

Ist eine Neubewertung des Mammografie-Screenings notwendig?

YLVIA H. HEYWANG-KÖBRUNNER, ASTRID HACKER

- 1 Einleitung** _____ 13
- 2 Wirkung des Mammografie-Screenings** _____ 14
 - 2.1 Mortalitätsreduktion _____ 14
 - 2.2 Weitere positive Effekte _____ 16
- 3 Negative Effekte von Screening** _____ 17
 - 3.1 Strahlendosis _____ 17
 - 3.2 Falsch-positive Diagnosen _____ 17
 - 3.3 Überdiagnosen _____ 17
 - 3.4 Intervallkarzinome _____ 18
- 4 Abwägung von Vor- und Nachteilen
und Kommunikation** _____ 19
- 5 Schlussfolgerung** _____ 21
 - 5.1 Welche Alternativen gibt es? _____ 21
- Literatur** _____ 22



TzM News

www.tumorzentrum-muenchen.de

Exzellent informiert vom Tumorzentrum München

- Abonnieren Sie die TzM-News, das offizielle Mitteilungsorgan des Tumorzentrums München. Für nur 15 Euro jährlich inklusive Versandkosten.

Die viermal jährlich erscheinende TzM-News ist das offizielle Mitteilungsorgan des Tumorzentrums München (TZM). Seit seiner Gründung im Jahre 1976 bemüht sich das TZM, akademisches Wissen in die klinische Praxis umzusetzen. Die TzM-News spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle und wird regelmäßig von etwa 5.000 klinisch tätigen Onkologen gelesen.

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
 Vertrieb TzM-News
 Landsberger Straße 480 a · 81241 München
 089-820 737-0 · TzM-News@Lukon.de



1 Einleitung

Das Mammografie-Screening gehört zu den Gebieten der Medizin, für welche umfangreichste Daten erhoben wurden. Die Notwendigkeit einer engmaschigen Überprüfung ergibt sich aus der systematischen Untersuchung asymptomatischer Frauen. Für Frauen, die schlussendlich nicht erkranken, müssen eventuelle Nebenwirkungen vertretbar sein; sie müssen die Vorteile rechtfertigen, die insbesondere für die Frauen erwartet werden, die erkranken. Keine Rechtfertigung bestünde, wenn Erkrankte nicht oder in nicht ausreichendem Ausmaß Vorteile zu erwarten hätten.

Seit mehr als 20 Jahren gibt es Befürworter und Gegner von Früherkennung. Zwischen ihnen besteht ein Glaubenskrieg, der unglücklicherweise gerade von Früherkennungsgegnern in zunehmendem Ausmaß an die Öffentlichkeit getragen wurde. Zu den unerfreulichsten Entwicklungen gehört, dass Screening-Kritiker den Befürwortern, die sie „Screeener“ nennen, einseitig Interessenskonflikte vorwerfen. Hierzu ist Folgendes richtigzustellen:

Mortalitätsberechnungen und Berechnungen von Überdiagnosen werden ausschließlich durch hierfür beauftragte epidemiologische Institute und nicht durch „Screeener“ durchgeführt. Diese Epidemiologen und Expertengremien sind mindestens so unabhängig wie Screening-Gegner.

Im Screening tätige Ärzte, die wie auch die Erstautorin im Screening-Programm arbeiten, könnten ein finanzielles Interesse haben. Dieses Interesse dürfte jedoch in Deutschland begrenzt sein, wenn man die geringe Gewinnspanne des Screenings mit der anderer Maßnahmen (IGeL-Untersuchungen anderer bildgebender Methoden, graues Screening) vergleicht, die statt eines Mammografie-Screenings propagiert werden könnten.

Die im Folgenden zitierten Daten geben die aktuelle Datenlage wieder, wie sie zuletzt auch im November 2014 durch ein unabhängiges Gremium der WHO analysiert wurde und in einem neuen IARC-Handbuch Mitte 2015 zur Publikation angekündigt ist.

Einen hohen Anteil bei der derzeitigen Verunsicherung haben ständig wechselnde Bezugspunkte bei der Kommunikation von Screening-Effekt und -Nebenwirkungen. Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen werden – entsprechend der Empfehlung von Christian Weymayr – alle hier dargestellten Zahlen auf ein 2-jährliches Screening über 20 Jahre bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren bezogen beziehungsweise umgerechnet [42].

In die hier gegebene Bewertung von Vor- und Nachteilen fließen die medizinischen Erfahrungen der Erstautorin und die Erfahrungen aus dem täglichen Kontakt mit Screening-Teilnehmerinnen ein.

