

Abwägung der Vor- und Nachteile für eine gute Beratung der Patientin

Mammographie-Screening – eine Kontroverse

Der kritische Bericht des Swiss Medical Board zum Mammographie-Screening hat die öffentliche Diskussion über dieses Thema wieder angekurbelt. Wünschenswert wäre, dass die Frauen die Vor- und Nachteile eines solchen Screenings kennen und sich aufgrund dieses Wissens dafür oder dagegen entscheiden können.

In vielen Publikationen wird die Wirksamkeit des Mammographie-Screenings mit einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit von 24% kommuniziert. Dass dies eine Reduktion von 5 auf 4 von 1000 gescreenten Frauen bedeutet, ist nicht allen klar. Fakt ist, dass das Mammographie-Screening in der Schweiz in Kantonen mit einem systemischen, qualitätsgesicherten Screeningprogramm von der Krankenkasse übernommen wird. Dies im Gegensatz zum auch verbreiteten opportunistischen Screening, welches bei normalen Befunden nicht vergütet wird. In der Schweiz ist das Mammographie-Screening in einigen Kantonen eingeführt, in anderen kurz davor.

Die Vorteile und Nachteile eines solchen Screenings sollten im folgenden so beleuchtet werden, dass der Leser, die Leserin sich ein eigenes Bild machen kann und so die ratsuchende Frau beraten kann.

Knackpunkte der Tumor-Screeningprogramme

Das Ziel, Patientinnen vor dem Tod an einer Brustkrebserkrankung bewahren zu wollen und durch das frühe Erkennen der Erkrankung die Patientinnen wenn möglich weniger aggressiv therapieren zu müssen, ist hochgesteckt. Durch die nicht 100%-Spezifität der Screening-Methode wird einem Teil der Patientinnen auch Leid zugefügt. Typischerweise werden in Screening-Programmen eher die langsam wachsenden und somit harmloseren Tumoren entdeckt. Frauen werden so als Krebspatientinnen behandelt, lange bevor sie, wenn überhaupt, Symptome bekommen hätten. Wenn sie dadurch länger oder mit besserer Lebensqualität leben, ist dies legitim; wenn dies nicht der Fall ist jedoch problematisch. Durch die fehlende 100%-Spezifität werden durch falsch positive Resultate Folgeuntersuchungen mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen ausgelöst. Die teils lang dauernde Unsicherheit und die Bedrohung durch eine mögliche Krebserkrankung belasten die Frauen und ihr Umfeld psychisch. Dies zeigt eine dänische Studie mit 454 falsch positiv getesteten Frauen in einem Mammographie-Screeningprogramm (1). Die psychische Belastung lag bei diesen Frauen zwischen derjenigen der Frauen mit einer wirklichen Brustkrebserkrankung und derjenigen der Frauen ohne Befund, und dies bis drei Jahre nach falsch positiver Testung. Hinzu kommt noch, dass ein Teil der positiv gescreenten Frauen bei den Abklärungen die Diagnose von schwierig zu interpretierbaren Hochrisikoläsionen (atypisch duktales Hyperplasie, lobuläre Neoplasie, radiäre Narbe, Papillome) erhält, gefolgt von chirurgischen Exzisionen bis hin zur Brustentfernung. Das Verzichten auf weitere Abklärungen bei einer positiven Testung ist, neben der psychischen Belastung für Patientin und Behandelnde, auch

