

Ist das Screening heute noch sinnvoll? Wie steht es um das deutsche Mammographie-Screening-Programm (MSP)?

Prof. Dr. Sylvia H. Heywang-Köbrunner, Leiterin Referenzzentrum Mammographie München

Ist das Screening heute noch sinnvoll?

In zunehmendem Maße wird das Mammographie-Screening mit folgenden Argumenten kritisiert: „keine/unzureichende Mortalitätsreduktion“, unverhältnismäßig „hoher Schaden durch „Überdiagnosen“ oder „Abklärungen“ oder „die Mortalitätsreduktion sei ausschließlich auf Chemotherapie zurückzuführen“. Unter Berücksichtigung aller und insbesondere auch neuester Publikationen ist die **internationale Datenlage nicht korrekt wiedergegeben**. Die ältesten Daten beziehen sich auf 8 randomisierte Studien, die vor über 30 Jahren (auf der Datenlage einer unvergleichbar schlechteren Mammographie-Technik) durchgeführt wurden. Einer der Screening-Kritiker, Goetzsche schließt für seine Nutzen-Schaden-Bewertung des Mammographie-Screenings 6 von 8 dieser Studien aus und zitiert ausschließlich die sog. „Canada“-Studie sowie eine späte randomisierte Studie aus Malmö als „qualitativ gut“. Dieses Vorgehen sowie die dafür zugrunde liegenden Argumente sind in der Fachwelt höchst umstritten. Das neutrale „UK-Panel“ beispielsweise hat dem klar widersprochen. Inzwischen liegen (neben den jährlichen Cochrane-Reports von Goetzsche und der mit niedrigem Evidenzlevel einzustufenden Expertenmeinung des „Swiss Medical Board“) mehrere Metaanalysen und systematische Reviews zu den alten randomisierten Studien vor (z.B. unabhängiges UK-Panel 2012, Nickson et al. 2012, EUROSCREEN 2012, Health Council of the Netherlands, WHO Position Paper 2014/ in Druck). Alle Untersuchungen bestätigen, dass *entsprechend den alten Daten* die Mortalität durch qualitätsgesichertes Mammographie-Screening um ca. 20% gesenkt wird - und zwar im Vergleich der Gruppe eingeladenen Frauen versus nicht-eingeladener Frauen. Da nur ca. 70% der eingeladenen Frauen teilnahmen, leitet sich für die tatsächlich teilnehmende Frau eine Mortalitätssenkung um ca. 30% ab.

Die sog. Canada-Studie, kommt als einzige der randomisierten Studien zu dem Schluss, dass keine Mortalitätssenkung durch Screening zu erkennen sei, aber zahllose „Überdiagnosen“ entstünden. Eine derzeit von Herrn Katalinic und mir durchgeführte Recherche, die zur Publikation eingereicht ist, zeigt jedoch, dass diese Studie von Anbeginn an höchst umstritten war: aufgrund unakzeptabel schlechter Mammographiequalität, schlechter Prozessqualität und vermuteter Fehler beim Randomisierungsprozess. Eine Nachkontrolle über 25 Jahre kann naturgemäß solche grundlegenden Probleme nicht heilen. Mit dem heutigen qualitätsgesicherten Screening-Programmen hat diese Studie nichts zu tun.

2012 wurde durch die Screening-Kritiker Bleyer und Welch anhand der unkorrigierten Rohdaten des amerikanischen Krebsregisters SEER publiziert, es gäbe „keinen Beleg für eine relevante Mortalitätsreduktion“ dafür aber „zahllose Überdiagnosen“. Eine aktuelle Arbeit von Helvie (2014) zeigt jedoch, dass wichtige Basistrends, die eine generelle Zunahme des Mamma-Karzinoms belegen, von Bleyer und Welch nicht berücksichtigt wurden. Bei genauer Abwägung der anzunehmenden Basistrends Helvie zu einem ganz anderen Schluss: Generell ist (auch schon vor Einführung des grauen Mammographiescreenings) von einer Zunahme der Brustkrebserkrankungen seit 1978 auszugehen. Sie ist bedingt durch die veränderte Alterspyramide und die geänderte Lebensführung und beträgt ca. 1,3% pro Jahr. Bei angemessener Korrektur ergibt sich damit aus den SEER-Daten, dass durch Mammographie mit hoher Wahrscheinlichkeit in den USA in den letzten 30 Jahren die Rate später Karzinome (mit befallenen Lymphknoten) um ca. 37% gesenkt werden konnte. Die Zahl der invasiven Karzinome dürfte um ca. 9% verringert worden sein, während allerdings deutlich mehr Vorstadien (DCIS) gefunden werden. Insgesamt ergibt sich hieraus eine Gesamtzunahme der bösartigen Brusterkrankungen um ca. 7%.