2 Wirkung des Mammografie-Screenings

2.1 Mortalitätsreduktion

Bislang werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als höchste Evidenz für die Bewertung eines medizinischen Effekts angesehen. Im Gegensatz zu Therapiestudien, wo Placebos verabreicht werden können, wird aber bei Diagnostikstudien einem Teil der Frauen die entsprechende Diagnostik (Screening) angeboten, dem anderen Teil nicht. Die damit fehlende Verblindung fördert, dass ein bedeutender Anteil (bis zu 25%) der Nicht-Eingeladenen diese Maßnahme dennoch wahrgenommen haben, also Mammografien durchführen ließen (sogenanntes Cross-Over). Hinzu kommt, dass bei allen RCTs durchschnittlich nur circa 70% der eingeladenen Frauen tatsächlich teilnahmen. Beide Effekte bewirken, dass der Wert der diagnostischen Maßnahme für die tatsächliche Teilnehmerin in den RCTs unterschätzt wird.

Insgesamt liegen 10 randomisierte Studien vor, wovon in Metaanalysen meist (7–) 8 als geeignet eingeschlossen wurden. Frühere wie auch **alle** aktuellen Metaanalysen und systematische Reviews der RCTs [9, 14, 15, 21, 32, 33, 36, 40, 43], einschließlich des Cochrane-Reviews [14] und des Reviews des Swiss Medical Board [40], bestätigen einhellig eine durchschnittliche Mortalitätsreduktion für Eingeladene versus Nicht-Eingeladene von 19%–23%. Für die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen wird meist eine Mortalitätsreduktion für Eingeladene um 23% angegeben.

In einer Zusatzanalyse postuliert Goetzsche aber einen geringeren Effekt als den der eigenen Metaanalyse: Allein aufgrund des gewählten Randomisierungsverfahrens (6 der RCTs wandten Clusterrandomisierung an [bei Clusterrandomisierung werden Ortschaften oder Bezirke, nicht Einzelpersonen innerhalb der Ortschaften, randomisiert]) stuft er 6/8 RCTs als minderwertig ein, während er aufgrund der individuellen Randomisierung nur 2 RCTs, den Malmoe-Trial und den CNBSS-Trial (Canada-Studie), als hochwertig einstuft. Dieses Vorgehen führt zu einer Reduzierung des Effekts auf 15%, wird aber von maßgeblichen anderen Expertengremien [15, 21, 43] als unbegründet abgelehnt.

Für die sogenannte **Canada-Studie (CNBSS)**, die Mammografie versus klinische Untersuchung/Selbstuntersuchung getestet hatte, waren im Jahr 2014 die Ergebnisse nach 25 Jahren Nachbeobachtung publiziert und umfassend als neue Erkenntnis an die Presse kommuniziert worden. Auch nach 25 Jahren hatte diese Studie als einzige der 8 RCTs keinen Effekt gezeigt [30].

Tatsächlich war diese randomisierte kontrollierte Studie von Anfang an heftig umstritten. Folgende Kritikpunkte wurden umfassend publiziert [5, 28]:

- 3 schlechte Mammografie- und Befundungsqualität,
- 3 Selektion (68% Tastbefunde),

TZM Essential

Auf Basis der Daten der randomisierten Studien gilt (unverändert) eine Mortalitätsreduktion für Eingeladene von circa 23% gegenüber Nicht-Eingeladenen bei 2-jährlichem Screening (Alter 50–69 Jahre) und einer Teilnehmerate von 70%.

- 3 statistische Power,
- 3 Zweifel an einer korrekten Randomisierung (sie erfolgte nach der klinischen Untersuchung vor Ort) mit erheblicher Ungleichverteilung der fortgeschrittenen Stadien bei Frauen <50 Jahren.

Trotz der Kritik war diese Studie in fast allen Metaanalysen berücksichtigt, in die sie mit 0%-Effekt in alle Berechnungen immer schon einging.

Dass der Effekt nach 25 Jahren Nachbeobachtung nicht zugenommen hat, war zu erwarten und entspricht keiner neuen Erkenntnis.

Die oben genannte für die RCTs belegte Mortalitäts-senkung von circa 23% bezieht sich auf die Mortalitäts-senkung in einer Bevölkerung, in der 70% der Eingeladenen am Screening teilnehmen. Für die einzelne Teilnehmerin, die naturgemäß nicht nur zu 70% teilnimmt, ergibt sich hieraus jedoch eine zu erwartende Mortalitäts-senkung (im Erkrankungsfall) von >30% [3].

Seit Durchführung der RCTs sind inzwischen >30 Jahre vergangen. Seither haben sich sowohl die Mammografiequalität, die weiteren diagnostischen Möglichkeiten wie die Therapie entscheidend geändert.

