

Immunhistochemische Tumor-Eigenschaften bei Mammakarzinomen in Abhängigkeit von der Teilnahme am Mammografie-Screening-Programm

Immunohistochemical Tumour characteristics of Breast Cancer according to Participation in Mammography Screening Program




Autoren

Britta Mathys^{1#}, Iris Urbschat^{2#}, Marni Hilbert¹, Joachim Kieschke², Gerold Hecht¹

Institute

- 1 Referenzzentrum Mammografie Nord, Oldenburg
- 2 Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Registerstelle Oldenburg

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Mammografie-Screening, intrinsische Subtypen, Ki-67, Krebsregister

Key words

breast cancer, mammography screening, intrinsic subtypes, Ki-67, cancer registry

Bibliografie

Senologie 2022; 19: 140–154

DOI 10.1055/a-1727-0688

ISSN 1611-6453

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

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

English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-1727-0688>

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Mammakarzinome, die bei Teilnehmerinnen des Mammografie-Screening-Programms (MSP) detektiert werden, zeigen auch unter Berücksichtigung der Intervallkar-

zinome eine günstigere Verteilung der klassischen Prognosefaktoren und des Hormon-Rezeptor-Status im Vergleich zu Karzinomen bei Nichtteilnehmerinnen. Mit dieser Studie sollen erstmals bevölkerungsbezogene Aussagen zur Verteilung der intrinsischen Subtypen unter Einbeziehung des Ki-67-Proliferationsindex für Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen des MSP vorgelegt werden. Ergänzend wird darüber hinaus untersucht, in welchem Ausmaß der Ki-67-Index mit den tumorbiologischen Eigenschaften assoziiert ist.

Methodik In der retrospektiven Beobachtungsstudie kommen die bevölkerungsbezogenen Daten des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN) für das Diagnosejahr (DJ) 2014 zur Auswertung. 1115 Mammakarzinome (ICD-10 C50 + D05 ohne D05.0) der 50–69-jährigen Frauen mit Wohnort in den Regionen der Screening-Einheiten Hannover und Niedersachsen-Nordwest (n = 285 634 2-jährlich anspruchsberechtigte Frauen) werden in die Studie einbezogen. Die Gruppe der Teilnehmerinnen umfasst sowohl Screening-Fälle als auch Intervallkarzinome, die bis 24 Monate nach unauffälligem Screening auftraten. Als Tumore der Nichtteilnehmerinnen gelten alle Mammakarzinome, die keiner Screening-Teilnehmerin zugeordnet werden konnten.

Ergebnisse Für invasive Tumoren (n = 953) zeigt sich, dass Tumore von Teilnehmerinnen – auch unter Einbeziehung der Intervallkarzinome – im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen häufiger in einem kleineren T-Stadium (T1) und ohne regionale Lymphknotenmetastasen (N0) befundet werden (jeweils $p < 0,0001$), häufiger HER2-negativ sind ($p = 0,0336$) und einen niedrigeren Ki-67-Proliferationsindex aufweisen ($p < 0,0003$). Lediglich für das Grading zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,1718$); dies ist auf die Intervallkarzinome zurückzuführen, die eher mit Tumoren der Nichtteilnehmerinnen vergleichbar sind. Die Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen zeigen sich auch in der Verteilung der intrinsischen Subtypen ($p < 0,0003$): Besonders deutlich sind diese in der Kategorie Luminal A (38,4 vs. 26,7%); aber auch die Kategorien Luminal A oder B (26,7 vs. 22,1%), Luminal B (21,1 vs. 30,6%), HER-2 positiv (5,1 vs. 7,8%) und triple-negativ (8,8 vs. 12,8%) sind unterschiedlich stark vertreten. Ki-67 ist so-

Die Autorinnen Britta Mathys und Iris Urbschat haben zu diesem Artikel zu gleichen Teilen beigetragen.

wohl bei Teilnehmerinnen als auch bei Nichtteilnehmerinnen mit allen Prognosefaktoren assoziiert; besonders ausgeprägt ist die Assoziation mit dem Grading ($p < 0,0001$).

Diskussion Für Mammakarzinome des Luminal-A-Subtyps kann nach aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie überwiegend auf eine Chemotherapie verzichtet werden. In der Annahme einer leitliniengerechten Therapie dürfte die Gesamtgruppe der Teilnehmerinnen (inklusive derer mit Intervallkarzinomen) somit deutlich häufiger eine schonendere Therapie erfahren haben als die Gruppe der Nichtteilnehmerinnen. Die Analysen zu Ki-67 weisen für beide Gruppen darauf hin, dass der Proliferationsindex ein Prognosefaktor ist, der jedoch nicht unabhängig ist.

ABSTRACT

Background Breast cancer detected in participants of the German Mammography Screening Program (MSP) shows a favorable distribution of prognostic parameters and hormone receptor status compared to cancer in non-participants, even including interval cancers. The aim of our study is to examine the distribution of intrinsic breast cancer subtypes considering the proliferation marker Ki-67 in participants and non-participants in a population-based setting and to evaluate the association between Ki-67 and tumour characteristics.

Methods Population based data from the Epidemiological Cancer Registry Lower Saxony is analysed in this retrospective observational study. 1115 cases of breast cancer (in situ and invasive, year of diagnosis 2014) among women aged 50–69 years and residing in the regions of two screening units of

Lower Saxony are included ($n = 285\,634$ biennially entitled women). The group of the participants contains cancers that are detected by screening or in the interval of 24 month after a negative screening. The group of non-participants includes all breast cancers without match with screening data.

Results Considering cases with invasive breast cancer ($n = 953$) tumours detected in screening participants are more often diagnosed in early T stage (T1, $p < 0,0001$), HER2 negativ ($p = 0,0336$), with lower Ki-67 percentage scores ($p < 0,0003$) and without loco-regional lymph node involvement ($p < 0,0001$), compared to tumours in non-participants – even including interval cancers. Regarding grading both groups show less differences ($p = 0,1718$), because interval cancer are more comparable with cancers in non-participants. We find distinct differences in distribution of the intrinsic subtypes between both groups ($p < 0,0003$): especially in category Luminal A (38.4% vs. 26.7%), but also in the categories Luminal A or B (26.7 vs. 22.1%), Luminal B (21.1 vs. 30.6%), HER2 enriched (5.1 vs. 7.8%) und triple-negative (8.8 vs. 12.8%). Ki-67 is associated with all analysed prognostic factors, first of all with grading ($p < 0,0001$).

Discussion According to the S3-Guidelines an adjuvant chemotherapy can be avoided in the majority of Luminal A type breast cancers. Assuming that both groups received a guideline-based therapy MSP participants (including interval cancers) could be treated with less aggressive systemic therapy compared with cancers in non-participants. Our results indicate for both groups that Ki-67 is a prognostic marker, which is not independent of other histopathological factors.

Hintergrund

Brustkrebs ist mit 17,7% für den größten Anteil der Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland verantwortlich [1]. Mit dem Ziel, Brustkrebs in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, wird das qualitätsgesicherte Mammografie-Screening-Programm (MSP) in Deutschland seit 2005 in Anlehnung an die europäischen Leitlinien [2] durchgeführt. Hierbei werden alle anspruchsberechtigten Frauen im Alter von 50–69 Jahren alle 2 Jahre zur Screening-Untersuchung eingeladen. Eine frühzeitige Entdeckung von Karzinomen geht mit einer verbesserten Prognose und einer schonenderen Therapie einher [3]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei MSP-Teilnehmerinnen mit invasivem Brustkrebs günstigere Prognosefaktoren und Tumorcharakteristika vorlagen als bei Nichtteilnehmerinnen [4–6].