Die für die modernen qualitätsgesicherten und populationsbezogenen europäischen Screening-Programme errechneten Zahlen wurden 2012 von EUROSCREEN publiziert. Sie belegen eine Mortalitätsreduktion bei Screening-Teilnehmerinnen (gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen) von ca. 43% (8 gerettete Leben pro 1.000 Teilnehmerinnen) und eine Rate von ca. 6,5% Überdiagnosen.

Um Brustkrebs früh zu entdecken, werden im deutschen Mammographie-Screeningprogramm in 20 Jahren ca. 300/1.000 Frauen *einmal* wegen eines schlussendlich gutartigen Befundes zur *Bildgebung* einbestellt (sog. „Falsch-Positive“). Lediglich bei durchschnittlich 60 der 1000 Teilnehmerinnen ist *einmal* in 20 Jahren eine Nadelbiopsie zur Klärung einer gutartigen Veränderung erforderlich. Ungefähr jede zweite Nadelbiopsie ergibt einen Brustkrebs. Die neuen Nadelbiopsie-Techniken erlauben also in den meisten Fällen von „falschem Alarm“, eine Operation wegen schlussendlich gutartiger Veränderungen zu vermeiden.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Durch die o.g. „falschen Alarm“ kommt es zu einer Beunruhigung der Frau, die sich in der Regel über einen Zeitraum von 1-2 Wochen erstrecken kann. Die Abklärungs-Untersuchungen sind aber bei > 95% der Fälle mit schonenden Methoden (Bildgebung, ambulante Nadelbiopsien) kurzfristig und ohne Operation möglich. Falsch positive Befunde führen damit nur sehr selten zu Operationen (< 6/10.000 Mammographien bei 1000 Frauen in 20 Jahren). In keinem Fall führt ein „falsch positiver Befund“ zu Bestrahlung oder Chemotherapie.

Überdiagnose ist die korrekte Diagnose eines (meist früh entdeckten Brustkrebs bzw. Brustkrebs-Vorstadiums). Die Frau hat leider keinen Vorteil von dieser Diagnose, da sie aufgrund einer anderen Todesursache verstirbt, bevor der Befund ohne Screening entdeckt worden wäre. Der Nachteil ist, dass sie naturgemäß, angepasst ans Tumorstadium, behandelt wird. Da sog. Überdiagnosen in der Regel besonders frühe Erkrankungen sind, führen sie meist zur Standard-Behandlung (Operation mit Bestrahlung) und nur in Ausnahmefällen zu Chemotherapie oder Achselhöhlenausräumung. Wenn in einigen Fällen z.B. Vorstufen bei Ausdehnung sehr ausgebreitet sind, kann dieses auch zu einer Ablatio führen (ein Wiederaufbau ist in der Regel möglich). Allerdings besteht bei sehr ausgedehnten Vorstufen bei den übrigen Frauen (die nicht vorzeitig aus anderen Gründen versterben) das erhöhte Risiko, dass ohne Entdeckung und ohne Behandlung akut ein unerwartet ausgedehnter invasiver Brustkrebs auftreten könnte.

Wie steht es um das Deutsche Mammographie-Screening-Programm (MSP)?

Im MSP ist es erfreulicherweise gelungen, alle wichtigen von den EU-Leitlinien vorgegebenen Prozess- und Ergebnisparameter im Durchschnitt sehr gut zu erfüllen. Während vor Start des Screenings (2002- 2005) ungünstige Stadien (> 2 cm oder mit Lymphknotenbefall bei 55% aller 50-69 Frauen vorkamen, sind es bei Screeningteilnehmerinnen in der Folgerunde nur mehr 26% (Evaluationsbericht 2010). Auch Inzidenztrends, die von den Krebsregistern inzwischen zu beobachten sind, sprechen für einen Stadien-Shift und gegen eine überhöhte Zahl an Überdiagnosen. Im Vergleich zu dem bis dahin bestehenden „grauen Screening“ ist dieses ein wichtiger Erfolg. Erreicht wurde dies durch intensive und kontinuierliche Schulung und Qualitätssicherung.