Daher ist die Anwendbarkeit dieser Ergebnisse auf die heutige Situation mit Recht zu hinterfragen. Für die Bewertung laufender Screening-Programme gelten inzidenzbasierte Kohorten-Studien als der robusteste Studientyp, ergänzt durch Fall-Kontroll-Studien. Bei inzidenzbasierten Kohortenstudien (IBM incidence based mortality study) werden Todesfälle, die auf Brustkrebserkrankungen vor Start des Screenings beruhen, ausgeschlossen.

Nur wenige Kohortenstudien [23, 26] zeigen einen geringen Effekt. Kritikpunkte betrafen den fehlenden Ausschluss der Karzinom-Todesfälle nach Erkrankungen vor Start des Screenings sowie unzureichende Nachbeobachtungszeit.

Systematische Reviews der IBMs wurden von Broeders [4], Njor [34] und Irvin [22] erstellt. Diese Ergebnisse werden gestützt von aktuellen IBMs aus Canada (Pan-Kanadische Studie) [7], Norwegen [20, 35] und Dänemark [6, 41]. Bezogen auf die Screening-Einladung ergibt sich eine Mortalitätsreduktion >20%, für die tatsächliche Teilnehmerin von circa 40%.

Eine Metaanalyse von 8 Fall-Kontroll-Studien [4] zeigte eine Mortalitätsreduktion für Teilnehmerinnen von durchschnittlich 48%. Bei den genannten Studien hatten Screening-Teilnehmerinnen in gleichem Ausmaß wie Nicht-Teilnehmerinnen Zugang zu State-of-the-Art-Therapie. Der nachgewiesene Effekt ist unabhängig von Therapieeffekten, wenngleich sich die Effekte von Therapie und Früherkennung nicht addieren.

TZM Essential

Die Canada-Studie (CNBSS) war aufgrund erheblicher Zweifel an Mammografie- und Studienqualität immer schon höchst umstritten. Die Daten nach 25 Jahren Follow-up zeigen keine neuen Erkenntnisse und widerlegen nicht die Daten aus anderen RCTs mit vergleichbar langem Follow-up.

TZM Essential

Die Mortalitätsreduktion für tatsächliche Teilnehmerinnen ist als höher (>30%) einzuschätzen als die Mortalitätsreduktion, die sich anhand der RCTS für Eingeladene errechnet.

TZM Essential

Aktuelle Ergebnisse aus laufenden Screening-Programmen zeigen im Mittel eine Mortalitätsreduktion von 20%–25% bezogen auf die Screening-Einladung und von 40%–48% für die tatsächliche Teilnehmerin.

Trendstudien werden als wenig geeignet angesehen, um bevölkerungsbezogene Screening-Effekte zu interpretieren. Der Grund hierfür ist, dass weder die relevanten Zeitperioden noch die einzelnen Einflüsse voneinander abgrenzbar sind.

Als typisches Beispiel kann der wiederum in der Presse mehrfach zitierte Artikel von Bleyer [2] genannt werden. Er berichtete anhand der Daten des amerikanischen Krebsregisters (SEER), dass über die letzten 42 Jahre (1976–2008) die Mammakarzinome um 31% zugenommen hatten, während die Zahl später Stadien unverändert geblieben sei. Er korrelierte diese Beobachtung (ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe) ausschließlich mit einem in diesem Zeitraum zunehmenden Einsatz der Mammografie und schlussfolgerte, dass Mammografie keinen Effekt auf die Mortalität habe. Die zusätzlich diagnostizierten 31% Karzinome führte er ebenfalls ausschließlich auf Mammografie zurück und klassifizierte sie als Überdiagnosen.

Helvie hingegen wies auf einen natürlichen Inzidenzanstieg hin, der bei Männern 0,9%/Jahr und bei Frauen 1,1%–2,1%/Jahr und nicht 0,1% betrug [17]. Eine Reanalyse derselben Daten zeigt dann bei einem angenommenen jährlichen Inzidenzanstieg von 1,3% eine Überdiagnoserate von 7% und eine relative Reduktion später Stadien von 37%.

TZM Essential

Zusammenfassend weisen alle Daten aus den für die Evaluation laufender Programme anerkannten Studientypen eine signifikante Mortalitätsreduktion durch Screening bei 50- bis 69-Jährigen auf. Die Datenlage hat sich im Vergleich zu 2002 eher verbessert.

