nachwirken.

Weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Brustkrebsinzidenz ist der Body-Mass-Index (BMI). Dabei ist ein höherer BMI bei Eintritt in das Erwachsenenalter protektiv, während eine Gewichtszunahme in den weiteren Lebensjahren risikoe erhöhend ist [17]. Auch insoweit ergibt sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums ein Vorteil für Frauen in Ostdeutschland. Dort war Übergewicht und Adipositas bei jungen Frauen zu Beginn der 90er-Jahre weiter verbreitet als im Westen. Die Gewichtszunahme im Erwachsenenalter war demgegenüber, wenn man die Prävalenzen in den unterschiedlichen Altersgruppen zugrunde legt, bei ost- und westdeutschen Frauen sehr ähnlich [19]. Der Vorteil für die ostdeutschen Frauen ging in den folgenden Jahrzehnten verloren. Während die Prävalenz zu hohen Gewichts bei den jüngeren Frauen bis 2003 auf westdeutsches Niveau zurückging, stieg sie in mittleren Altersgruppen deutlich an. Als statisch angenommen würden die veränderten altersspezifischen Prävalenzraten ein im Vergleich zu Westdeutschland deutlich erhöhtes Risiko, insbesondere für postmenopausalen Brustkrebs erwarten lassen. Dass sich ein solcher Trend in den analysierten Daten nicht zeigt, kann wiederum in Kohorteneffekten begründet sein: Ähnlich wie beim Reproduktionsverhalten profitieren ältere Frauen noch von protektiven Faktoren ihrer Lebensweise in jungen Jahren.

Stärken und Grenzen der Studie beruhen im Wesentlichen auf der zugrunde liegenden Datenbasis. Relevante Einschränkungen ergeben sich für die Inzidenzdaten. Dem Ziel einer langfristigen Trendanalyse folgend wurde hier eine Datenbasis verwendet, die nur etwa 20% der weiblichen Bevölkerung in ganz Deutschland erfasst. In Westdeutschland war der Anteil noch geringer. Neben dem damit verbundenen Stichprobenfehler ist damit zu rechnen, dass die verfügbaren Daten nicht repräsentativ für Ost-, West- bzw. Gesamtdeutschland sind. Insoweit fehlt es an Informationen, um den resultierenden systematischen Fehler (Bias) in Richtung und Ausmaß abzuschätzen. Eine weitere unvermeidliche Unsicherheit resultiert aus unvollständigen Meldungen hinsichtlich der TNM-Kategorien, die insbesondere in Westdeutschland in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums häufig waren. Die hier angewandte proportionale Verteilung fehlender, nicht bildbarer UICC-Stadien auf die bekannten Stadien liefert korrekte Ergebnisse, wenn das Fehlen der Angabe vom tatsächlichen Krankheitsstadium unabhängig ist. In dem Ausmaß, in dem das nicht zutrifft, muss mit einem Bias in Richtung Über- oder Unterschätzung früher oder später Stadien gerechnet werden. Weiterhin ist auf den deskriptiven Charakter der Analyse hinzuweisen. Insbesondere können aus den verwendeten Beobachtungsdaten, die durch Screeningaktivitäten sowohl vor 2005 als auch in anderen als der Screening-Altersgruppe kontaminiert sind, keine definitiven Aussagen über das Ausmaß des Nutzens des Mammografie-Screenings abgeleitet werden. Dazu wäre ein Vergleich von Per-

sonengruppen mit bekannter Screeningexposition erforderlich. Hinsichtlich der zu erklärenden Ost-West-Unterschiede wurden nur die Erklärungsfaktoren Reproduktionsverhalten und BMI betrachtet. Weitere Risikofaktoren wie Körpergröße, Alter bei Menarche und Menopause, Alkoholkonsum und Bewegungsmangel wurden nicht untersucht.

Schlussfolgerungen

Die Entwicklung der Brustkrebsinzidenz in Deutschland ist in hohem Maße durch die Einführung des Mammografie-Screenings im Jahr 2005, aber auch durch opportunistisches Screening geprägt. Die seit etwa 2005 zu beobachtende rückläufige Inzidenz der Spätstadien sowie ein über das Jahr 2008 hinaus anhaltender Rückgang der Brustkrebssterblichkeit bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren können zum Teil als Erfolg der Früherkennung erklärt werden. Auf der Schattenseite steht eine substantielle Zahl von Überdiagnosen. Relativ ungünstige Inzidenztrends bei jüngeren Frauen, insbesondere in Ostdeutschland, können im Zusammenhang mit veränderten Lebensstilfaktoren (z. B. Reproduktionsverhalten, Übergewicht) gesehen werden. Als Kohorteneffekte würden sie mittel- und langfristig in höheren Altersgruppen wirksam werden und eine weitere Inzidenzzunahme, insbesondere in Ostdeutschland, erwarten lassen. Ungünstig stellt sich die Mortalitätsentwicklung bei den älteren Frauen dar. Ob und inwieweit hier Versorgungsdefizite bestehen, bedarf weiterer Forschung.