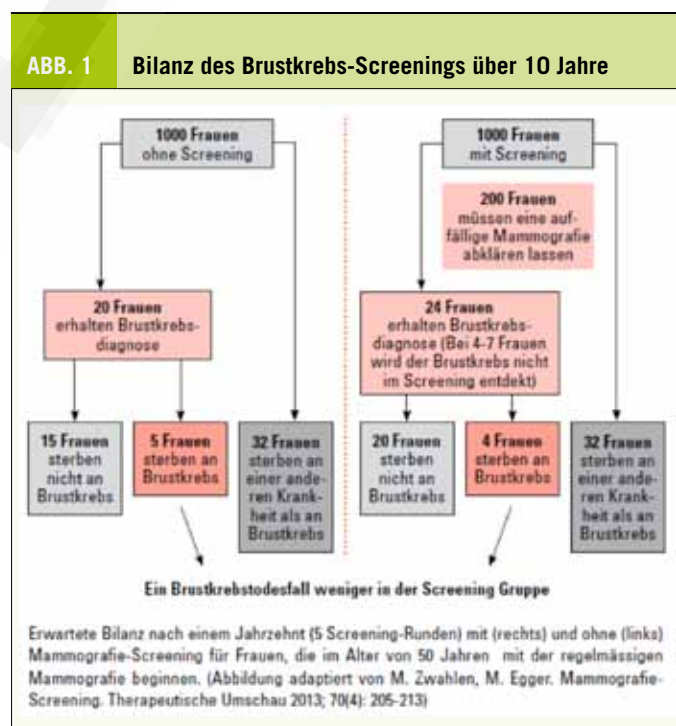


KD Dr. med.
Stephanie von Orelli
Zürich

juristisch riskant. Die durch das Screening erfasste Krebspatientin wird nie erfahren, ob sie zum Anteil der Frauen gehört, der gerettet oder der unnötig zur Patientin gemacht wurde.

Welche Aufklärung braucht die Patientin?

Das Interpretieren von Studienresultaten ist für Ärzte und Ärztinnen schwierig und für Frauen ohne medizinische Vorkenntnisse noch schwieriger. Dies fasst Gigerenzer in seinem 2010 im BJM erschienenen Editorial wie folgt zusammen (2): In einem Abstract zu einem 1996 erschienen Review über den Nutzen des Mammographie-Screenings wurde von einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von 24% durch das Screening gesprochen, in einer 2002 erschienen Review von 21%. In Informationen durch Internet und auf Flyern wurde dies als 20%-Benefit deklariert. Den Lesern war



bei weitem nicht klar, dass dies einer Reduktion von durch Brustkrebs verursachten Todesfällen von 1 auf 1000 entspricht, nämlich von 5 auf 4/1000 mammographierten Frauen. In England zum Beispiel glaubten 27% der Frauen, dass bei 1000 gescreenten Frauen 200 weniger an Brustkrebs versterben. Auch Ärzte und Ärztinnen haben Mühe mit der Interpretation. Von 150 befragten Gynäkologen und Gynäkologinnen gaben 31% auf die Frage, was eine 25%-Risikoreduktion bedeute, an, dass von 1000 gescreenten Frauen 25 oder sogar 250 weniger an Brustkrebs sterben. Das relative Risiko ist somit keine brauchbare Zahl, um über die Vorteile einer Methode zu diskutieren, da das Basisrisiko nicht erwähnt wird. Eine relative Risikoreduktion um 50% des verminderten Sterberisikos kann heissen, dass von 1000 an Stelle von 200 nur 100 sterben, oder eben auch von 2 nur 1. So werden wir der notwendigen Aufklärung nicht gerecht. Im Faktenblatt der Krebsliga Schweiz von Karin Huwiler vom Juli 2013, welches ich zur Information der Patientinnen empfehlen kann, wird mit Hilfe der nebenstehenden Grafik (Abb. 1) die zu erwartende Bilanz nach einem Jahrzehnt Screening aufgezeigt. Für einige der 200 Frauen, welche weiter abgeklärt werden müssen, beginnt auch bei der Diagnose eines benignen Befundes häufig eine jahrelange engmaschigere Kontrolle, da sie durch einen oder mehrere Faktoren in eine höhere Risikoklasse steigen. Dies kann die Diagnose eines Hochrisikobefundes der Brust, die Angst vor einem falsch negativen Biopsieresultat oder die Angst der Patientin selbst sein.