2.2 Weitere positive Effekte

Weitere positive Effekte des Screenings beruhen auf den schonenderen Therapieoptionen bei Früherkennung. Aufgrund des völlig anderen therapeutischen Vorgehens als vor 1990 sind Zahlen, die von Screening-Gegnern zitiert werden und größtenteils aus RCTs oder aus der Lernphase stammen, heute nicht mehr relevant [14, 39].

Dass eine frühere Diagnose zu einer häufigeren Erhaltung der Brust, besserem kosmetischem Ergebnis, weniger Chemotherapien und Axilladissektionen führen muss, ist aus der besseren Stadienverteilung bei Screening-Teilnehmerinnen und den derzeitigen Therapiestandards [1] ableitbar. Diese Ergebnisse werden auch durch die insgesamt wenigen Publikationen auf diesem Gebiet unterstützt [8, 38, 45].

Schlussendlich muss als positiver Effekt auch die Mitteilung eines unauffälligen Befundes genannt werden. Die Verunsicherung der Frauen tritt üblicherweise nicht durch die Screening-Einladung auf, sondern durch Brustkrebsfälle bei Bekannten oder Verwandten. Die Mitteilung eines unauffälligen Befundes entlastet die meisten Screening-Teilnehmerinnen.

TZM Essential

Weitere potenzielle Vorteile sind: Verringerung von Chemotherapien, Axilladissektionen und Mastektomien, ein besseres kosmetisches Ergebnis und die Möglichkeit einer Teilbrustbestrahlung. Von nicht erkrankten Frauen wird zudem die Mitteilung eines unauffälligen Befundes als wichtiger Vorteil wahrgenommen.

3 Negative Effekte von Screening

3.1 Strahlendosis

Die moderne Mammografie ist mit einer sehr geringen Strahlendosis verbunden. Unverändert wird durch die unabhängigen Gremien das Risiko der Screening-Mammografie als weitaus niedriger als ihr potenzieller Nutzen eingeschätzt. Die Risiko-Nutzen-Relation liegt bei asymptomatischen Frauen bei circa 1:100 [18, 31]. Damit wird allgemein das sogenannte Strahlenrisiko nicht als Argument gegen Screening-Mammografien (alle 1–2 Jahre ab dem 40. Lebensjahr) angesehen [1, 18].

TZM Essential

Bei der Frau über 50 Jahre übersteigt der Nutzen das Risiko aufgrund der Strahlung deutlich.

3.2 Falsch-positive Diagnosen

Im Gegensatz zu anderen Gebieten in der Medizin wird im Screening die Wiedereinbestellung einer Frau zur weiteren Klärung bereits als falsch-positive Diagnose bezeichnet.

Für das deutsche Screening-Programm liegen inzwischen belastbare, prospektiv erhobene Daten vor. Im Jahr 2010 [11] ergab sich zum Beispiel eine Wiedereinbestellungsrate von 7,1% in der Erst- und 3,1% in den Folgerunden. Die durchschnittliche Biopsierate lag bei 1,3% pro Runde, wovon 0,5% (Folgerunde) bis 0,8% ein Karzinom ergaben. Die Biopsien erfolgen in der Regel minimal-invasiv. Ausnahmen betreffen vor allem sogenannte B3-Läsionen (zum Beispiel Atypien).

Diese Zahlen entsprechen dem europäischen Standard [19] und den Erwartungen. Sie liegen weit unter den von Screening-Gegnern wiederholt zitierten Abklärungszahlen aus dem US-amerikanischen grauen Screening.

Berechnet man hieraus eine Falsch-positiv-Rate für 10 Runden (20 Jahre), so bedeutet das, dass 250 von 1000 Frauen **1-mal** in 20 Jahren (10 Runden) zu einer zusätzlichen bildgebenden Abklärung mit schlussendlich gutartigem Ergebnis eingeladen werden und dass bei circa 120 Frauen im Screening eine histologische Klärung (meist minimal-invasiv) erfolgt, um circa 50–60 Mammakarzinome im Screening zu finden.

Diese Spezifität an sich ist für einen medizinischen Test sehr hoch.

TZM Essential

Wiedereinbestellungen beziehungsweise histologische Klärungen wegen gutartiger Befunde liegen bei circa 2,5% beziehungsweise 0,8% pro Runde und werden im Screening so gering wie möglich gehalten beziehungsweise so schonend wie möglich durchgeführt.

3.3 Überdiagnosen

Überdiagnose ist an sich ein statistisch ermittelter theoretischer Wert. Eine Überdiagnose ist definiert als ein Brustkrebs, der ohne Screening

zu Lebzeiten nicht entdeckt worden wäre. Insgesamt erklären sich Überdiagnosen dadurch, dass

- a) ein Brustkrebs sehr langsam (bis gar nicht) wächst oder/und dass
- b) die Frau an anderer Todesursache verstirbt, bevor der Brustkrebs tastbar würde.

