

Mammographie-Screening



Foto: dpa

Der Streit um den Nutzen geht in die nächste Runde

Neue Studien und Auswertungen zur Nutzenbewertung der Reihenuntersuchung von Frauen liefern eher ernüchternde Ergebnisse.

Vernichtendes Urteil aus Dänemark, erheblich gedämpfter Euphorismus in den USA: Nutzen und Schaden des Mammographie-Screenings standen bei mehreren Publikationen der letzten Monate auf dem Prüfstand. Die Fakten und Probleme analysierte zusätzlich ein Wiener Institut anhand der Evaluationsberichte von sieben Ländern mit öffentlichen Programmen. Wie erfolgreich sind die Untersuchungen tatsächlich in der Früherkennung von Mammakarzinomen und wie hoch ihre Risiken?

Die Ergebnisse der aktuellen Kohortenstudie des Nordic Cochrane Centre (Kopenhagen) liefern neuen Zündstoff für eine anhaltende Diskussion um das organisierte Mammographie-Screening: Denn die Brustkrebsmortalität ist über ein Zehnjahresintervall in der gescreenten dänischen Population nicht niedriger als in Gebieten ohne dieses Programm. Hier sank die Sterblichkeitsrate in der Zielgruppe sogar mit zwei versus einem Prozent stärker (BMJ 2010; 340: c1241, doi: 10.1136/bmj.c1241).

Für die Wissenschaftler sind diese Ergebnisse ein weiterer Beleg für den fragwürdigen Nutzen des Screenings. Karsten Jørgensen und Prof. Peter Grøtzsche vom Nordic Cochrane Centre (NCC) sowie Per-Henrik Zahl vom norwegischen Institute for Public Health bemängeln bei einer vorausgegangenen dänischen Studie (2005), die eine Reduktion der Brustkrebssterberate um 25 Prozent ergeben hatte, systematische Fehler: Es wurde nur ein Teil der gescreenten Population erfasst, die spezifischen Sterberaten anderer Altersgruppen wurden aber nicht berücksichtigt. Zudem sei die Reduktion der Mortalitätsraten bereits drei Jahre nach Einführung des Programms nicht plausibel.

Daten aus dem Krebsregister

In Dänemark wird seit circa 17 Jahren in zwei Regionen jeweils etwa 50 000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren ein Screening angeboten: in Kopenhagen seit 1991, auf der Insel Fünen seit 1993. Alle übrigen Frauen bilden automatisch die nicht-gescreente Kontrollgruppe. Den

jährlichen Effekt auf die Brustkrebssterblichkeit berechneten die Autoren mit Hilfe des nationalen Todesursachen- und Krebsregisters. Da ein Nutzen des Screenings nach etwa fünf Jahren „sichtbar“ werden müsste, wurde 1997 als Beginn und 2006 als Ende des Untersuchungszeitraums gewählt.

In diesem Intervall zeigte sich ein „Nulleffekt“. Bei den 55- bis 74-jährigen Frauen – die von einem Screening profitieren sollten – errechnete sich ein jährlicher Rückgang der Brustkrebsmortalität von einem Prozent (relatives Risiko [RR]: 0,99, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,96–1,01) in der Screening-Gruppe – und eine um zwei Prozent verminderte Sterblichkeit (RR: 0,98, 95%-KI: 0,97–0,99) bei den Kontrollen. Für Carcinomata in situ wurde eine nahezu gleichbleibende Inzidenz in den Regionen ohne, aber eine beständige Verdoppelung in Gebieten mit Screening erhoben.

Da die Brustkrebssterblichkeit bei – nicht gescreenten – jüngeren Frauen ausgeprägter (fünf bis sechs Prozent) absank als in der Zielgruppe, stuften die Autoren andere Einflussfaktoren (veränderte Risikofaktoren und/oder die verbesserte Therapie des Mammakarzinoms) für wahrscheinlicher ein als das Screening-Programm. Dafür sprechen ihren Angaben zufolge auch Daten aus Großbritannien und Schweden: In fast allen Altersgruppen sinkt die Brustkrebsmortalität – mit und ohne Screening. Bei den 50- bis 64-jährigen Britinnen war dieser Rückgang bereits vor Einführung des Screenings nachzuweisen. Die Autoren konstatieren angesichts dieser Ergebnisse: „Wir glauben, es ist an der Zeit zu fragen, ob Screening den erhofften Effekt auf Brustkrebsmortalität bringt.“