Zusammenfassend ist für die Teilnehmerinnen von einer **relevanten Mortalitätsreduktion** auszugehen. Die **Nebenwirkungen** erscheinen zahlenmäßig und aufgrund der damit verbundenen medizinischen Eingriffe **vertretbar** und werden bislang größtenteils falsch dargestellt. Die Alternative zur Früherkennung wäre, zu warten bis ein Tumor tastbar wird. Dann jedoch ist in den meisten Fällen eine Chemotherapie unverzichtbar. In einem deutlich höheren Prozentsatz wird auch eine Achselhöhlenausräumung notwendig werden. „Übertherapien“ kommen dann nicht bei frühen Stadien, sondern bei späten Stadien vor. Weiterhin ist auch der Erfolg einer Chemotherapie bei späten Stadien schlechter.

Damit ist Frauen zu raten, weiterhin Früherkennung durchführen zu lassen und diese unbedingt im qualitätsgesicherten System, dem Mammographie-Screening-Programm.

Literatur

Marmot M. (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. *Lancet* 380/9855: 1778-1786

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 Suppl1:5–13. DOI: 10.1258/jms.2012.01207

Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21(9):1479-88. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0468.

Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01E

Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M. Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer.* 2014 May 19. doi: 10.1002/cncr.28784. [Epub ahead of print]

Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Evaluationsbericht 2010. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Februar 2014. www.mammo-programm.de/fachinformationen/evaluation.php

Glossar

Detektionsrate

Rate der pro 1.000 Teilnehmerinnen pro Screeningrunde entdeckten Karzinome. Dieser Wert ist ein Maßstab, ob eine ausreichende Zahl an Brustkrebserkrankungen entdeckt wird und ist damit ein wichtiger Prozessparameter.

Abklärung

Wenn auf der Screeningmammographie durch einen der Befunder eine Auffälligkeit entdeckt wurde, die danach im Konsens zwischen den Befundern und dem jeweiligen Programmverantwortlichen als möglicherweise verdächtig eingestuft wurde, wird die Teilnehmerin zur weiteren „Abklärung“ eingeladen. Hierbei werden zunächst ergänzende Untersuchungen mit mammographischen Spezialaufnahmen oder gezieltem Ultraschall durchgeführt. In den meisten Fällen mit gutartigem Befund bringen diese Untersuchungen bereits die eindeutige Klärung. Wenn hiermit keine eindeutige Klärung möglich ist oder die Auffälligkeit verdächtig bleibt, wird der Teilnehmerin eine feingewebliche Klärung empfohlen. Teilweise kann sie auch beim selben Termin (auf Wunsch) durchgeführt werden. Die feingewebliche (histologische) Klärung ist heute in der Regel ambulant mit Lokalanästhesie (also fast schmerzfrei) möglich und ist vergleichbar sicher wie eine Operation. Das Ergebnis ist nach wenigen Tagen zu erwarten. Durch die modernen im deutschen MSP verfügbaren Techniken läuft die Abklärung ganz anders ab als im Screening vor 30 Jahren.

Falschpositivrate

Sie ergibt sich aus der Abklärungsrate (Prozentsatz der pro Screeningrunde zur Abklärung eingeladenen Frauen minus der hierbei gefundenen Brustkrebserkrankungen) und benennt die Zahl der wegen schlussendlich gutartiger Befunde nochmals einbestellten Frauen. Sie liegt beim deutschen Screening pro Runde unter 3%. In 20 Jahren würden damit durchschnittlich 300/1000 Frauen *einmal* zur Abklärung eingeladen.