Überdiagnosen entsprechen wie alle histologisch gesicherten Karzinome einem biologisch korrekt identifizierten Brustkrebs. Ob ein Brustkrebs einer Überdiagnose entspricht oder gerade einem besonders früh entdeckten Karzinom, dessen Entdeckung das Leben rettet, kann im Einzelfall nie geklärt werden.

Extrem hohe Raten von Überdiagnosen wurden von Zahl und Jørgensen [24, 44] berichtet. Zahl schloss hieraus sogar auf spontan regredierende Mammakarzinome, ein Phänomen, welches auch bei Kenntnis unbehandelter Mammakarzinomfälle nicht beobachtet wird. Auch Kalager [27] publizierte für das norwegische Screening sehr hohe Raten an Überdiagnosen. Eine Reanalyse dieser Daten durch Falk zeigte aber, dass ein hoher Anteil an Fehlklassifikationen zwischen Screening- und Kontrollgruppe dieses Ergebnis beeinflusst haben dürfte [13]. Eine Berechnung, die sich auf individuell nachverfolgte Daten stützt, ergibt für das norwegische Screening weitaus geringere Überdiagnoseraten zwischen 0%–11% [12, 29].

Erhebliche Überschätzungen der Rate an Überdiagnosen können vorkommen bei unzureichender Nachbeobachtungszeit, bei Berechnungen während der Etablierungsphase sowie je nach Wahl der Kontrollgruppe.

Bei Anwendung adäquater Berechnungsalgorithmen geht man von bis zu 10% Überdiagnosen (bezogen auf 10 Jahre Nachbeobachtung) aus [37]. Entsprechend würden bei 1000 Frauen zwischen dem

50. und 69. Lebensjahr (10 Runden) circa 70 Mammakarzinome auftreten. Hiervon dürften entsprechend den Ergebnissen von Euroscreen (Überdiagnoserate von 6%) circa 4 und entsprechend den Abschätzungen des unabhängigen UK-Panels circa 7 Karzinome sogenannten Überdiagnosen entsprechen; damit würde 1 Überdiagnose auf 1–2 gerettete Leben treffen.

TZM Essential

Überdiagnosen sind histologisch korrekt diagnostizierte Karzinome, die ohne Screening zu Lebzeiten nicht gefunden worden wären. Sie sind nicht individuell zu erkennen und dürften bis zu 10% der Karzinome ausmachen.

3.4 Intervallkarzinome

Intervallkarzinome stellen keinen eigentlichen Nachteil des Screenings dar. Sie würden auch ohne Screening entstehen. Sie zeigen aber die Grenzen des Screenings auf, da der Brustkrebs trotz Screening nicht gefunden wird.

Sie setzen sich zusammen aus Karzinomen, die im Intervall neu entstehen (abhängig von der Länge des Intervalls), aus mammografisch nicht sichtbaren, jedoch zum Screeningzeitpunkt existent, aber nicht

sichtbaren (no sign) oder nicht prospektiv diagnostizierbaren (minimal sign) Karzinomen (Grenze der Mammografie) sowie einem kleineren Teil tatsächlich übersehener beziehungsweise fehleingeschätzter Karzinome.

Obwohl der Krebsregisterabgleich in Deutschland aus Datenschutzgründen bislang noch nicht möglich ist, konnte in einem Bundesland ein erster anonymisierter Abgleich durchgeführt werden. Er zeigte, dass circa 22% der Karzinome im Intervall auftraten [16]. Im europäischen Vergleich ist dieses Ergebnis gut.

TZM Essential

Intervallkarzinome zeigen die Grenzen des Programms auf. Ihr Anteil entspricht den Erwartungen. Patientinnen mit Intervallkarzinomen haben von den Ergebnissen des Programms leider keinen Benefit.

4 Abwägung von Vor- und Nachteilen und Kommunikation

Das Mammografie-Screening hat Vor- und Nachteile. Die durch modernes qualitätsgesichertes Mammografie-Screening zu erwartende Mortalitätsreduktion bestätigt sich. Nachteile, wie falsch-positive Befunde, oder Grenzen, wie Intervallkarzinome, bewegen sich im erwarteten Bereich und weisen auf ein korrekt arbeitendes Programm hin.

Die Kommunikation von Vor- und Nachteilen wird derzeit leider erheblich von Screening-Gegnern bestimmt. Hierbei werden leider sogar inkorrekte Zahlen verbreitet.