Neben klassischen Prognosefaktoren (wie Alter, Grading, Tumorgröße, Nodalstatus) beeinflussen der Hormon-Rezeptor-Status, der HER2-Status und der Proliferationsmarker Ki-67 die Behandlungsstrategien beim frühen Mammakarzinom. Anhand dieser immunhistochemisch bestimmaren Tumoreigenschaften kann als Alternative zur Analyse von Genexpressionsprofilen eine vereinfachte Klassifikation intrinsischer Subtypen des Mammakarzinoms durchgeführt werden, deren Verlauf und Therapieansprechen Unterschiede aufweisen: Während bei einem Tumor des Subtyps Luminal A adjuvant meist eine alleinige endokrine Thera-

pie ausreichend ist, wird bei den übrigen Subtypen überwiegend eine Chemotherapie empfohlen, falls nötig ergänzt durch eine Anti-HER2-Therapie [7, 8]. Die Höhe des Ki-67-Proliferationsindex beeinflusst dabei die Entscheidung, ob bei einem frühen Hormon-Rezeptor-positiven und HER2-negativen Tumor die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie als prognoseverbessernd angesehen wird. Darüber hinaus gilt Ki-67 als unabhängiger Prognosefaktor, wobei die Höhe des Ki-67-Proliferationsindex das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben beeinflusst [9, 10]. Daten einer Metaanalyse deuten darauf hin, dass bei einer hohen Ki-67-Positivität von $\geq 25\%$ von einem geringeren Gesamtüberleben ausgegangen werden kann, verglichen mit niedrigeren Expressionsraten [11].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand von Krebsregisterdaten die tumorbiologischen Eigenschaften von Mammakarzinomen bei Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen des MSP in Niedersachsen zu vergleichen und daraus Aussagen zur Therapie für diese beiden Gruppen abzuleiten. Bei den Teilnehmerinnen sollen dabei sowohl im Screening detektierte Karzinome als auch im Intervall diagnostizierte Karzinome gemeinsam berücksichtigt werden. Die vergleichende Auswertung der molekularen Subtypen unter Heranziehung des Ki-67-Proliferationsindex erfolgt nach unserer Kenntnis erstmalig in Deutschland auf bevölkerungsbezogener Ebene. In einer ergänzenden Analyse wird darü-

► **Tab. 1** Molekulare Subtypen von Mammakarzinomen. Daten nach S3-Leitlinie, modifiziert [7].

Molekulare Subtypen	ER*	PR**	HER2	Ki-67
Luminal A	ER und/oder PR positiv ($\geq 1\%$ oder IRS > 2)		negativ	niedrig ($\leq 10\%$)
Luminal A oder B***	ER und/oder PR positiv ($\geq 1\%$ oder IRS > 2)		negativ	intermediär (11–24%)
Luminal B _{HER2-neg}	ER und/oder PR positiv ($\geq 1\%$ oder IRS > 2)		negativ	hoch ($\geq 25\%$)
Luminal B _{HER2-pos}			positiv	jedes Ki-67
HER2-positiv****	negativ	negativ	positiv	jedes Ki-67
triple-negativ	negativ	negativ	negativ	jedes Ki-67

* ER = Östrogenrezeptor.

** PR = Progesteronrezeptor.

*** aufgrund intermediärem Ki-67 nicht der Kategorie Luminal A bzw. Luminal B zuordenbar.

**** HER2-positiv = Score 3 oder Score 2 und Fish-positiv.

ber hinaus aufgezeigt, in welchem Ausmaß der Ki-67-Proliferationsindex mit den tumorbiologischen Eigenschaften assoziiert ist. Hierfür werden Tumore von Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen getrennt betrachtet.

Methoden

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie kommen die bevölkerungsbezogenen Daten des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN) zur Auswertung. Bezugsbevölkerung sind alle 285 634 Frauen im Alter von 50–69 Jahren, die im Einzugsgebiet der 2 niedersächsischen Screening-Einheiten (SE) Nordwest und Hannover wohnen und 2-jährlich zum Screening eingeladen werden. Die Implementierung des MSP fand in diesen Regionen von 2005–2008 statt.

In die Untersuchung werden 1115 invasive und In-situ-Mammakarzinome (ICD-10 C50 und D05, ohne D05.0) eingeschlossen, die im Diagnosejahr 2014 in der Bezugsbevölkerung aufgetreten sind. Synchron oder metachron aufgetretene Zweitkarzinome der Brust werden mehrfach gezählt ($n = 18$). Die Vollständigkeit der EKN-Daten liegt für Brustkrebs nach Schätzung des Robert Koch-Instituts für das Diagnosejahr 2014 bei über 95%; EKN-Datenstand ist Oktober 2020. Die Teilnehmerate am Mammografie-Screening liegt für das Jahr 2014 bei 55%; 18% der Teilnehmerinnen waren Erstteilnehmerinnen, 82% Folgeteilnehmerinnen.

Durch einen Abgleich aller Teilnehmerinnendaten des MSP mit den Krebsregisterdaten ist der Diagnoseanlass für alle Mammakarzinome im EKN bekannt. Unterschieden wird zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen; letztere sind Tumorpatientinnen, für die kein Match mit den Screening-Daten vorliegt. Für die Gruppe der Teilnehmerinnen des MSP findet darüber hinaus eine Differenzierung der Tumore statt in Fälle, die direkt im Screening befundet wurden (Screeningfälle) und Intervallkarzinome (IC). Als IC sind Mammakarzinome definiert, die bei einer im Screening unauffälligen Teilnehmerin im Intervall von 0–24 Monaten nach der letzten Screening-Untersuchung außerhalb des MSP diagnostiziert werden. Ausgeschlossen werden folgende Fälle: Karzinome, die später als 24 Monate nach der letzten unauffälli-

gen Screening-Untersuchung aufgetreten sind, da sie nicht eindeutig einer der Untersuchungsgruppen zuordenbar sind ($n = 78$), Abbrecherinnen des MSP, für die nach einer auffälligen Screening-Mammografie keine weitere Abklärung stattfinden konnte ($n = 7$), sowie Tumore mit einer unzureichenden Datenqualität ($n = 1$). Rezidive und Metastasen (ICD-10 C79.81) sind nicht in der Studie enthalten. Die Verteilung der TNM-Stadien bezieht sich bei neoadjuvant behandelten Tumoren auf das primäre klinische Tumorstadium.

Neben dem Hormon-Rezeptor-Status und dem HER2-Status wurde für diese Untersuchung aus den im Krebsregister vorliegenden Diagnosetexten der Ki-67-Proliferationsindex nacherfasst und entsprechend der offenen Empfehlungen der S3-Leitlinien-Gruppe in 3 Gruppen kategorisiert: Ki-67 niedrig ($\leq 10\%$), intermediär (11–24%) und hoch ($\geq 25\%$). Für alle Tumore findet anhand immunhistochemischer Parameter unter Hinzuziehung des Ki-67-Indexes eine Kategorisierung in die molekularen Subtypen Luminal A, Luminal A oder B, Luminal B, HER2-positiv und triple-negativ statt (► **Tab. 1**).

Tumore mit fehlenden Angaben werden aus den jeweiligen Berechnungen ausgeschlossen; sie sind als Fallzahlen in den Tabellen mit aufgeführt.

Richtlinien der Guten Epidemiologischen Praxis wurden bei der Datenauswertung eingehalten.

Die Auswertungen erfolgen mit Access (2016). Für kategorisierte Variablen werden Unterschiede anhand des Chi²-Tests berechnet, für numerische Variablen erfolgt ein t-Test; die Tests erfolgen mit Excel (2016). Unterschiede werden mittels des p-Wertes aufgezeigt. Aufgrund des zum Teil explorativen Charakters der Studie und der Vielzahl von durchgeführten Tests sind die p-Werte jedoch nicht als statistische Signifikanz zu interpretieren.

Ergebnisse

Im Studienkollektiv wurden 1115 Mammakarzinome (ICD-10 C50 + D05, ohne D05.0) diagnostiziert. 698 Karzinome traten bei Screening-Teilnehmerinnen und 417 bei Nichtteilnehmerinnen auf (► **Tab. 2**). Der Anteil von In-situ-Karzinomen liegt für Teilneh-

► **Tab. 2** Tumorbilologische Eigenschaften von Mammakarzinomen in Abhängigkeit von der Screening-Teilnahme (DJ 2014, 50–69-jährige Frauen, Region Niedersachsen-Nordwest und Hannover).