Fakten zum Mammographie-Screening aus den randomisierten kontrollierten Studien

Von 1963 bis 1991 wurden 8 kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt, sie sind also älter als 20 Jahre. Auch die neueren Metaanalysen und Reviews greifen auf diese alten Studien zurück. In dieser Zeit hat sich sowohl das Risikoverhalten der Frauen, die Abklärung wie auch im äussersten Masse die Therapie von Brustkrebspatientinnen verändert. So nehmen heute deutlich weniger Frauen nach der Menopause Hormonpräparate, und der Genuss

von Tabak und Alkohol bei Frauen hat sich verändert. Bei der Mammographie haben sich die apparativen Möglichkeiten durch die Digitalisierung weiterentwickelt, die Mammographien werden heute in zwei Ebenen und durch zwei Experten/Expertinnen beurteilt (3).

Zudem hat sich in den letzten 20 Jahren die Auswahl an medikamentöser Therapie verbessert (z.B. Aromatasehemmer als Antihormontherapie und Herceptin als Antikörper), die Wächterlymphknotentechnik wurde als neues operatives Verfahren eingeführt, und die Strahlentherapie kann heute gezielter appliziert werden.

Die auch in der Laienpresse viel diskutierte Metaanalyse der randomisierten kontrollierten Studien zum Mammographie-Screening der Cochrane-Datenbank von Gotzsche und Nielsen (4) zeigt auf, dass beim Mammographie Screening von Frauen zwischen 39 und 74 Jahren und einem Follow-up von 13 Jahren das relative Risiko, an Brustkrebs zu versterben, bei 0,81 (95% confidence interval 0,74–0,87) liegt. Wegen hohem Verzerrungspotenzial wurde die eine Studie aus Edinburgh ausgeschlossen. Die Analyse nach Ausschluss der Studien, in der das Verzerrungspotenzial als eher hoch bezeichnet wurde, ergab eine relative Risikoreduktion von 0,94 (95% confidence interval 0,77–1,15), die somit nicht mehr statistisch signifikant war.

Werden, wie in der für die U.S. Preventive Services Task Force (5) analysierten Metaanalyse, die Altersgruppen zwischen 50 und 59 sowie zwischen 60 und 69 gesondert betrachtet, so ergibt sich ein relatives Risikoreduktion von 14% resp. 32%.

In all diesen Studien geht es um die Reduktion der mit Brustkrebs assoziierten Todesfälle. Ob sich für die gescreenten Frauen das Gesamtüberleben verbessert, kann nicht gesagt werden und ist heute praktisch nicht zu prüfen.

In der Analyse von Gotzsche und Nielsen wurde berechnet, dass von 10 000 über 50 Jahre alten Frauen in einem Programm von 6,2 Jahren und einem Follow-up von 13 Jahren 16 von 10 000 nicht an Brustkrebs sterben (4). Dem gegenüber steht ein Erkrankungsrisiko für Brustkrebs in der Screeninggruppe von 175 auf 10 000 resp. 140 in der Kontrollgruppe, das heisst, es werden 35 Frauen mehr in der Screeninggruppe erkannt.

Neben den randomisierten und kontrollierten Studien wurden neuere Beobachtungsstudien publiziert. Diese wurden wiederum in systematischen Reviews zusammengefasst (6,7).

In den Studien werden Risikoreduktionen für Frauen in Screeningprogrammen von gar keiner bis zu 50% errechnet. Njor geht von einer Reduktion der mit Brustkrebs assoziierten Mortalität von 26% (95% confidence interval 13–36%) für die europäischen Studien aus. In einigen Studien wird moniert, dass die Screeningprogramme v.a. einen Einfluss auf die frühen und mittleren Stadien haben und die fortgeschrittenen weniger beeinflussen. Die Inzidenz von vorgeschrittenen Tumoren konnte nicht oder lediglich in geringem Masse festgestellt werden. Hier stellt sich die Frage der Überdiagnose.