Verwendet man als einheitliche Datenbasis die Ergebnisse für 1000 Screening-Teilnehmerinnen, die 20 Jahre regelmäßig am Screening teilnehmen, so ergeben sich die in Tabelle 1 dargelegten Zahlen [10].

Bei 1000 Teilnehmerinnen sind in 20 Jahren 70 Karzinome zu erwarten, von denen circa 55 im Screening entdeckt werden können. Ohne Screening würden (auch heute!) circa 20 versterben, mit Screening würden bei sehr konservativer Schätzung 5/20 Leben gerettet werden (entsprechend einer Mortalitätsreduktion von 25%) beziehungsweise entsprechend den Ergebnissen aktueller Screening-Programme 8/20 (Mortalitätsreduktion 40%).

Die neuerlich in der Presse wiederholte Zitierung eines angeblichen **„Benefits bei nur 1/1000 Frauen“ ist inkorrekt.**

Die Publikation des Swiss Medical Board geht zwar im Wesentlichen von der publizierten Datenlage aus. Der Wert des Screenings wird dann jedoch allein durch frei gewählte Nutzwertfaktoren bewertet, für deren gewählte Höhe keine Evidenz vorliegt. So wird zum Beispiel einer Frau, die einmal zur ergänzenden Bildgebung eingeladen wurde, für 6 Monate ein Karnovsky-Index von 0,9 statt 1 zugeordnet. Das Swiss Medical Board kommt durch Summation der Nutzwertfaktoren über die Zeit zu einem für das Screening negativen Ergebnis, das jedoch durch leicht andere Wahl dieser Faktoren gänzlich anders ausschlagen könnte [25]. Andere hochrangige Expertengremien in

Tabelle 1: Outcome für Frauen mit/ohne Screening für Frauen mit 2-jährlicher Teilnahme in einem Alter von 50 und 69 Jahren über 20 Jahre (EUROSCREEN und MSP*-Daten). Adaptiert nach [10].

Parameter	Mit Screening	Ohne Screening	Differenz	Kommentar
Teilnehmerinnen	1000	1000	0	
Mammografien in 20 Jahren	10 000	0	10000	Strahlenrisiko <1/1000
Wiedereinbestellung (falsch-positiv) in 20 Jahren	200 (-250*)	0	200 (-250*)	
Nadelbiopsie (gutartige Befunde) in 20 Jahren	30 (-70*)	0	30 (-70*)	
Karzinom-erkrankungen bei 1000 Frauen in 20 Jahren	71	67	4	In 4 Fällen erfahren nur die Screening-Teilnehmerinnen von ihrem (meist früh entdeckten) Karzinom und unterziehen sich einer Behandlung. (Ohne Screening wäre es nicht entdeckt worden, da die Frau an anderer Todesursache vorher verstirbt.) Diese 4 Fälle werden als „Überdiagnose“ bezeichnet. Die 67 restlichen Erkrankungen werden bei Nicht-Teilnehmerinnen klinisch oft deutlich später und meist in höheren Stadien entdeckt (10 Jahre Nachkontrolle). Daten aus dem MSP sind hierzu noch nicht verfügbar.
Darunter: im Screening entdeckt	55	–		*Erwartete Detektionsrate im MSP bei 10 Runden (k. A. bei Euroscreen).
Im Intervall entdeckt	16	–		*Erste Publikation für das MSP. Ein systematischer Ausgleich steht noch aus (k. A. bei Euroscreen).
Tod durch Mamma-karzinom bei Erkrankten innerhalb des Screening-Zeit-raums	11	19		Nur Zahlen von EuroScreen

Großbritannien und den Niederlanden kommen zu anderen Ergebnissen [15, 21].

Bei der Kommunikation eines Benefits, der ausschließlich bezogen auf gesunde Teilnehmerinnen dargestellt wird, ist zu berücksichtigen, dass die meisten Frauen (abgesehen von der Beruhigung) keinen Benefit erwarten, wenn sie nicht erkranken. Daher interessieren sich die Frauen vorwiegend für den Erkrankungsfall. Im Erkrankungsfall (es erkranken in 20 Jahren nur 70/1000 Frauen) läge der Überlebens-

benefit nicht bei 5–8/1000, sondern bei 5–8/70. Andere Vorteile der Früherkennung sind in dieser Zahl zudem nicht enthalten.

Falsch-positive Befunde werden in ihrer medizinischen Bedeutung häufig falsch dargestellt. Gerade im qualitätsgesicherten Screening führen sie nur selten zu Operationen und eigentlich nie zur fälschlichen Mitteilung eines Karzinoms.