Tumorbilologische Eigenschaften	Teilnehmerinnen (TN)				Nicht-TN		Total		p-Wert (vgl. TN mit Nicht-TN)
	Screening-Fälle (A)		Intervallkarzinome* (B)		TN gesamt (A + B)		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Brustkrebsfälle gesamt (ICD-10 C50 + D05)	562	100,0	136	100,0	698	100,0	1115	100,0	
In-situ-Karzinome (D05)	128	22,8	5	3,7	133	19,1	162	14,5	<0,0001
invasive Karzinome (C50)	434	77,2	131	96,3	565	80,9	953	85,5	
Alter bei Diagnose Altersmittelwert (SD **)	60,1 (5,9)		60,9 (5,5)		60,3 (5,8)		59,8 (5,9)		0,0023
invasive Karzinome (ICD-10 C50)	434	100,0	131	100,0	565	100,0	953	100,0	
davon:									
T-Stadium 1	315	73,6	51	40,5	366	66,1	525	59,7	<0,0001
T-Stadium 2 +	113	26,4	75	59,5	188	33,9	354	40,3	
keine Angabe	6		5		11		74		
N-Stadium 0 (incl. N1mi)	349	82,5	82	66,1	431	78,8	633	74,0	<0,0001
N-Stadium 1 +	74	17,5	42	33,9	116	21,2	222	26,0	
keine Angabe	11		7		18		98		
M-Stadium 0	386	99,0	121	98,4	507	98,8	746	94,8	<0,0001
M-Stadium 1	4	1,0	2	1,6	6	1,2	41	5,2	
keine Angabe	44		8		52		166		
Grading I	64	14,8	7	5,6	71	12,7	111	12,1	0,1718
Grading II	244	56,5	65	51,6	309	55,4	494	53,7	
Grading III	124	28,7	54	42,9	178	31,9	315	34,2	
keine Angabe	2		5		7		33		
ER+ PR+	310	74,5	73	64,0	383	72,3	577	70,3	0,0747
ER+ PR-	58	13,9	14	12,3	72	13,6	110	13,4	
ER- PR+	1	0,2	1	0,9	2	0,4	2	0,2	
ER- PR-	47	11,3	26	22,8	73	13,8	132	16,1	
keine Angabe	18		17		35		132		

► Tab. 2 (Fortsetzung)

Tumorbiologische Eigenschaften	Teilnehmerinnen (TN)				Intervallkarzinome* (B)				TN gesamt (A + B)		Nicht-TN		Total	p-Wert (vgl. TN mit Nicht-TN)
	Screening-Fälle (A)		%		n	%	n	%	n	%	n	%		
	n	%	n	%									n	%
HER2-positiv	49	12,0	28	24,6	77	14,7	59	20,6	136	16,8	0,0336			
HER2-negativ	360	88,0	86	75,4	446	85,3	228	79,4	674	83,2				
keine Angabe	25		17		42		101		143					
Ki-67 hoch (≥ 25%)	94	23,1	52	46,4	146	28,1	117	41,6	263	32,9	0,0003			
Ki-67 intermediär (11–24%)	134	32,9	29	25,9	163	31,4	80	28,5	243	30,4				
Ki-67 niedrig (≤ 10%)	179	44,0	31	27,7	210	40,5	84	29,9	294	36,8				
keine Angabe	27		19		46		107		153					
molekulare Subtypen														
Luminal A	169	41,9	28	25,5	197	38,4	75	26,7	272	34,3	0,0003			
Luminal A oder B***	113	28,0	24	21,8	137	26,7	62	22,1	199	25,1				
Luminal B	76	18,9	32	29,1	108	21,1	86	30,6	194	24,4				
• davon:														
• Luminal B _{HER2-neg}	(44)		(14)		(58)		(50)		(108)					
• Luminal B _{HER2-pos}	(32)		(18)		(50)		(36)		(86)					
HER2-positiv	17	4,2	9	8,2	26	5,1	22	7,8	48	6,0				
triple-negativ	28	6,9	17	15,5	45	8,8	36	12,8	81	10,2				
keine Angabe	31		21		52		107		159					

* Intervallkarzinome 0–24 Monate nach Screening-Untersuchung.

** SD = Standardabweichung.

*** aufgrund intermediärem Ki-67 nicht der Kategorie Luminal A bzw. Luminal B zuordenbar.

merinnen mit 19,1 % deutlich über dem Anteil für Nichtteilnehmerinnen mit 7,0 % ($p < 0,0001$). Der Unterschied geht vor allem auf die Screeningfälle zurück (In-situ-Anteil 22,8 %). Das mittlere Erkrankungsalter ist für Teilnehmerinnen mit 60,3 Jahren 1,2 Jahre höher als für Nichtteilnehmerinnen mit 59,1 Jahren ($p < 0,0023$). Eine Detailanalyse (nicht abgebildet) zeigt, dass bei Nichtteilnehmerinnen vor allem die jüngeren Frauen (50–52 Jahre) deutlich häufiger vertreten sind im Vergleich zu Teilnehmerinnen.

Die weitere Betrachtung der tumorbiologischen Eigenschaften bezieht sich auf invasive Karzinome ($n = 953$, davon 565 Teilnehmerinnen und 388 Nichtteilnehmerinnen). Der Anteil von invasiven Intervallkarzinomen an allen invasiven Karzinomen der Teilnehmerinnen beträgt 23,2 % (131 von 565 Fällen). In Hinblick auf die Verteilung der klassischen Prognosefaktoren zeigen sich folgende Unterschiede zwischen den Gruppen: Teilnehmerinnen insgesamt weisen eine günstigere Verteilung der klassischen Prognosefaktoren im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen auf, mit mehr kleineren Tumoren im Stadium T1 (66,1 vs. 48,9 %; $p < 0,0001$), die häufiger nodal-negativ sind (78,8 vs. 65,6 %; $p < 0,0001$) und häufiger ohne Fernmetastasen auftreten (98,8 vs. 87,2 %; $p < 0,0001$). Lediglich beim Grading sind die Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen weniger ausgeprägt ($p = 0,1718$). Darüber hinaus sind Tumore von Teilnehmerinnen häufiger Hormon-Rezeptor-positiv (86,2 vs. 79,7 %; $p = 0,0747$), HER2-negativ (85,3 vs. 79,4 %; $p = 0,0336$) und weisen häufiger niedrige Ki-67-Indizes auf (40,5 vs. 29,9 %; $p = 0,0003$). Aus der ► **Tab. 2** ist weiterhin ersichtlich, dass die Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen vor allem auf die Screening-Fälle zurückgehen; Intervallkarzinome entsprechen bezüglich ihrer tumorbiologischen Eigenschaften eher den Nichtteilnehmerinnen.

Zur Kategorisierung der Subtypen nach immunohistochemischem Algorithmus (► **Tab. 1**) liegen für 83 % (794 von 953) aller invasiven Karzinome vollständige Daten vor (Teilnehmerinnen: 91 %; Nichtteilnehmerinnen: 72 %). Nach Ausschluss der Tumoren mit fehlenden Angaben zeigt sich, dass die Verteilung der Subtypen zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen deutlich voneinander abweicht ($p < 0,0003$). Tumoren des Luminal-A-Subtyps sind bei Teilnehmerinnen häufiger zu beobachten als bei Nichtteilnehmerinnen (38,4 vs. 26,7 %); Tumore der Kategorie Luminal A oder B (26,7 vs. 22,1 %) sind aufgrund des intermediären Ki-67 in unserer Auswertung nicht eindeutig zuordenbar. Hierfür wären in der klinischen Routine im Hinblick auf eine Therapie-Entscheidung weitere Tumoreigenschaften heranzuziehen (Grading, T-Stadium, Nodalstatus) oder der Einsatz einer MultigenSignatur erforderlich [12, 13]. Das Ergebnis eines Multigentests liegt im EKN in der Regel nicht vor. Seltener sind bei den Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen Tumore der Subtypen Luminal B (21,1 vs. 30,6 %) HER-2 positiv (5,1 vs. 7,8 %) und triple-negativ (8,8 vs. 12,8 %) zu beobachten.

Die Ergebnisse in ► **Tab. 3, 4** zeigen auf, in welchem Ausmaß der Ki-67-Proliferationsindex mit den tumorbiologischen Eigenschaften assoziiert ist. Teilnehmerinnen insgesamt (► **Tab. 3**) und Nichtteilnehmerinnen (► **Tab. 4**) werden getrennt dargestellt. Die Vollständigkeit der Angaben zum Ki-67-Proliferationsindex liegt mit 84 % (Teilnehmerinnen 92 %, Nichtteilnehmerinnen 72 %) geringfügig über den für intrinsische Subtypen angegebenen

Werten; Fälle mit fehlenden Werten gehen nicht in die Berechnung des p-Wertes mit ein.