Intervallkarzinom versus „falsch negativer“ (übersehener) Befund

Keine Methode kann alle Brustkrebserkrankungen, die aktuell oder innerhalb der folgenden 2 Jahre auftreten, finden. Brustkrebs, der nicht beim Screening entdeckt wird, sondern *innerhalb* des folgenden 2-Jahres-Zeitraum wird als „Intervall-Karzinom“ bezeichnet. Intervallkarzinome bestehen aus Brustkrebserkrankungen, die innerhalb der 2 Jahre neu auftreten. Des Weiteren aus Brustkrebserkrankungen, die mammographisch zum Zeitpunkt des Screening nicht sichtbar bzw. prospektiv nicht diagnostizierbar (sog. minimal sign) sind. Nur ein kleiner Teil der Intervallkarzinome betrifft tatsächlich übersehene Befunde. Systematische unabhängige Doppelbefundung, spezielle Schulung und regelmäßige Überprüfungen im MSP dienen der Minimierung *tatsächlich* übersehener Befunde (Falsch-Negative).

Überdiagnose

Überdiagnose ist ein rein statistischer Begriff. Er besagt, dass in einer gescreenten Bevölkerung mehr Brustkrebs gefunden wird als ohne Screening. Grund ist, dass durch Screening mit einer sensitiven Methode Brustkrebs zum Teil um mehrere Jahre früher gefunden wird als mit Tasten (der Grund für die Mortalitätsenkung). Damit wird der Diagnosezeitpunkt z.T. um einige Jahre vorverlegt. Verstirbt die Frau, bevor der Krebs ohne Screening aufgefallen wäre, hat sie durch die vorgezogene Entdeckung keinen Vorteil. Seine Entdeckung wird (obwohl es sich um einen echten Brustkrebs handelt) Überdiagnose genannt. Die hiermit verbundene Behandlung nennt sich Übertherapie.

Outcome mit/ohne Screening für Frauen mit 2-jährlicher Teilnahme zwischen 50-69 über 20 Jahre (Euroscreen und MSP-Daten)

	mit Scr	ohne Scr	Differenz	Kommentar
Teilnehmerinnen	1000	1000	0	
Mammographien in 20 Jahren	10.000	0	10.000	nach Hendrick (2010, BEIR VII-Report) liegt der Nutzen (Vermeidung von Todesfällen) eines 2-jährlichen Screenings zwischen 50-75 ganz deutlich über dem geringen Risiko (Todesfall durch einen seltenen Strahlen-induzierten Brustkrebs). Nutzen/Risiko-Relation: > 500/1
ergänz. Bildgebung (gutartig)/20 Jre	170	0	170	mit < 3% "falsch-positiven" Befunden (pro Runde) ist Mammographie ein hoch spezifischer Test, weitaus besser als Ultraschall und MRT und jeglicher Bluttest (bisher gibt es keinen für Brustkrebsfrüherkennung geeigneten Bluttest).
Nadelbiopsie (gutartiger Befund)/20 Jre	30	0	30	die Rate an Nadelbiopsien bei schlussendlich gutartigen Befunden liegt im deutschen MSP bei ca. 6/1000 pro Runde, also 60 in 20 Jahren.
Karzinom-erkrankungen bei 1000 Frauen in 20 Jahren	71	67 (+4)	4	In 4 Fällen erfahren nur die Screeningteilnehmerinnen 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)
darunter: im Screening entdeckt	55*	-		*Detektionsrate Folgerunde aus dem deutschen MSP, übertrifft Vorgaben der EU-Leitlinien deutlich. Bei EUROSCREEN keine Angabe
im Intervall entdeckt	16*	-		*Zahl aus dem MSP, entsprechend EU-Leitlinien. K.A. bei EUROSCREEN. Ein Intervallkarzinomabgleich steht in den meisten Ländern wegen weiterhin inkompletter Gesetzgebung (Datenschutz) aus.
BK-Tod bei Erkr. innerhalb des Scr- Zeitraums	11	19		Ein Todesfall wird also bei 8/19 Frauen mit Screening vermieden werden, ohne Screening sterben 19/70 Frauen durch eine BK, deren Erkrankung zwischen 50-69 auftritt.
BK-Tod bei Erkr. außerhalb des Scr-Zeitraums	11	11	0	Erkrankung bereits vor Eintritt ins MSP (in einzelnen Scr-Programmen mgl.) oder im 10-jährigen Nachbeobachtungszeitraum