Überdiagnosen betreffen die korrekte Diagnose eines tatsächlichen Brustkrebses. Sie führen in der Regel nicht zu unnötiger Chemotherapie, da es sich in der Regel um sehr frühe und langsam wachsende Tumoren handelt. Sie führen aber dennoch zumindest zu einer brusterhaltenden Operation, meist mit Brustbestrahlung. Da naturgemäß neben der unbekannt verbleibenden Lebenszeit jedes Menschen auch unbekannt bleibt, wie sich ein Tumor im Fall der Nichtentdeckung entwickelt hätte, sollte der Arzt immer auf die Wahl einer möglichst angemessenen Diagnostik und Therapie achten. Im Falle eines früh entdeckten Brustkrebses sollte die Patientin unbedingt über ihre sehr gute Prognose informiert werden.

5 Schlussfolgerung

Eine möglichst objektive Information der Screening-Teilnehmerin über Vor- und Nachteile bleibt unverzichtbar. Nach derzeitiger Datenlage sind insbesondere für die Frau, die erkrankt, relevante Vorteile durch frühere Erkennung möglich; Nachteile, die alle Teilnehmerinnen betreffen können, sollten durch hohe Qualitätssicherung möglichst gering gehalten werden. Der wichtigste Nachteil bleibt nach Auffassung der Autorin das begrenzte Ausmaß des Effekts, das heißt auch bei der regelmäßigen Teilnahme kann die Mortalität bislang keineswegs auf 0% gesenkt werden. Dies sollte weiterhin wichtigster Forschungsschwerpunkt bleiben. Leider lassen sich auch Nebenwirkungen durch adäquate Diagnostik, Therapie und Qualitätssicherung nur verringern, aber keineswegs vermeiden. Medizinisch sind sie im Vergleich zu den Nachteilen bei später Entdeckung oder damit verbundener intensiverer Therapie gut vertretbar.

TZM Essential

Die Datenlage hat sich nicht zu Ungunsten des Screenings entwickelt. Die derzeit veränderte öffentliche Diskussion muss durch verständliche und gute Kommunikation objektiviert werden, um der Frau tatsächlich eine neutrale und für sie angepasste Entscheidung zu ermöglichen.

5.1 Welche Alternativen gibt es?

Bezüglich Detektion, Stadienverteilung und nebenwirkungsarmer Abklärung sind bereits heute bessere Ergebnisse für das qualitätsgesicherte als für das frühere alleinige graue Screening belegt. Würde man auf Screening verzichten und den Tastbefund abwarten – wie es Screening-Gegner wie Goetzsche tatsächlich empfehlen –, bedeutet das, dass bei einer durchschnittlichen Größe des klinisch ertasteten Brustkrebses von

circa 2 cm fast jede betroffene Frau eine Chemotherapie benötigt. Ob dann die Prognose von Screening-Gegnern wirklich zutrifft, dass Chemotherapie Screening ersetzen könne, erscheint zweifelhaft bei derzeit jährlich 17 500 Brustkrebstoten.

Bedenkt man, dass Chemotherapie gerade bei früheren Stadien (zum Beispiel mit mikroskopischem Befall oder nicht erkennbarer Streuung) sogar besser wirkt als bei späten Stadien, so sollten wir dankbar sein, beides – also Früherkennung und Therapie – verfügbar zu haben und beides möglichst sinnvoll und angemessen im Einvernehmen mit den Wünschen der Screening-Teilnehmerin oder erkrankten Frau einsetzen. Bislang konnten in der Medizin gute Erfolge erzielt werden; leider sind diese auf allen Gebieten ohne falsch-positive Befunde oder Übertherapien meist nicht möglich.

Literatur

- [1] Albert US et al. (2008) Update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 135(3):339–54. doi: 10.1007/s00432-008-0450-y. Epub 2008 Jul 26.
- [2] Bleyer A, Welch HG. (2012) Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 367(21): 1998–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1206809.
- [3] Brenner H et al. (2010) Re: Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst* 102(5):356; author reply 356–7. doi: 10.1093/jnci/djp516. Epub 2010 Jan 14.
- [4] Broeders M et al. EUROSCREEN Working Group (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 14–25. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012078>.
- [5] Burhenne LJW, Burhenne HJ (1993) The Canadian National Breast Screening Study: a Canadian critique. *Am J Radiol* 161:761–3.
- [6] Christiansen P et al. (2014) Position paper: breast cancer screening, diagnosis, and treatment in Denmark. *Acta Oncol* 53(4): 433–44. doi: 10.3109/0284186X.2013.874573. Epub 2014 Feb 5. Review.
- [7] Coldman A et al. (2014) Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 106 (11): dju261.
- [8] Dillon MF et al. (2004) Surgical intervention in screen-detected patients versus symptomatic patients with breast cancer. *J Med Screen* 11(3): 130–4.
- [9] Duffy SW et al. (2012) Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Management* 1: 31–8.
- [10] EUROSCREEN working group. (2012) Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 5–13.
- [11] Evaluationsbericht 2010. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Februar 2014.
- [12] Falk RS et al. (2013) Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer* 133(3): 705–12. doi: 10.1002/ijc.28052. Epub 2013 Feb 25.