Die Ergebnisse zeigen mit zunehmender Ki-67-Positivität eine zunehmend ungünstigere Verteilung der Prognosefaktoren. In der Gruppe der Teilnehmerinnen ist der Zusammenhang zwischen Ki-67 und T-Stadien (Ki-67 niedrig: T1 = 78,8 % vs. Ki-67 hoch: T1 = 51,4 %; $p < 0,0001$) noch etwas ausgeprägter als für N-Stadien (Ki-67 niedrig: N0 = 84,5 % vs. Ki-67 hoch: N0 = 72,3 %; $p = 0,0230$) und M-Stadien (Ki-67 niedrig: M0 = 100 % vs. Ki-67 hoch: M0 = 97 %; $p = 0,0316$). Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen in vergleichbarer Größenordnung; lediglich bei den M-Stadien ist der Zusammenhang hier weniger ausgeprägt ($p = 0,1761$).

Eine besonders starke Assoziation besteht zwischen Ki-67 und der Gradingverteilung ($p = 0,0001$). Für Teilnehmerinnen geht eine hohe Ki-67-Positivität von ≥ 25 % in 80,7 % der Fälle mit schnell wachsenden, undifferenzierten Tumoren (Grading III) einher. Bei einer niedrigen Ki-67-Positivität von ≤ 10 % weisen dagegen nur 4,3 % der Tumore ein Grading III auf. Die Ergebnisse für Nichtteilnehmerinnen weichen nur geringfügig von denen der Teilnehmerinnen ab.

Sensitivitätsanalyse

Es ist bekannt, dass mit dem Screening ein Stadienshift einhergeht. Insbesondere die Diagnose von langsam wachsenden, biologisch weniger aggressiven Karzinomen wird durch das Screening zeitlich vorverlegt. Unter der Annahme, dass diese prognostisch günstigen Tumore in allen Altersklassen der Teilnehmerinnen vorverlegt werden (aus der Altersklasse über 70 in die Screening-Altersklasse 65–69 Jahre; 65–69 → 60–64; 60–64 → 55–59; 55–59 → 50–54), ist abzuleiten, dass es durch die Vorverlegung der Diagnose in der jüngsten Altersklasse der 50–54-Jährigen zu mehr Tumoren mit prognostisch günstigen Eigenschaften kommen kann, wodurch das Gesamtergebnis verzerrt werden kann.

Eine weitere Verzerrung ist in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen möglich. In dieser sind vermehrt Patientinnen mit stark erhöhtem Brustkrebsrisiko zu vermuten, die genetisch bedingt ein jüngeres Erkrankungsalter aufweisen. Es ist anzunehmen, dass sie dadurch häufiger in der jüngsten Altersklasse der 50–54-Jährigen vertreten sind.

In einer Sensitivitätsanalyse haben wir daher geprüft, ob der von uns in ► **Tab. 2** beschriebene Effekt einer günstigeren Verteilung der molekularen Subtypen bei Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen auch dann erhalten bleibt, wenn wir die jüngste Altersklasse der 50–54-Jährigen aus der Untersuchung ausschließen. Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse ist, dass sich für die verbleibende Altersklasse der 55–69-Jährigen nach wie vor eine günstigere Verteilung der molekularen Subtypen für die Gruppe der Teilnehmerinnen zeigt ($p = 0,0065$) – der Anteil von Luminal-A-Karzinomen liegt hier 12,1 Prozentpunkte über dem der Nichtteilnehmerinnen (37,0 vs. 24,9 %; siehe ► **Tab. 5**).

Diskussion

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Krebsregisterdaten zu tumorbiologischen Eigenschaften von

► **Tab. 3** Tumorbiochemische Eigenschaften von Mammakarzinomen in Abhängigkeit vom Ki-67-Proliferationsindex für Teilnehmerinnen des Mammografie-Screening-Programms (DJ 2014, 50–69-jährige Frauen, Region Niedersachsen-Nordwest und Hannover).

Teilnehmerinnen*	Ki-67-Proliferationsindex						Total			p-Wert (Vergleich Spalten A bis C)	
	hoch (≥25 %) (A)		intermediär (11–24 %) (B)		niedrig (≤10 %) (C)		Ki-67 keine Angabe (D)		n		%
	n	%	n	%	n	%	n	%			
invasive Brustkrebsfälle (ICD-10 C50)	146		163		210		46		565		
T-Stadium 1	73	51,4	103	64,0	164	78,8	26	60,5	366	66,1	<0,0001
T-Stadium 2 + keine Angabe	69	48,6	58	36,0	44	21,2	17	39,5	188	33,9	
N-Stadium 0 (inkl. N1m1)	102	72,3	124	78,5	174	84,5	31	73,8	431	78,8	0,0230
N-Stadium 1 + keine Angabe	39	27,7	34	21,5	32	15,5	11	26,2	116	21,2	
M-Stadium 0	130	97,0	146	99,3	188	100,0	43	97,7	507	98,8	0,0316
M-Stadium 1 keine Angabe	4	3,0	1	0,7	0	0,0	1	2,3	6	1,2	
Grading I	12		16		22		2		52		
Grading II	1	0,7	13	8,0	51	24,3	6	14,6	71	12,7	<0,0001
Grading III keine Angabe	27	18,6	115	71,0	150	71,4	17	41,5	309	55,4	
ER+ PR+	117	80,7	34	21,0	9	4,3	18	43,9	178	31,9	
ER+ PR-	1		1		0		5		7		
ER- PR+	66	45,2	134	83,2	175	83,3	8	61,5	383	72,3	<0,0001
ER- PR-	19	13,0	20	12,4	30	14,3	3	23,1	72	13,6	
keine Angabe	2	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4	
HER2-positiv	59	40,4	7	4,3	5	2,4	2	15,4	73	13,8	
HER2-negativ keine Angabe	0		2		0		33		35		
keine Angabe	47	32,4	20	12,6	7	3,4	3	25,0	77	14,7	<0,0001
keine Angabe	98	67,6	139	87,4	200	96,6	9	75,0	446	85,3	
keine Angabe	1		4		3		34		42		

▶ **Tab. 3** (Fortsetzung)

Teilnehmerinnen*	Ki-67-Proliferationsindex						Total		p-Wert (Vergleich Spalten A bis C)		
	hoch (≥ 25 %) (A)		intermediär (11–24 %) (B)		niedrig (≤ 10 %) (C)		Ki-67 keine Angabe (D)				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
molekulare Subtypen											
Luminal A	0	0,0	0	0,0	197	95,2	0	0,0	197	38,4	<0,0001
Luminal A oder B**	0	0,0	137	86,2	0	0,0	0	0,0	137	26,7	
Luminal B	86	59,3	15	9,4	6	2,9	1	50,0	108	21,1	
• davon:											
• Luminal B _{HER2-neg}	(58)		(0)		(0)		(0)		(58)		
• Luminal B _{HER2-pos}	(28)		(15)		(6)		(1)		(50)		
HER2-positiv	19	13,1	5	3,1	1	0,5	1	50,0	26	5,1	
triple-negativ	40	27,6	2	1,3	3	1,4	0		45	8,8	
keine Angabe	1		4		3		44		52		

* Die Gruppe der Teilnehmerinnen umfasst Screeningfälle und Intervallkarzinome 0–24 Mon. nach Screening.

** aufgrund intermediärem Ki-67 nicht der Kategorie Luminal A bzw. Luminal B zuordenbar.

► **Tab. 4** Tumorbiochemische Eigenschaften von Mammakarzinomen in Abhängigkeit vom Ki-67-Proliferationsindex für Nichtteilnehmerinnen des Mammografie-Screening-Programms (DJ 2014, 50–69-jährige Frauen, Region Niedersachsen-Nordwest und Hannover).