Nebenwirkungen des Brustkrebs-Screenings

Wie bei Screeningprogrammen häufig werden neben den richtig abgeklärten und letztendlich mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen einige, wenn auch nur vorübergehend, krank gemacht und zu weiteren Abklärungen geschickt. Dies, wie bereits eingangs erwähnt, mit nicht unerheblichem Einfluss auf das Wohlbefinden

TAB. 1	Alterspezifische Rate an falsch positiven Mammographien, zusätzlicher Bildgebung und Biopsie	Alter (Jahre)				
		40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
Zahl pro Screeningrunde /1000						
Falsch negative Mammographien	1,0	1,1	1,4	1,5	1,4	
Falsch positive Mammographien	97,8	86,6	79,0	68,8	59,4	
Zusätzliche Bildgebung	84,3	75,9	70,2	64,0	56,3	
Biopsien	9,3	10,8	11,6	12,2	10,5	
Durch das Screening erkannter invasiver Brustkrebs	1,8	3,4	5,0	6,5	7,0	
Anzahl Frauen, die mammographiert werden, um einen Fall von invasivem Brustkrebs zu finden	556	294	200	154	143	
Frauen, die eine zusätzliche Bildgebung haben, um einen Brustkrebs zu diagnostizieren	47	22	14	10	8	
Zahl der Frauen, die eine Biopsie haben, um einen Brustkrebs zu diagnostizieren	5	3	2	2	1,5	

der Frauen, vor allem durch Angst und Sich-ausgeliefert-Fühlen. Viele Frauen haben unter ihren Bekannten Brustkrebsbetroffene und sehen nach der Empfehlung einer weiteren Abklärung schon die beschwerlichen, teils verstümmelnden Brustkrebstherapien vor sich. Gemäss der Studie von Brodersen kann diese Sorge bis 3 Jahre nach der Abklärung anhalten (1).

In seiner Übersicht und Review-Arbeit untersuchte Hofvind die falsch positiv Rate in europäischen Screeningprogrammen (8).

Die falsch positiv Rate lag bei den Frauen, welche zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr zweijährlich gescreent wurden, zwischen 8% und 21%. Das kumulierte Risiko für eine invasive Abklärung mit einem benignen Resultat lag bei diesem gescreenten Gesamtkollektiv zwischen 1,8 bis 6,3%. Das bedeutet für das Verhindern eines mit Brustkrebs assoziierten Todesfalls auf 1000 Gescreente, dass 1 auf 5 unnötig nachuntersucht wird, und von den Nachuntersuchten wieder ein Drittel zusätzlich noch unnötig biopsiert. Nelson hat in seiner Übersichtsarbeit die Zusatzuntersuchung nach Altersklassen aufgeschlüsselt (5). Darin zeigt sich, dass v.a. bei den Frauen zwischen 40 und 49 die Rate an unnötigen Biopsien am höchsten liegt. Tabelle 1 zeigt die Altersverteilung bei Zusatzuntersuchungen (5).

Die Anzahl an falsch positiven Resultaten hängt auch von der Qualität und Erfahrung des radiologischen Instituts, welches die Abklärung durchführt, ab. Die hohe Qualitätsanforderung mit der Möglichkeit der kontinuierlichen Qualitätskontrolle ist eines der Hauptargumente für offizielle Screeningprogramme. Im Gegensatz zu dem in der Schweiz immer noch weitverbreiteten sogenannten opportunistischen Screening, bei dem die Frau nach eigenem oder Gutdünken des Arztes/der Ärztin in eine frei wählbare Institution geschickt wird, sind die in die Screeningprogramme eingebundenen Institutionen stark kontrolliert und müssen ihre falsch positiven Raten offenlegen.

Eine weitere Nebenwirkung der Screening-Untersuchung ist die Anzahl der Frauen, die sogenannte überdiagnostiziert wurden. Diese Anzahl ist weit schwieriger zu erheben. Der Begriff der Überdiagnose wird zudem nicht einheitlich verwendet, bedeutet jedoch mehrheitlich, dass durch das Screening zwar erfolgreich ein Krebs gefunden wurde, dieser der Patientin aber nie gefährlich geworden wäre und somit unnötig entdeckt wurde. Dies gilt für 10–14% der Brustkrebsdiagnosen im Screening, das bedeutet bei jeder 6. durch das Screening gefundenen Erkrankung (9, 10).

Wie weiter bei Risikoläsionen in der Brust?