In den USA wurde die Diskussion zuletzt angeheizt durch eine Analyse der nationalen Daten, die im November zu einem Kurswechsel bei der US Preventive Services Task Force führte. Zwei Jahrzehnte nach Einführung sei der Nutzen deutlich geringer ausgefallen als erwartet. Der Rückgang der Brustkrebssterberate beträgt demnach für

Frauen zwischen 40 und 49 Jahren 15 Prozent, zwischen 50 und 59 Jahren 14 Prozent, zwischen 60 und 69 Jahren 32 Prozent.

Das Lebenszeitrisiko steigt

Um den Schaden durch Überdiagnostik und -therapie zu begrenzen, empfahl die US Preventive Services Task Force das Screening nur noch für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren im zweijährigen Rhythmus – so wie in Europa üblich (Ann Intern Med 2009; 151: 716). Die American Cancer Society sah sich als Reaktion auf die ernüchternden Daten zu der Stellungnahme veranlasst, die Mammographie sei wirksam, aber nicht perfekt.

Seit 1980 ist in den USA das Lebenszeitrisiko einer Frau für die Diagnose Brustkrebs von 1 : 12 auf heute 1 : 8 gestiegen – im Wesentlichen als Folge der Mammographie, bei der gerade kleine, langsam wachsende Tumoren entdeckt werden. Wie viele und welche dieser Läsionen sich tatsächlich zu Lebzeiten zu lebensbedrohenden („relevanten“) Karzinomen entwickeln und welche „indolent“ bleiben, ist wegen unzureichender Kenntnisse in der Tumorbilogie und fehlender Marker nicht klar. Deshalb werden auch kleinste Karzinome behandelt. Schätzungen zufolge sollen sich aber weniger als die Hälfte der Carcinomata in situ zu invasiven Karzinomen entwickeln.

Überdiagnostik und Übertherapie sind ein methodeninhärentes Problem des Screenings, auch im qualitätsgesicherten Programm. Beides führt zu individuellem Leid, zu psychischem Stress und zu unnötiger Therapie. „Wir müssen an die sieben Frauen denken, die keinen Brustkrebs entwickeln werden, genauso wie an die eine Frau, die ein Mammakarzinom erleiden wird“, betonte Dr. Stephan Taplin, Programmdirektor des Breast Cancer Surveillance Consortium beim National Cancer Institute (Time, Vol. 144, No 22, 7. 12. 2009).

Einen Beitrag dazu hat das von Kostenträgern unabhängige Ludwig-Boltzmann-Institut Health Technology Assessment (LBI-HTA) in Wien, Österreich, geleistet

(HTA-Projektbericht Nr. 35, ISSN 1992–0488). Die Autoren haben die Evaluationsergebnisse der organisierten Programme zum Mammographie-Screening von sieben Ländern ausgewertet und die vielen, teilweise widersprüchlichen Daten analysiert, die Sinn und Unsinn des Screenings belegen sollen.

Verglichen wurden Großbritannien, Irland, Kanada, Neuseeland, Australien und Italien, zusätzlich das „relativ unerfahrene Deutschland“, das im vergangenen Jahr den ersten Evaluationsbericht erstellt hat. Die Autoren wollen damit nach eigenen Angaben eine Grundlage für neue, qualitativ hochwertige Programme schaffen. Als Kernprobleme, die es zu lösen gilt, geben sie an:

- die vom Programm unabhängige Information der Frauen
- die von Kostenträgern und Betreibern unabhängige Evaluierung
- die unterschiedlichen Raten unnötig behandelter Frauen.

Eindeutig benannt werden screeningunabhängige Faktoren, die die Mortalität senken. Sehr deutlich ist angesichts der Übertherapie auch die Forderung nach einer Differen-

Die Auswertung der Mammographie-Aufnahmen wird im Screening-Programm von zwei Fachärzten unabhängig voneinander vorgenommen.



zierung der echten Risikopatientinnen. Als wesentliches Kriterium für den Erfolg des Screenings gilt die gesenkte Mortalitätsrate. Für deren Rückgang ist jedoch nicht allein das Screening verantwortlich.