Nichtteilnehmerinnen	Ki-67-Proliferationsindex						Total			p-Wert (Vergleich Spalten A bis C)	
	hoch (≥ 25 %) (A)		intermediär (11–24 %) (B)		niedrig (≤ 10 %) (C)		Ki-67 keine Angabe (D)		n		%
	n	%	n	%	n	%	n	%			
invasive Brustkrebsfälle (ICD-10 C50)	117		80		84		107		388		
T-Stadium 1	27	28,7	34	47,9	53	69,7	45	53,6	159	48,9	<0,0001
T-Stadium 2 + keine Angabe	67	71,3	37	52,1	23	30,3	39	46,4	166	51,1	
N-Stadium 0 (incl. N1m1)	56	61,5	37	56,1	56	76,7	53	67,9	202	65,6	0,0277
N-Stadium 1 + keine Angabe	35	38,5	29	43,9	17	23,3	25	32,1	106	34,4	
M-Stadium 0 keine Angabe	26		14		11		29		80		
M-Stadium 1 keine Angabe	69	84,1	47	85,5	61	93,8	62	86,1	239	87,2	0,1761
Grading I	13	15,9	8	14,5	4	6,2	10	13,9	35	12,8	
Grading II	35		25		19		35		114		
Grading III keine Angabe	1	0,9	3	3,8	23	28,0	13	15,5	40	11,0	<0,0001
ER+ PR+	26	22,2	63	79,7	54	65,9	42	50,0	185	51,1	
ER+ PR- keine Angabe	90	76,9	13	16,5	5	6,1	29	34,5	137	37,8	
ER- PR+ keine Angabe	0		1		2		23		26		
ER- PR- keine Angabe	51	44,0	63	81,8	74	88,1	6	42,9	194	66,7	<0,0001
HER2-positiv keine Angabe	20	17,2	9	11,7	7	8,3	2	14,3	38	13,1	
HER2-negativ keine Angabe	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	45	38,8	5	6,5	3	3,6	6	42,9	59	20,3	
	1		3		0		93		97		
	37	32,2	12	15,8	4	4,9	6	42,9	59	20,6	<0,0001
	78	67,8	64	84,2	78	95,1	8	57,1	228	79,4	
	2		4		2		93		101		

▶ **Tab. 4** (Fortsetzung)

Nichtteilnehmerinnen	Ki-67-Proliferationsindex						Total		p-Wert (Vergleich Spalten A bis C)		
	hoch (≥ 25 %) (A)		intermediär (11–24 %) (B)		niedrig (≤ 10 %) (C)		Ki-67 keine Angabe (D)				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
molekulare Subtypen											
Luminal A	0	0,0	0	0,0	75	91,5	0	0,0	75	26,7	<0,0001
Luminal A oder B*	0	0,0	62	81,6	0	0,0	0	0,0	62	22,1	
Luminal B	70	60,9	9	11,8	4	4,9	3	37,5	86	30,6	
• davon:											
• Luminal B _{HER2-neg}	(50)		(0)		(0)		(0)		(50)		
• Luminal B _{HER2-pos}	(20)		(9)		(4)		(3)		(36)		
HER2-positiv	17	14,8	3	3,9	0	0,0	2	25,0	22	7,8	
triple-negativ	28	24,3	2	2,6	3	3,7	3	37,5	36	12,8	
keine Angabe	2		4		2		99		107		

* aufgrund intermediärem Ki-67 nicht der Kategorie Luminal A bzw. Luminal B zuordenbar.

► **Tab. 5** Sensitivitätsanalyse – Verteilung der molekularen Subtypen für Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen nach Ausschluss der jüngsten Altersklasse der 50–54-jährigen Frauen.

Sensitivitätsanalyse	nur 55–69-jährige Frauen						p-Wert
	Teilnehmerinnen (TN)		Nicht-TN		Total		
	n	%	n	%	n	%	
molekulare Subtypen							
Luminal A	148	37,0	46	24,9	194	33,2	0,0065
Luminal A oder B*	106	26,5	42	22,7	148	25,3	
Luminal B	90	22,5	60	32,4	150	25,6	
HER2-positiv	22	5,5	13	7,0	35	6,0	
triple-negativ	34	8,5	24	13,0	58	9,9	
keine Angabe	37		81		118		

* aufgrund intermediärem Ki-67 nicht der Kategorie Luminal A bzw. Luminal B zuordenbar.

Mammakarzinomen bei Frauen nach vollständiger Implementierung des Mammografie-Screening-Programms in Niedersachsen.

Erstmals erfolgt dabei ein bevölkerungsbezogener Vergleich von Brustkrebs-Charakteristika zwischen Screening-Teilnehmerinnen und -Nichtteilnehmerinnen unter Berücksichtigung des Proliferationsmarkers Ki-67. Auch unter Einbeziehung der prognostisch ungünstigeren Intervallkarzinome, die mit 131 von 565 invasiven Tumoren 23,2% der Tumore der Teilnehmerinnen ausmachen, zeigen die Ergebnisse bei Teilnehmerinnen eine günstigere Verteilung der klassischen Prognosefaktoren und der intrinsischen Subtypen sowie niedrigere Werte von Ki-67 im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen. Intervallkarzinome sind in Bezug auf Tumorcharakteristika eher mit Tumoren von Nichtteilnehmerinnen vergleichbar. Um einen verzerrenden Effekt durch eventuelle Überdiagnosen im Screening zu minimieren, die vor allem unter niedriggradigen In-situ-Karzinomen zu erwarten sind [14], beziehen sich die Ergebnisse zu den tumorbiologischen Eigenschaften in dieser Studie auf invasive Tumore.

Klassische Prognosefaktoren

Prognostische Faktoren wie Tumorgöße, Nodalstatus, Grading, Hormon-Rezeptor- und HER2-Status gelten als wichtige Faktoren zur Entscheidung über die Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms [7, 13].

Erwartungsgemäß liegen in unserer Auswertung der invasiven Karzinome bei den Teilnehmerinnen günstigere TNM-Stadien als bei Nichtteilnehmerinnen vor, mit einem höheren Anteil von kleinen Karzinomen (T1: 66,1 vs. 48,9%) und Karzinomen ohne Lymphknotenbefall (N0: 78,8 vs. 65,6%). Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch in anderen nationalen und internationalen Studien [6, 15–17]; für Screeningfälle liegen sie im Rahmen der Empfehlungen der europäischen Leitlinien für Folgeuntersuchungen [2].

Die Tumorgöße korreliert dabei mit der Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall, gilt aber auch als unabhängiger Prognosefaktor mit einem Anstieg der Rezidivrate bei zunehmender

Tumorgöße [15, 18]. Eine exzellente Prognose für nodal-negative Hormon-Rezeptor-positive Tumore kleiner 1 cm wurde beobachtet [19]. Vorangegangene Studien konnten bereits einen signifikanten Unterschied der Tumorstadien-Verteilung zwischen innerhalb und außerhalb des Screenings detektierten Karzinomen zeigen, mit günstigerer Tumorstadien-Verteilung bei den Screening-Fällen [5, 20].

Das histologische Grading beeinflusst sowohl das therapeutische Prozedere als auch das weitere Outcome [18]. Unsere Ergebnisse zeigen nur einen geringen Unterschied der Gradingverteilung zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen; dies ist auf die ungünstige Differenzierung bei den Intervallkarzinomen mit einem hohen Anteil von Grading-III-Tumoren zurückzuführen. Damit weichen die vorliegenden Ergebnisse von denen einer retrospektiven Fallserie aus Nordrhein-Westfalen (NRW) ab [6], was damit begründet werden kann, dass das vorliegende Studienkollektiv bevölkerungsbezogen ist, wogegen sich das Studienkollektiv in NRW auf 2 Brustzentren bezieht. Darüber hinaus können interinstitutionelle Klassifikationsunterschiede der Pathologien zu Abweichungen führen [21].

Intrinsische Subtypen

Beim frühen Mammakarzinom haben die molekularen Subtypen einen hohen Stellenwert bezüglich der Frage, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden soll. Ziel der Therapie-Entscheidung ist es, eine Über- oder Untertherapie zu vermeiden [8, 22].

