

Univ. Prof. Dr. Paul Sevelda, Mag. Werner Bencic, Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth:

BRUSTKREBSFRÜHERKENNUNG

Am 22. Juni 2009 wurde von der Bundesgesundheitskommission die Implementierung eines flächendeckenden qualitätsgesicherten Brustkrebs-Früherkennungs-Programms in Österreich beschlossen. Vor Einführung eines bevölkerungsbezogenen Screening-Programmes in einer gesunden Zielbevölkerung ist es aber von größter Bedeutung, dass der entstandene Nutzen den bei Screeningprogrammen auch immer auftretenden Schaden übersteigt. Bevölkerungsbezogene Maßnahmen erfordern andere Methoden und Perspektiven als Maßnahmen auf der individuellen Ebene.

Epidemiologische Aspekte

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Im Jahr 2004 ist es weltweit zu mehr als 1,1 Millionen Neuerkrankungen¹ gekommen und etwa 517.000 Frauen starben im gleichen Zeitraum daran.² In Österreich wurde im Jahr 2004 bei 4.832 Frauen die Diagnose Brustkrebs gestellt.³ Mit jährlich rund 1.600 Todesfällen ist Brustkrebs die häufigste Krebstodesursache von Frauen in Österreich und zählt neben Herz-Kreislauferkrankungen mit jährlich ca. 19.500 verstorbenen Frauen sowie Diabetes mellitus mit rund 2.130 verstorbenen Frauen zu den häufigsten Todesursachen bei Frauen. Von Brustkrebs sind auch Männer betroffen, ca. 1 % aller Brustkrebsfälle treten bei Männern auf. Das Risiko einer Frau bis zum 50. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken liegt bei 2 % und steigt bis zum 75. Lebensjahr auf 8 %. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren, etwa 40 % der Brustkrebsfälle treten vor dem 60. Lebensjahr auf.⁴ Nach einem Anstieg der Brustkrebssterblichkeit seit 1984 und einer Phase der Stagnation ist seit 1995 ein Rückgang erkennbar. Dieser korrespondiert nicht mit einem analogen Rückgang der Brustkrebsinzidenz. Eine entsprechende Entwicklung ist auch in anderen Ländern zu verzeichnen, ob das in Österreich bestehende opportunistische Screening oder bessere Therapiemöglichkeiten⁵ dazu beigetragen haben, ist unklar.

Was ist Screening?

Untersuchungen, die als Screening bezeichnet werden, richten sich an Personen, die keine Anzeichen oder Symptome jener Krankheit haben, auf die das Screening abzielt. Das explizite oder implizite Ziel von Screening ist entweder das Risiko zukünftiger Krankheiten zu reduzieren oder eine Krankheit vor dem Auftreten von Symptomen in einem frühen Stadium ihres natürlichen Verlaufes zu identifizieren.⁶

Screening zielt auf die Entdeckung und mögliche Heilung von Erkrankungen in einem Stadium, deren frühzeitige Behandlung Morbidität und Mortalität senkt und damit das Überleben verlängert.⁷ Als Überlebenszeit wird der Zeitraum zwischen Diagnose und Tod definiert. Bei Brustkrebs, wie auch bei anderen Krebsarten, die bei Früherkennungsuntersuchungen entdeckt werden, sind die Überlebenszeiten durch die Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes auch dann verlängert, wenn der Verlauf der Erkrankung durch die frühere Behandlung nicht beeinflusst wird und der Todeszeitpunkt gleich bleibt. Diese Verzerrung durch Diagnosevorverlegung, sogenannter *lead time bias*, beschreibt eine nur scheinbar verlängerte Überlebenszeit durch Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts. Wenn die Mortalität nicht nachweislich sinkt, leben die Patientinnen nicht länger, wissen aber länger um ihre Diagnose. Daher lässt sich die Wirksamkeit einer Früherkennungsuntersuchung nicht an den Überlebenszeiten ablesen. Die Mortalität ist die einzige unverzerrt quantifizierbare Zielgröße zur Wirksamkeit von Früherkennungsmaßnahmen.⁸



Quelle: Nach Bucher H. und F. Gutzwiller, Checkliste Gesundheitsberatung und Prävention; S. 26. Thieme Verlag, Stuttgart 1993

Organisiertes versus opportunistischem Screening

Grundsätzlich kann zwischen zwei unterschiedlichen Formen von Screening, dem opportunistischen oder dem organisierten populationsbezogenen Screening unterschieden werden. Unter einem bevölkerungsbezogenen Screening versteht man, dass die Angehörigen einer Zielpopulation, in einer bestimmten Zielregion, in definierten Zeitintervallen einzeln und persönlich zum Screening eingeladen werden und dass Vorgaben zur Qualitätssicherung von der Einladung bis zur Evaluierung existieren.⁹ Nicht bevölkerungsbezogenes Screening bedeutet, dass Frauen aus Eigeninitiative am Screening teilnehmen, es ist eine weitgehend unkoordinierte Früherkennung, die hauptsächlich auf eigenen Wunsch oder aufgrund einer

ärztlichen Empfehlung erfolgt. Screening-Programme wenden sich ausschließlich an Personen, die hinsichtlich der Zielerkrankung asymptomatisch sind und sich subjektiv gesund fühlen.

Status quo in Österreich

In Österreich besteht seit ca. 1980 ein opportunistisches, sogenanntes „graues“ Mammographiescreening, das hauptsächlich von niedergelassenen Radiologen durchgeführt wird.