Eine grosse Herausforderung wird auch in Zukunft die Beurteilung von gefundenen Risikoläsionen sein. Diese werden gemäss der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHBSP) als B3-Läsionen, das heisst benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial, klassifiziert. Dies bedeutet, dass Frauen zwar nicht an einem Krebs leiden, sondern eine kontrollbedürftige Krebsvorstufe oder Risikoläsion haben, die letztendlich auch wieder zu regelmässigen Abklärungen, Biopsien und Operationen führt, ohne dass deren Nutzen wirklich belegt wurde. Solche Risikoläsionen sind z.B. die atypische duktale Hyperplasie, die lobuläre Neoplasie, papilläre Läsionen, flache epitheliale Atypie und die radiäre Narbe.

Erfahrungsgemäss sind diese Befunde sowohl für die behandelnde Ärztin und in weit grösserem Masse für die Patientin eine Herausforderung. Exemplarisch dafür gilt die lobuläre Neoplasie. Diese Läsion wird bei 0,5–3,8% der Brustbiopsien diagnostiziert.

TAB. 2 Mammographie-Screeningprogramme: Nutzen versus Risiken	
Nutzen	Risiken
Weniger Frauen sterben an Brustkrebs (1/1000)	Falsch positive Resultate führen zu unnötigen Zusatzuntersuchungen
Qualitätssicherung obligat, Resultate transparent	Überdiagnose und Behandlung
Zugang für die gesamte weibliche Bevölkerung	Lebensqualitätseinbusse durch Sorge und Angst

Sie liegt in 30% der Fälle bilateral vor und hat ein Entartungsrisiko von 8% innert 10 Jahren. Wie soll sich die Patientin entscheiden? Mastektomie beidseits, halbjährliche Ultraschalle und jährliche Mammographien mit der Angst, dass es dann irgendwann doch Krebs wird. Bei 92% der Frauen wird es in den nächsten 10 Jahren jedoch nicht Krebs. Diese Frauen fallen aus dem Screeningprogramm der Niederrisiko-Frauen heraus und werden zu Risikopatientinnen, was sie ab dann ein Leben lang begleitet (Tab. 2).

Brustkrebs-Screeningprogramme in der Schweiz

Die Mammographie zum Brustkrebs-Screening wird in der Schweiz bei Frauen in organisierten Screeningprogrammen von der Krankenkasse übernommen. Das Organisieren dieser Programme wird vom Bund den Kantonen überlassen, was zu regionalen Unterschieden führt. Zur Zeit bestehen Screeningprogramme in den Kantonen Bern, Freiburg, Genf, Graubünden, Jura, Neuenburg, St. Gallen, Thurgau, Waadt und Wallis.

Die aktuellste Analyse der Schweizer Screeningprogramme geht ins Jahr 2010 zurück und wurde auf der Homepage des Schweizer Verbandes der Krebsfrüherkennungsprogramme publiziert. Darin werden die Auswertung der fünf Mammografieprogramme in der französischsprachigen Schweiz (Waadt, Wallis, Genf, Freiburg und Bern mit Jura und Neuenburg) ausgewertet.

Dabei lag der Anteil der Frauen mit falsch positiven Resultaten in der ersten Runde der Screenings bei 7%. Die Teilnehmerate über alle Programme hinweg betrug 2010 48,4%, das heisst knapp jede 2. eingeladene Frau führt wirklich eine Screeningmammographie durch. Auch hier bestehen regionale Unterschiede mit einer Teilnehmerate zwischen 30–60%. Angestrebt wird eine Teilnahme von 70% der angefragten Frauen. In Genf mit einer sehr urbanen und aus verschiedensten Ländern stammenden Bevölkerung ist die Teilnehmerate am geringsten, wobei demgegenüber eine rege opportunistische Screening-Aktivität anzunehmen ist.

Mit Spannung wurde der Bericht des Swiss Medical Board zum Thema Mammographie-Screening erwartet, welcher am 1. Februar 2014 veröffentlicht wurde. Die Aufgabe dieses Boards ist es, die Kosten-Wirksamkeitsverhältnisse medizinischer Leistungen zu beurteilen. Diese kritische Stellungnahme wird die Diskussion auch in der Schweizer Öffentlichkeit wieder ankurbeln.