Für den Luminal-A-Subtyp, der einen niedrigen Ki-67-Index ($\leq 10\%$) aufweist, zeigen sich in der vorliegenden Studie deutliche Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen (38,4 vs. 26,7%). Nach den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie kann für Luminal-A-Tumoren überwiegend auf eine Chemotherapie verzichtet werden [7]. In der Annahme einer leitliniengerechten Therapie dürfte die Gesamtgruppe der Teilnehmerinnen (inklusive der Intervallkarzinome) somit deutlich häufiger eine schonendere Therapie erfahren haben als die Nicht-

teilnehmerinnen. Der Unterschied von 11,7 Prozentpunkten zwischen diesen beiden Studiengruppen bestätigt die Ergebnisse der Studie aus NRW, bei der der Unterschied zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen in Bezug auf das Vorliegen einer Indikation für eine (neo-)adjuvante Chemotherapie 10,8 Prozentpunkte betrug [6]. Für Luminal-A-Tumoren mit hoher Hormon-Rezeptor-Positivität (PR > 20%) und niedrigem Ki-67-Index (< 20%) konnten im Vergleich zu Luminal-B-Tumoren ein niedrigeres Tumor-Stadium und ein längeres krankheitsfreies Überleben beobachtet werden [23].

Auch der mit den EKN-Daten nicht weiter differenzierbare Subtyp Luminal A oder B (Ki-67-Index 11–24%) ist bei Teilnehmerinnen häufiger vertreten als bei Nichtteilnehmerinnen (26,7 vs. 22,1%). Für diese Tumoren wären zur eindeutigen Klassifizierung weitere klinisch-pathologische Parameter, wie Tumorgröße, Grading, Anzahl befallender Lymphknoten oder Ergebnisse von Genexpressions-Analysen heranzuziehen [12, 13]. Insbesondere für das letztgenannte Merkmal liegen im EKN keine routinemäßig auswertbaren Daten vor. Für eine grobe Abschätzung der Verteilung dieser Tumoren auf die Subtypen Luminal A oder Luminal B wurde eine Unterauswertung der Kategorie Luminal A oder B durchgeführt (nicht dargestellt): Für diese Kategorie zeigte sich, dass die Häufigkeit von Tumoren mit ungünstigem T-Stadium (T3+) oder Grading (III) bei Teilnehmerinnen etwas geringer ist, verglichen mit Nichtteilnehmerinnen (20,4 vs. 27,4%). Daraus lässt sich schließen, dass in der vorher diskutierten Kategorie Luminal A der Unterschied zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen noch unterschätzt wird.

In der vorliegenden Studie war die Subtypen-Verteilung bei den Intervallkarzinomen weitgehend mit der Verteilung bei Tumoren der Nichtteilnehmerinnen vergleichbar.

Proliferationsmarker Ki-67

Es besteht eine deutliche Assoziation zwischen Ki-67 und den klassischen Prognosefaktoren. Nach unserer Kenntnis zeigt die vorliegende Auswertung erstmals auf, dass diese Assoziation in gleichem Ausmaß sowohl bei Teilnehmerinnen als auch bei Nichtteilnehmerinnen des Screenings zu beobachten ist (► **Tab. 3, 4**). Besonders ausgeprägt ist der Zusammenhang zwischen der Höhe von Ki-67 und der Gradingverteilung (jeweils $p < 0,0001$): Sowohl Teilnehmerinnen als auch Nichtteilnehmerinnen weisen bei einer hohen Ki-67-Expression ($\geq 25\%$) einen hohen Anteil von Grading-III-Tumoren auf (80,7 bzw. 76,9%). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ki-67 ein Prognosefaktor ist, der jedoch nicht unabhängig ist.

Beide Parameter geben Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumorzellen: Das Antigen Ki-67 wird nur während der aktiven Phasen des Zellzyklus gebildet und nachgewiesen, während es bei ruhenden Zellen (G0-Phase) nicht exprimiert wird [24]. Das histologische Grading bewertet den Differenzierungsgrad von Tumorzellen anhand des Wachstumsmusters, der Kern-Pleomorphie und der Mitosehäufigkeit. Die Mitosezahl beeinflusst dabei vorrangig den prognostischen Wert des Gradings und ist vor allem bei den schlecht differenzierten (G3)-Tumoren erhöht [25].

Entsprechend zeigen unsere Daten auch einen Zusammenhang zwischen Ki-67 und der Tumorgröße ($p < 0,0001$) mit höhe-

rem Anteil von hochproliferierenden zu niedrigproliferierenden Tumoren im Tumorstadium T2+, sowohl bei Teilnehmerinnen als auch bei Nichtteilnehmerinnen.

Bemerkenswert ist allerdings, dass in der Kategorie T2+ bei den Teilnehmerinnen das Verhältnis der absoluten Fallzahlen der hochproliferierenden zu niedrigproliferierenden Tumoren bei 1:0,64 liegt ($n = 69$ zu 44). Davon weicht das Verhältnis bei Nichtteilnehmerinnen mit 1:0,34 ($n = 67$ zu 23) deutlich ab (► **Tab. 3, 4**). Teilnehmerinnen scheinen somit auch bei größeren Tumoren häufiger einen niedrigeren Ki-67-Proliferationsindex aufzuweisen als Nichtteilnehmerinnen. Dieses Ergebnis passt zu der Annahme, dass große, jedoch langsam wachsende Tumoren seltener klinisch auffällig werden und daher eher im Screening detektiert werden dürften als große hochproliferative Tumore. Letztere dürften aufgrund des schnelleren Wachstums eher mit klinischen Veränderungen einhergehen und bevorzugt außerhalb des Screenings in Erscheinung treten.

Ähnliche Effekte sind auch für die Kategorie N1+ zu beobachten. Eine modellierte Analyse könnte hier weitere Aufschlüsse geben.

Mehrere Studien zeigten vergleichbare Zusammenhänge zwischen Ki-67 und weiteren Prognosefaktoren [10, 26–28] oder untersuchten die prognostische Wertigkeit von Ki-67 [10, 11, 29]. Eine multizentrische Auswertung von Krebsregisterdaten durch Inwald et al. ergab dabei eine Assoziation zwischen der Expression von Ki-67 und weiteren klinischen und histopathologischen Parametern, ebenfalls vor allem zwischen Ki-67 und der Gradingverteilung [10]. Darüber hinaus erwies sich Ki-67 als unabhängiger prognostischer Faktor für das erkrankungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben mit einem signifikanten Rückgang beider Parameter ab einem Ki-67-Index von > 25%.

Im Hinblick auf einen klinischen Nutzen von Ki-67 zur Therapieentscheidung befürwortet die Konsensus-Empfehlung einer internationalen Arbeitsgruppe zu Ki-67 aus 2019 die Ki-67-Testung bei frühem ER-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom mit dem Hinweis, bei einem Ki-67-Index < 5% auf eine adjuvante Chemotherapie zu verzichten bzw. diese ab einem Ki-67-Index von > 30% durchzuführen. Im intermediären Bereich dagegen wird die Inter-Observer-Konkordanz für die Ki-67-Bestimmung als nicht ausreichend erachtet [30]. In ihrer Stellungnahme zu den aktuellen St.-Gallen-Konsensus-Empfehlungen rät eine deutsche Expertengruppe für oben genannte Tumoren mit intermediärem Ki-67 zwischen 10 und 25%, weitere Kriterien zur Risikoabschätzung heranzuziehen [12]. Diese Einteilung der „Cut points“ ist nahezu deckungsgleich mit der Festlegung des intermediären Bereichs von Ki-67 in der vorliegenden Studie.

Ein abschließender Blick auf die Untergruppe der Intervallkarzinome (► **Tab. 2**) zeigt, dass der Anteil hochproliferierender Tumoren (Ki-67-Index $\geq 25\%$) 2-fach höher ist als bei Screening-Fällen (46,4 zu 23,1%) und über dem der Nichtteilnehmerinnen (41,6%) liegt. Vergleichsdaten zur Verteilung von Ki-67 bei Intervallkarzinomen gibt es bisher nur vereinzelt. In einer 2020 veröffentlichten Arbeit von Cabioglu war der Anteil mit hoher Ki-67-Expression ($\geq 20\%$) bei den Intervallkarzinomen ebenfalls fast doppelt so hoch wie bei im Screening detektierten Tumoren [31].

Ursächlich dafür kann eine unterschiedliche Häufung von Phänotypen sein, mit einem höheren Anteil von schnell wachsenden

und daher klinisch auffällig gewordenen triple-negativen und HER2-positiven Subtypen im Intervall [32, 33]. Dementsprechend konnte in der Studie von Alanko et al (2021) in Intervallkarzinomen beider Subtypen histologisch ein hohes Grading mit überwiegend Grading III nachgewiesen werden; auch lagen höhere Ki-67-Index-Mediane als bei luminalen Tumoren vor [34].