Brustkrebssterblichkeit sinkt

Ein Drittel der Reduktion führen die Wiener Wissenschaftler auf die verbesserte Therapie von Brustkrebs zurück. Dazu kommen das geschärfte Bewusstsein bezüglich der Erkrankung, die Vermeidung von Risikofaktoren – und die Folgen der großen Studien zur Hormontherapie. Den massiven Rückgang der Hormonverordnungen machen nicht wenige Experten für den wenige Jahre später in mehreren Ländern beobachteten Rückgang der Brustkrebssterblichkeit verantwortlich.

Nach mehreren randomisierten Studien fasste die International Association for Research on Cancer im Jahr 2002 die Erwartungen zusammen: Die durchschnittliche Senkung des Sterberisikos an Brustkrebs ist mit 25 Prozent relativer Risikoreduktion anzusetzen – ein gerettetes Leben pro 1 000 Frauen in zehn Screening-Jahren. Der größte Nutzen entstehe für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren.

Im öffentlichen Programm können der Nutzen für einige und der Schaden für andere Teilnehmerinnen anders ausfallen, bedingt durch die zu geringen Teilnehmerzahlen, die Qualität der Ausrüstung und der Befunder. Höchst unstritten ist die Anzahl der durch Screening geretteten Leben und der unnötig behandelten Frauen, wie der Vergleich von Berechnungen des Nordic Cochrane Centre und der National Health System Breast Screening Programme Services (NHS) zeigt:

Wenn 2 000 Frauen zehn Jahre regelmäßig am Screening teilnehmen, wird nach Berechnungen des NCC ein Brustkrebstodesfall verhindert – nach Daten der NHS dagegen fünf. Diesem Nutzen gegenüber stehen unnötige Behandlungen, laut NHS fünf, laut NCC zehn – die doppelte Menge.

Relativ übereinstimmend ist dagegen die Anzahl der „Fehlalarme“,

ein wichtiger Parameter für den Schaden durch qualitätsgesicherte Programme. Knapp 200 (NCC: 188, NHS: 193) Frauen bedürfen aufgrund falschpositiver Mammographiebefunde einer weiteren Abklärung, bevor sichergestellt ist, dass kein Brustkrebs vorliegt.

In Deutschland kommuniziert die Kooperationsgemeinschaft Mammographie die Kennzahlen seit Februar 2010 dagegen folgendermaßen (www.mammo-programm.de): Von 1 000 Frauen, die sich über 20 Jahre regelmäßig screenen lassen, werden fünf vor dem Tod infolge von Brustkrebs bewahrt. Ebenfalls fünf werden übertherapiert, weil ihr Krebs ohne Früherkennung nicht auffällig geworden wäre. Bei 50 Frauen erfolgt eine Biopsie, die sich dann als unauffällig erweist. Diese und weitere Zahlen findet man in einer Informationsbroschüre, die mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum und der Deutschen Krebshilfe herausgegeben wird (Mammographie-Screening. Früherkennung von Brustkrebs. Was Sie darüber wissen sollten).

Folgen der Überdiagnose

Die Wiener Wissenschaftler bewerten die Rate der Wiedereinbestellungen in der Praxis als tendenziell zu hoch, nur bisweilen zu niedrig. Sie ist nicht streng an eine höhere Detektion von Karzinomen gekoppelt, sondern ergibt meist nur mehr falschpositive Befunde.

In Zahlen kommen die Autoren zu folgendem Schätzungen: Die screeninginhärente Überdiagnose liegt zwischen fünf und – bei duktalem Carcinoma in situ bis zu – 50 Prozent. Als Folge dürfte die Zahl der Brustoperationen um 30 und Mastektomien um 20 Prozent steigen, was automatisch mehr Chemotherapien, Strahlen- und Hormonbehandlungen nach sich ziehe, so die Wissenschaftler.