Anhang

Die jährlichen Raten für ganz Deutschland wurden wie folgt kalkuliert

$$\text{Rate}_G = \frac{\text{Pop}_E}{\text{Pop}_E + \text{Pop}_W} \times \widehat{\text{Rate}}_E + \frac{\text{Pop}_W}{\text{Pop}_E + \text{Pop}_W} \times \widehat{\text{Rate}}_W$$

wobei Pop_E und Pop_W jeweils die Anzahl weiblicher Einwohner in der jeweiligen Altersgruppe in Ost- bzw. Westdeutschland darstellen. $\widehat{\text{Rate}}_E$ und $\widehat{\text{Rate}}_W$ sind die jährlichen geschätzten Raten für Ost- bzw. Westdeutschland, basierend auf der Anzahl der Krankheits- und Todesfälle (Zähler) und der zugrunde liegenden weiblichen Bevölkerung (Nenner), jeweils in den Regionen der ausgewählten Krebsregister.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Hrsg. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: 2017
- GBD Global Health Data Exchange (GHDx) platform. Online: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>; Stand: 28.11.2019
- Zentrum für Krebsregisterdaten; Robert Koch-Institut. Online: <https://www.krebsdaten.de/database>; Stand: 28.11.2019
- Association of Population-based Cancer Registries in Germany in collaboration with the Robert Koch Institute, eds. Cancer in Germany. Frequencies and trends. 3th ed. Saarbrücken: 2002
- Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online. Online: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>; Stand: 12.12.2019
- Waldmann A, Eberle A, Hentschel S et al. [Population-based incidence rates of colorectal neoplasms (2000–2006) – has systematic colonoscopy screening an impact on incidence? A combined analysis of cancer registry data of the Federal States of Bremen, Hamburg, Saarland and Schleswig-Holstein]. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 1358–1366. doi:10.1055/s-0029-1245602
- Malek D, Kaab-Sanyal V. Implementation of the German Mammography Screening Program (German MSP) and First Results for Initial Examinations, 2005–2009. *Breast Care* 2016; 11: 183–187. doi:10.1159/000446359
- Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ* 2015; 350: g7773. doi:10.1136/bmj.g7773
- Katalinic A, Lemmer A, Zawinell A et al. Trends in hormone therapy and breast cancer incidence – Results from the German Network of Cancer Registries. *Pathobiology* 2009; 76: 90–97. doi:10.1159/000201677
- Holleczek B, Brenner H. Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC Cancer* 2012; 12: 317. doi:10.1186/1471-2407-12-317
- Broeders MJM, Allgood P, Duffy SW et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer* 2018; 18: 860. doi:10.1186/s12885-018-4666-1
- Castro Habedank AC. Klinischer und pathologischer Lymphknotenstatus bei Mammakarzinom unter Berücksichtigung der alten und neuen TNM-Klassifikation [Abstract einer medizinischen Dissertation]. Heidelberg: Universität Heidelberg; 2004. Online: <http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/9590>; Stand: 28.11.2019
- Bleyer A, Baines C, Miller AB. Impact of screening mammography on breast cancer mortality. *Int J Cancer* 2016; 138: 2003–2012. doi:10.1002/ijc.29925
- Autier P, Hery C, Haukka J et al. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5919–5923. doi:10.1200/JCO.2009.22.704
- Mandrik O, Zielonke N, Meheus F et al. Systematic reviews as a 'lens of evidence': Determinants of benefits and harms of breast cancer screening. *Int J Cancer* 2019; 145: 994–1006. doi:10.1002/ijc.32211
- Peters E, Anzeneder T, Jackisch C et al. The Treatment of Primary Breast Cancer in Older Women With Adjuvant Therapy: A Retrospective Analysis of Data From Over 3000 Patients From the PATH Biobank, With Two-Year Follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 577–584. doi:10.3238/arztebl.2015.0577
- Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 2016; 184: 884–893. doi:10.1093/aje/kww145
- Bujard M, Diabaté S. Wie stark nehmen Kinderlosigkeit und späte Geburten zu? *Gynäkologe* 2016; 49: 393–404. doi:10.1007/s00129-016-3875-4
- Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. [Overweight and obesity in Germany 1984–2003]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 1348–1356. doi:10.1007/s00103-005-1163-x