Stärken und Limitationen

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die hohe Vollständigkeit der Daten des EKN, die mit über 95 % aller erwarteten Mammakarzinome fast einer Vollerhebung entspricht. Die Bezugsbevölkerung umfasst ca. 25 % aller anspruchsberechtigten 50–69-jährigen Frauen des MSP in Niedersachsen; es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse repräsentativ für Niedersachsen sind. Positiv ist außerdem die bereits seit 2005 im EKN etablierte bevölkerungsbezogene Erfassung von Intervallkarzinomen zu bewerten [35]. Damit können diese im Vergleich zu Screening-Fällen prognostisch ungünstigeren Intervallkarzinome in die Gruppe der Screening-Teilnehmerinnen einbezogen werden.

Eine weitere Stärke ist die hohe Vollständigkeit der erfassten Merkmale im EKN. So liegen die Angaben zu Ki-67 in 84 % der Fälle für das untersuchte Diagnosejahr 2014 vor (Teilnehmerinnen: 92 %; Nichtteilnehmerinnen: 72 %). Wie auch in der oben genannten Studie von Inwald et al. (78 % vollständige Ki-67-Angaben, [10]) unterstreicht die hohe Vollständigkeit der Daten den Stellenwert von Ki-67 in der klinischen Routine, obwohl die Hinzunahme von Ki-67 zu den konventionellen Prognosefaktoren nicht uneingeschränkt empfohlen wird [7].

Die Ausprägung ‚keine Angabe‘ ist zwischen den Untersuchungsgruppen zum Teil ungleich verteilt, für die Altersgruppe 50–69 Jahre ist eine Verzerrung der Ergebnisse für die meisten Parameter nicht anzunehmen. Fälle mit fehlenden Angaben wurden aus den jeweiligen Analysen ausgeschlossen; im Sinne der Transparenz sind sie jedoch als Fallzahl in den Tabellen mit ausgewiesen. Bei Ki-67 kann der Ausschluss dieser Fälle mit einer leichten Verzerrung der Ergebnisse in Richtung einer Unterschätzung der Häufigkeit von triple-negativen und HER2-positiven Karzinomen einhergehen, da Ki-67 bei diesen Subtypen z. T. nicht bestimmt wird. In den S3-Leitlinien heißt es dazu: „Triple-negative und HER2-positive Karzinome werden in der Regel neoadjuvant behandelt. In dieser Situation ist der Ki-67-Wert nicht mehr unbedingt relevant.“ ([7], S. 130). Die Angaben zur neoadjuvanten Behandlung standen für diese Auswertung leider nicht zur Verfügung. In der Studie von Braun et al. lag der Anteil neoadjuvant behandelter Mammakarzinome bei 3,7 % für Teilnehmerinnen und bei 7,5 % für Nichtteilnehmerinnen [6].

Diese Studie wurde als retrospektive Beobachtungsstudie anhand von Routinedaten durchgeführt. Als mögliche Verzerrung ist ein Healthy Screen Participation Bias anzuführen – dieser besagt, dass gesündere Frauen mit einem geringeren Mortalitätsrisiko eher am Screening teilnehmen [36, 37]. So konnten Czwikla et al. (2019) anhand von Routinedaten der BARMER aufzeigen, dass sich Teilnahme-Barrieren insbesondere bei schweren, das tägliche Leben stark beeinträchtigenden Erkrankungen andeuten [37]. Weniger schwere Erkrankungen könnten hingegen zu einer

erhöhten Sorge um die eigene Gesundheit und einer erhöhten Motivation für eine MSP-Teilnahme führen.

Auch das individuelle Risikoprofil kann den Screening-Status beeinflussen: Frauen mit stark erhöhtem Risiko für Brustkrebs (zum Beispiel BRCA1/2-Trägerinnen) wird empfohlen, sich in spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs engmaschig präventiv betreuen zu lassen. Bei Auftreten eines Mammakarzinoms befinden sich diese Hochrisiko-Patientinnen dann vermehrt in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen. Eine gewisse Überschätzung der Unterschiede ist daher nicht auszuschließen. Anhand der EKN-Daten sind diese Hochrisiko-Patientinnen nicht zu ermitteln. Allgemein wird der Anteil von genetisch bedingtem Brustkrebs auf 5–10 % aller Brustkrebserkrankungen geschätzt [38].

Frauen mit moderater Risikoerhöhung empfiehlt die „Strahlenschutzkommission (SSK) -Orientierungshilfe für bildgebende Verfahren“ [39] – dagegen die Teilnahme am Mammografie-Screening-Programm – zusammen mit ergänzenden Verfahren nach Nutzen-Risiko-Analyse. In der Praxis zeigt sich, dass Risikofrauen, denen eine jährliche Mammografie empfohlen wird, diese häufig im Wechsel wahrnehmen: ein Jahr kurativ, im nächsten Jahr Screening-Teilnahme. Dies bestätigen auch die Daten einer EKN-Befragung zum Diagnoseanlass von Brustkrebs bei niedersächsischen Brustkrebspatientinnen des Diagnosejahres 2008 [40], die wir zu dieser Fragestellung noch einmal neu ausgewertet haben (unveröffentlichtes Ergebnis). Von den 1917 Teilnehmerinnen dieser Studie beschrieben 17,5 % (n = 335) aller Patientinnen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (definiert als früherer eigener Brustkrebs oder Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades). Von diesen 335 Risiko-Patientinnen gaben 44 % (n = 148 von 335) an, dass ihre Erkrankung im organisierten Screening befundet wurde. Nur geringfügig darüber lag mit 48 % (n = 160) der Anteil von Risiko-Patientinnen, deren Brustkrebs erstmals in der ambulanten oder stationären Versorgung befundet wurde; für 8 % (n = 27) war der Diagnoseanlass nicht eindeutig zuordenbar. Sollten Risikofrauen im jährlichen Wechsel eine Screening- und eine kurative Mammografie durchführen lassen, zählen sie zudem bei Auftreten eines Intervallkarzinoms innerhalb von 24 Monaten nach einer unauffälligen Screening-Untersuchung immer zu den Teilnehmerinnen, obwohl die Diagnose in der kurativen Versorgung stattfand. In unserer Studie wirkt dies einer Überschätzung der Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen in einem gewissen Ausmaß entgegen.

Weitere Verzerrungen sind in der Gruppe der Screening-Teilnehmerinnen möglich durch die Vorverlegung der Diagnose, insbesondere von langsam wachsenden Karzinomen, sowie in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen – aufgrund des genetisch bedingten jüngeren Erkrankungsalters der Hochrisiko-Patientinnen. So zeigt sich auch in unseren Daten ein jüngeres mittleres Erkrankungsalter der Nichtteilnehmerinnen (59,1 Jahre) im Vergleich zu den Teilnehmerinnen (60,3 Jahre). Da in beiden Untersuchungsgruppen die jüngste Altersgruppe der 50–54-Jährigen von der jeweiligen Verzerrung besonders betroffen sein müsste, haben wir in einer Sensitivitätsanalyse geprüft, inwieweit der Ausschluss dieser Altersklasse die Ergebnisse verändert. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die günstigere Verteilung der molekularen Subgruppen bei Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen auch bei alleiniger Betrachtung der 55–69-Jährigen bestehen bleibt.