- [13] Falk RS. (2014) Why are results of organised mammography screening so difficult to interpret? *Tidsskr Nor Lægeforen* Nr.11; 134: 124–6.
- [14] Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (2013) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 6. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- [15] Health Council of the Netherlands (2014) Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands; publication no. 2014/01E.
- [16] Heidinger O et al. (2012) The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 109(46): 781–7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0781. Epub 2012 Nov 16.
- [17] Helvie MA et al. (2014) Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer* 120(17):2649–56. doi: 10.1002/cncr.28784. Epub 2014 May 19.
- [18] Hendrick RE. (2010) Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 257(1): 246–253.
- [19] Hofvind S et al. (2012) False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 57–66.
- [20] Hofvind S et al. (2013) Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 119(17): 3106–12. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28174>.
- [21] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. (2012) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380 (9855): 1778–86.
- [22] Irvin VL, Kaplan RM (2014) Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. *PLoS ONE* 9(6): e98105. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098105>.
- [23] Jørgensen KJ et al. (2010) Breast cancer mortality in organized mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 340: 1–6.
- [24] Jørgensen KJ, Gøtzsche PC (2009) Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 339: b2587. doi: 10.1136/bmj.b2587. Review.
- [25] Käb-Sanyal V (2014) Ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis des sys. Mammografie-Screenings? – Alte Zahlen, neue Bewertung – wie das Swiss Medical Board zu seinen Empfehlungen kommt. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 11(3): 123–127. DOI: 10.1055/s-0033-1362836.
- [26] Kalager M et al. (2010) Effect of Screening Mammography on Breast Cancer Mortality in Norway. *NEJM* 363/13: 1203–1209.
- [27] Kalager M et al. (2012) Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 156: 491–9.
- [28] Kopans DB, Feig SA (1993) The Canadian National Breast Screening Study: a critical review. *Am J Radiol* 161: 755–60.
- [29] Lund E et al. (2013) Overdiagnosis of breast cancer in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by the Norwegian Women and Cancer cohort study. *BMC Cancer* 13: 614. doi: 10.1186/1471-2407-13-614.
- [30] Miller AB et al. (2014) Twenty-five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 348:g366. doi: 10.1136/bmj.g366.

- [31] National Academy of Sciences. (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII-phase 2. Washington, DC: National Academies Press.
- [32] Nelson HD et al. (2009) Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151 (10): 727–42.
- [33] Nickson C et al. (2012) Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(9): 1479–88. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0468.
- [34] Njor S et al. (2012) Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 33–41. Review.
- [35] Olsen AH et al. (2013) Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer* 132(1): 208–14. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27609>.
- [36] Pace LE et al. (2014) A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 311(13):v1327–35. doi: 10.1001/jama.2014.1398. Review.
- [37] Puliti D, EUROSCREEN Working Group. (2012) Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 42–56.
- [38] Schrodi S et al. (2013) [Changes in therapy for breast cancer patients as a result of mammography screening. An analysis of Bavarian cancer registry data from 2000 to 2008]. *Gesundheitswesen.* 75(10): 632–42. doi: 10.1055/s-0032-1331732. Epub 2013 Feb 12.
- [39] Suhrke P et al. (2011) Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 343:d4692. doi: 10.1136/bmj.d4692.
- [40] Swiss Medical Board, Hrsg. (2013) Systematisches Mammographie-Screening. Bericht vom 15. Dezember 2013. Zollikon.
- [41] Weedon-Fekjær H et al. (2014) Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 348: g3701. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3701>.
- [42] Weymayr C (2010) Merkblatt Mammographie-Screening. Informationsblatt für Frauen, das mit der Einladung zur Brustkrebsfrüherkennung verschickt wird. G-BA, Juni 2010.
- [43] WHO position paper on mammography screening. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150793 6 (NLM classification: WP 815).
- [44] Zahl PH et al. (2008) The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 168(21): 2311–6. doi: 10.1001/archinte.168.21.2311.
- [45] Zorzi M1 et al. (2006) Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997–2001). *Br J Cancer.* 6; 95(9): 1265–8. Epub 2006 Oct 17.