Dieser potenziell größte Schaden des Screenings wiederum werde in keiner von 31 Einladungen aus sechs verschiedenen Ländern mit öffentlich finanzierten Programmen erwähnt, kritisiert das Wiener Institut. In zehn Fällen werde sogar suggeriert, das Screening führe zu we-

niger invasiven Operationen oder weniger belastender Behandlung.

Bei den deutschen Modellprojekten werten die Autoren die Information als ausgewogener. Bereits seit Dezember 2009 gibt es zudem eine Informationsbroschüre, welche interessierte Frauen bei ihrem Haus- oder Frauenarzt kostenfrei erhalten. Sie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert und ist in Zusammenarbeit der Kooperationsgemeinschaft Mammographie, des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Deutschen Krebshilfe entstanden.

Es kann nicht das Ziel sein, möglichst viele Mammakarzinome zu entdecken, sondern diejenigen Tumortypen zu identifizieren, die für die betroffenen Frauen tatsächlich lebensbedrohend werden.

In ihr wird nicht nur der Nutzen, sondern auch der mögliche Schaden des Screenings in anschaulicher Weise aufgeführt. So schreiben die Verfasser beispielsweise, dass sich viele Verdachtsfälle als unbegründet herausstellen, sich die Frauen dadurch unnötig Sorgen machen und manchmal auch unnötige Eingriffe vorgenommen werden. Weiter heißt es, dass ein richtigpositiver Befund auch in einem unheilbaren Stadium entdeckt werden kann und dass auch Tumoren gefunden und behandelt werden, die nie auffällig geworden wären. Trotzdem rät die Broschüre als Organ des Mammographie-Programms selbstverständlich zum Screening.

Für die individuelle Entscheidung über die Teilnahme oder Nichtteilnahme benötigt die zum Screening eingeladene Frau Informationen, die den Schaden und Nutzen der Maßnahme objektiv und wertfrei darlegen. Dies ist nach Angaben im Wiener HTA-Bericht in den untersuchten Ländern derzeit kaum gewährleistet, zumal die Programmdurchführung und -information in einer Hand liegen. Aufgrund des Interessenkonflikts sei keine objektive Darstellung von Vor- und Nachteilen zu erwarten. Außer Großbritannien und Irland kämpfen ohnehin alle Programme mit einer geringeren Teilnehmerquote, als sie selbst anstreben.

Ein positives Zeugnis stellt der Bericht dem deutschen Programm in zwei Punkten aus: Befundmitteilung und Wiedereinbestellung erfolgen viel schneller als in Neuseeland. Und es werden deutlich mehr Tumoren (92 Prozent) mit vorheriger Abklärung operiert als in Großbritannien.

Handlungsbedarf sehen die Autoren nicht nur bei der Information und Evaluation, sondern auch beim „grauen Screening“ (Mammographien bei symptomlosen Frauen außerhalb standardisierter qualitätsgesicherter Programme), für das

Zahlen weitgehend fehlen. Zweifel an dessen Qualität leiten sie aus dem Evaluationsbericht ab, wonach der Anteil von höheren Tumorstadien (T3 und T4) von 2000 bis 2005 weitgehend unverändert blieb. Die Anzahl der Karzinome mit einer Größe > 20 mm hat nur geringfügig abgenommen, 2005 werden davon in der Zielgruppe noch mehr als 40 Prozent diagnostiziert.

Tumorbiologie im Fokus

Das Fazit des Wiener HTA-Berichts: Um den Nutzen der Mammographie-Screening-Programme zu vergrößern und ihren Schaden zu reduzieren, ist vor allem ein besseres Verständnis für die Entwicklung des Brustkrebses notwendig. Die Grundannahme, wonach die Früherkennung und -therapie immer von Nutzen sind, ist bei „indolenten“ Läsionen nicht gegeben. Es kann demnach nicht das Ziel sein, möglichst viele Mammakarzinome zu entdecken, sondern diejenigen Tumortypen zu identifizieren, die für die betroffenen Frauen tatsächlich lebensbedrohend werden.

Im Fokus sollte deshalb die Tumorbiologie stehen. Und die Suche nach Prognoseparametern, um das Risiko zu differenzieren, damit die hochmalignen Tumoren behandelt werden. ■

Dr. rer. nat. Renate Leinmüller