Schlussfolgerungen

Mammakarzinome bei Teilnehmerinnen am MSP weisen häufiger günstigere Tumor-Eigenschaften und Prognosefaktoren auf als Karzinome bei Nichtteilnehmerinnen. Dieses spiegelt sich in unserer Studie in der Verteilung der intrinsischen Subtypen wider, mit einem höheren Anteil von Luminal-A-Tumoren bei Teilnehmerinnen. Damit bestätigen unsere Ergebnisse bisherige Erkenntnisse auch auf bevölkerungsbezogener Ebene, wobei eine mögliche Verzerrung durch unterschiedliche Risikokonstellationen in beiden Gruppen mit potenziellem Einfluss auf die Tumorbiologie nicht auszuschließen ist. Die Ergebnisse legen nahe, dass an Brustkrebs erkrankte Teilnehmerinnen sogar unter Berücksichtigung der prognostisch ungünstigeren Intervallkarzinome häufiger einer schonenderen Therapie zugeführt werden können als an Brustkrebs erkrankte Nichtteilnehmerinnen. Weitere Studien unter Heranziehung von Inzidenzraten, wie z. B. der Stadien-spezifischen Inzidenz fortgeschrittener Tumore, wären zu dieser Fragestellung wünschenswert; aufgrund der nicht ganz einfachen Bestimmung der Anzahl von Nichtteilnehmerinnen in der 2-jährlich anspruchsberechtigten Bevölkerung (Nennerberechnung) wäre eine methodische Studie hierzu anzustreben. Inwieweit Unterschiede auch bei der Krankheitsbewältigung (hier vor allem bei der empfundenen Lebensqualität) und bei Überlebensparametern zwischen beiden Gruppen vorliegen, sollte ebenfalls Gegenstand weiterer Studien sein.

Ethische Aspekte

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Interessenkonflikte

BM ist als befundende Ärztin im Mammografie-Screening tätig. IU und JK haben keine Interessenkonflikte. GH ist als Leiter des Referenzzentrums Mammografie Nord mit der Qualitätssicherung des Mammografie-Screening-Programms beauftragt und Leiter der Screening-Einheit Niedersachsen Nordwest. MH ist als Dokumentarin im Referenzzentrum Mammografie Nord angestellt.

Literatur

- [1] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Hrsg. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. doi:10.25646/8353
- [2] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol* 2008; 19: 614–622. doi:10.1093/annonc/mdm481
- [3] Walters S, Maringe C, Butler J et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population-based study. *Br J Cancer* 2013; 108: 1195–1208. doi:10.1038/bjc.2013.6
- [4] Malek D, Kaab-Sanyal V. Implementation of the German Mammography Screening Program (German MSP) and First Results for Initial Examinations, 2005–2009. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 183–187. doi:10.1159/000446359
- [5] Urbschat I, Gnas L, Pauly F et al. Brustkrebs-T-Stadienverteilung von Screeningfällen, Intervallkarzinomen, früheren und Nichtteilnehmerinnen des MSP: Eine Auswertung des EKN. *Das Gesundheitswesen* 2017; 79: 773. doi:10.1055/s-0037-1605975
- [6] Braun B, Khil L, Tio J et al. Differences in breast cancer characteristics by mammography screening participation or non-participation. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2018. doi:10.3238/arztebl.2018.0520
- [7] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020. Im Internet (Stand: 06.07.2020): <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>
- [8] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017; 389: 1134–1150. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8
- [9] Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 207–212. doi:10.1093/jnci/djm289
- [10] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 539–552. doi:10.1007/s10549-013-2560-8
- [11] Petrelli F, Viale G, Cabiddu M et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153: 477–491. doi:10.1007/s10549-015-3559-0
- [12] Untch M, Fasching PA, Brucker SY et al. Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: German Expert Opinions on the 17th International St. Gallen Consensus Conference. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 637–653. doi:10.1055/a-1483-2782
- [13] AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Im Internet (Stand: 02.08.2021): 2021 <http://www.ago-online.de>
- [14] van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 47. doi:10.1186/s13058-016-0705-5
- [15] Bucchi L, Barchielli A, Ravaoli A et al. Screen-detected vs clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size. *Br J Cancer* 2005; 92: 156–161. doi:10.1038/sj.bjc.6602289
- [16] Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004; 91: 861–867. doi:10.1038/sj.bjc.6602075
- [17] Urbschat I, Kieschke J, Hecht G. Programm-Screening: Brustkrebsinzidenz, Tumorstadienverteilung und Intervallkarzinomhäufigkeit nach Einführung des Mammografie-Screening-Programms in Niedersachsen. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 3/2014: 44–47
- [18] Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606–616. doi:10.1634/theoncologist.9-6-606
- [19] Kolben T, Harbeck N, Wuerstlein R et al. Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a,b) – results from the Munich Cancer Registry. *Breast* 2015; 24: 24–31. doi:10.1016/j.breast.2014.10.007
- [20] Weigel S, Batzler WU, Decker T et al. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo* 2009; 181: 1144–1150. doi:10.1055/s-0028-1109831
- [21] Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2341–2349. doi:10.1200/JCO.2015.63.5383

- [22] Degenhardt T, Harbeck N, Würstlein R. Individuelle Tumorthherapie beim Mammakarzinom – Möglichkeiten der Vermeidung von Über- und Untertherapie unter besonderer Berücksichtigung zielgerichteter Therapien. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2015; 47: 57–65
- [23] Arima N, Nishimura R, Osako T et al. Ki-67 index value and progesterone receptor status can predict prognosis and suitable treatment in node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative tumors. *Oncol Lett* 2019; 17: 616–622. doi:10.3892/ol.2018.9633
- [24] Gerdes J, Schwab U, Lemke H et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13–20. doi:10.1002/ijc.2910310104
- [25] van Dooijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch* 2021. doi:10.1007/s00428-021-03141-2
- [26] Kanyilmaz G, Yavuz BB, Aktan M et al. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Health* 2019; 15: 256–261. doi:10.5152/ejbh.2019.4778
- [27] Ragab HM, Samy N, Afify M et al. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol* 2018; 16: 479–484. doi:10.1016/j.jgeb.2018.03.002
- [28] Liang Q, Ma D, Gao RF et al. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep* 2020; 10: 7648. doi:10.1038/s41598-020-64523-1
- [29] Fasching PA, Gass P, Haberle L et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175: 617–625. doi:10.1007/s10549-019-05198-9
- [30] Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 808–819. doi:10.1093/jnci/djaa201
- [31] Cabioglu N, Gurdal SO, Kayhan A et al. Poor Biological Factors and Prognosis of Interval Breast Cancers: Long-Term Results of Bahcesehir (Istanbul) Breast Cancer Screening Project in Turkey. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 1103–1113. doi:10.1200/GO.20.00145
- [32] Domingo L, Salas D, Zubizarreta R et al. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R3. doi:10.1186/bcr3595
- [33] Caldarella A, Puliti D, Crocetti E et al. Biological characteristics of interval cancers: a role for biomarkers in the breast cancer screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 181–185. doi:10.1007/s00432-012-1304-1
- [34] Alanko J, Tanner M, Vanninen R et al. Triple-negative and HER2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 187: 267–274. doi:10.1007/s10549-020-06060-z1
- [35] Urbschat I, Kieschke J, Schlanstedt-Jahn U et al. Beiträge bevölkerungsbezogener Krebsregister zur Evaluation des bundesweiten Mammografie-Screenings – Erste Ergebnisse zu Brustkrebsinzidenz und T-Stadienverteilung von Teilnehmerinnen des Mammografie-Screenings Weser-Ems (MSWE) im bevölkerungsbezogenen Vergleich. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 448–454. doi:10.1055/s-2005-858515
- [36] Garrido MV, Zentner A, Busse R et al. Systematischer Review internationaler Evaluationen von Mammografie-Screening-Programmen – Strategien zur Kontrolle von Bias. TU Berlin und ZI KVB, 2010
- [37] Czwikla J, Langner I, Schüssler F et al. Soziodemografische und gesundheitliche Unterschiede in der Teilnahme am deutschen Mammografie-Screening-Programm. *Gesundheitswesen* 2019; 81 (8): 739. doi:10.1055/s-0039-1694587
- [38] Deutsche Krebsgesellschaft. <https://krebsgesellschaft.de/onko-internet-portal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/erblicher-brustkrebs-wenn-der-k.html> (Zugriffen: 27.01.2022)
- [39] Orientierungshilfe für bildgebende Verfahren. Empfehlung der Strahlenschutzkommission vom 27.06.2019. <https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2019/2019-06-27Orientie.html> (Zugriffen: 27.01.2022)
- [40] Urbschat I, Schnakenberg R, Jopp C et al. Validierung einer Fragebogenerhebung zum Diagnoseanlass von Brustkrebs anhand von Krebsregisterdaten, DGEpi 2015. http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/veroeffentlichungen/Poster/DGEPI%202015_Poster_final.pdf (Zugriffen: 27.01.2022)