Zusammenfassung

Der Nutzen eines Brustkrebs-Screenings wird auf Grund über 20 Jahre alter Daten erhoben und dementsprechend kontrovers diskutiert. Der Vorteil im Bezug auf die geringere Brustkrebssterblichkeit einer Patientin pro 1000 gescreenten Frauen ist dem möglichen Schaden, welcher den Frauen mit falsch positiven Befunden und entsprechenden psychischen Belastungen und den Überdiagnostizierten erwächst, gegenüber zu stellen. Von 1000 Frauen, die 20

Jahre alle 2 Jahre eine Mammographie machen, werden 400 unnötig einer zweiten Untersuchung zugeführt und 100, d.h. 10%, werden an der Brust biopsiert. Eine Frau die sich für das Screening entscheidet, hat ein Risiko von 40%, dass es innert des 20 Jahre dauernden Programms eine weitere Abklärung braucht. Für das Screening spricht, dass bei frühem Erkennen ein Brustkrebs weniger aggressiv therapiert werden muss. Zudem werden alle Bevölkerungsgruppen

angesprochen, und die Programme sind von einer Qualitätskontrolle begleitet. Eine grosse Herausforderung wird auch in Zukunft die Beurteilung von in der Biopsie gefundenen Risikoläsionen sein. Dies bedeutet, dass Frauen zwar nicht an einem Krebs leiden, sondern eine Kontroll-bedürftige Krebsvorstufe haben, die letztendlich auch wieder zu regelmässigen Abklärungen, Biopsien und Operationen führt, ohne dass deren Nutzen wirklich belegt wurde.

Wünschenswert wäre es, wenn sich die mündige Frau im Wissen der möglichen Vor- und Nachteile, welche sich für sie aus einem Mammographie-Screening ergeben können, dafür oder dagegen entscheiden kann.

Take-Home Message

- ◆ Eine Risikoreduktion für die Brustkrebssterblichkeit von ca. 25% bedeutet, dass 1 von 1000 gescreenten Frauen weniger an Brustkrebs stirbt
- ◆ Sowohl die Frauen wie Ihre ÄrztInnen haben häufig zu grosse Erwartungen an den Effekt des Brustkrebsscreenings
- ◆ 22% der für Brustkrebs behandelten Frauen wären ohne Screening an diesem Krebs gar nie erkrankt (Überdiagnose)
- ◆ Durch das Screening werden v.a. die harmloseren, wenig aggressiv wachsenden Mammakarzinome diagnostiziert
- ◆ Bei regelmässigem Screening im Alter zwischen 50 und 60 Jahren werden von 1000 gescreenten Frauen 200 in der Folge noch zusätzlich untersucht
- ◆ Wichtig ist eine entsprechende Aufklärung der Frauen, damit sie sich im Bewusstsein der möglichen Überdiagnosen und evtl. nötigen Nachuntersuchungen für oder gegen das Screening entscheiden können.

KD Dr. med. Stephanie von Orelli

Chefärztin, Frauenklinik Maternité, Stadtspital Triemli,
Birmensdorferstrasse 501, 8063 Zürich
stephanie.vonorelli@triemli.zuerich.ch

Literatur:

1. Brodersen J.: Annals of Family Medicine 2013, Vol 11 No2: 106
2. Gigerenzer G. et al: BMJ 2010, 341:c4830
3. Souza FH. et al: Breast 2013, 22(3):217
4. Gøtzsche PC et al: Cochrane Database Syst Rev 2011: CD001877
5. Nelson HD. : Ann Intern Med 2009, 11 (10) :727-742
6. Harris R., Yeatts J.: Prev Med 2011, 53(3): 108-114
7. Njor S., Nyström L.: J Med Screen 2012, 19 Suppl 1 33-41
8. Hofvind S. et al: J Med Screen. 2012, 19 Suppl 1:57-66.
9. Die Moss S. :Breast Cancer Res 2005, 7 (5): 230-4.
10. Zackrisson S. et al: BMJ 2006, 332 (7543): 689-92