Zentrale Kritikpunkte an dem gegenwärtigen opportunistischen Screening sind die fehlende Dokumentation und Evaluation, die nicht vorhandene Trennung zwischen Früherkennungsuntersuchung und Abklärungsmammographie, ein fehlendes Einladungssystem sowie mangelnde Qualitätssicherung¹⁰ und eine hohe Rate an Zusatzuntersuchungen. Nimmt man die Patientinnensicht ein, ist opportunistisches Screening ein relativ hochschwelliges Angebot, da ein Arztbesuch für eine Zuweisung zur Mammographie und ein weiterer Arztbesuch beim Radiologen erforderlich sind. Kritische Stimmen gibt es allerdings auch an der Einführung eines organisierten Screenings in Österreich.¹¹

Deklariertes Ziel eines Beschlusses des Europäischen Kommission vom 5. Mai 2003¹² war die Implementierung eines „Screeningprogramms“ in allen europäischen Ländern bis zum Jahr 2008, das die Brustkrebs-Sterblichkeitsrate „künftig“ um 25 % senkt, die Einhaltung der EU Richtlinien¹³ zum Screening und das Errichten von Brustkrebszentren (Breast Units) nach den EUSOMA Kriterien, das sind interdisziplinäre Kompetenzzentren zur diagnostischen und pathologischen Expertise sowie zur chirurgischen/kurativen Behandlung und Nachsorge. Organisierte Brustkrebs-Screeningprogramme existieren in Europa und anderen westlichen Ländern seit mehreren Jahrzehnten. Weltweit nehmen neben Großbritannien und den USA unter anderem Kanada und Australien, aber auch Schweden Vorreiterrollen auf dem Gebiet des organisierten Brustkrebs Screenings ein.¹⁴

Nutzen und Risiko von Brustkrebscreening

Ziel von Brustkrebscreening ist die Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen, bei denen noch keine Anzeichen für diese Erkrankung vorliegen, und damit die Rate an fortgeschrittenem Brustkrebs zu senken, das Überleben zu verlängern und die brustkrebspezifische Mortalität zu senken. Der Mechanismus auf dem die Senkung der Brustkrebssterblichkeit durch Mammographiescreening beruht, steht in direkter Beziehung mit der höheren Chance einen malignen Tumor in einem frühen, heilbaren Stadium zu entdecken.

Im Jahr 2000 wurde von Gøtzsche¹⁵ eine Metaanalyse publiziert, die eine intensive Debatte über den Stellenwert von Brustkrebscreening zur Folge hatte. Im Jahr 2002

wurde eine neuerliche Analyse aller Studien vom Krebsforschungsinstitut (IARC) der WHO¹⁶ über die Wirksamkeit von Mammographiescreening durchgeführt. Die Arbeitsgruppe der IARC kommt zu dem Schluss, dass ausreichend Evidenz vorliegt, dass die durchschnittliche Reduktion der Brustkrebsmortalität aller zum Screening eingeladenen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahre bei 25 % liegt und bei den tatsächlichen Teilnehmerinnen bei etwa 35 %. Die relative Risikoreduktion von 25 % entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 0,1 %, das bedeutet, dass 1.000 Frauen zehn Jahre lang am Screening teilnehmen müssen, damit ein Todesfall verhindert wird. Die Evidenz für 40 bis 49-jährige Frauen wurde von der IARC als nicht ausreichend beurteilt. 2006 wurden die Ergebnisse der UK Age-Studie über die Effektivität von Screening bei 40 bis 49-jährigen Frauen publiziert.¹⁷ Eine statistisch nicht signifikante Senkung der Brustkrebsmortalität von 17 % geht mit einem hohen Prozentsatz an falsch positiven Befunden und einem deutlich schlechteren positiven prädiktiven Vorhersagewertes für die Mammographie, verglichen mit dem Wert für Frauen älter als 50 Jahre, einher. Grund dafür ist die deutlich geringere Krankheitshäufigkeit bei unter 50-jährigen Frauen und die geringere Aussagekraft der Mammographie. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein zunächst auffälliger Untersuchungsbefund in der Mammographie sich in der Abklärungsdiagnostik letztlich nicht bestätigt. Es gibt derzeit keine einheitliche Empfehlung von internationalen Experten für ein Mammographiescreening für Frauen ab 40 Jahren.

Der Benefit von Screening auf die Brustkrebsmortalität bei Frauen von 50 bis 69 Jahren ist am besten abgesichert, die Evidenz ist schwach bis nicht vorhanden für jüngere Frauen.^{18,19,20} Für Frauen ab 70 Jahren dürfte aufgrund steigender Komorbiditäten ein geringerer Nutzen von Screening gegeben sein.

Die nachteiligen Effekte von Brustkrebsfrüherkennung sind nicht so gut dokumentiert wie der Nutzen. Screening führt zu Diagnosen von Brustkrebs, die ohne Screening nie gestellt worden wären, sogenannte Überdiagnose und in der Folge auch zu einer Behandlung, die nie erforderlich gewesen wäre, sogenannte Überbehandlung. Falsch positive Screeningbefunde, in Folge dessen Gewebeentnahmen bei gutartigen Läsionen sind negative Folgen von Screening, die durch Qualitätssicherung minimiert, aber nicht verhindert werden können. Innerhalb von zehn Jahren bei einem zweijährigen Untersuchungsintervall erhält jede vierte bis fünfte Frau mindestens einmal die Verdachtsdiagnose von Brustkrebs, die sich als falsch positiver Befund herausstellt, bei 60 von 1.000 Frauen muss eine Gewebeprobe durchgeführt werden, um den Mammographiebefund zu klären.²¹

Mammographie -Screening nach EU- Leitlinien

Die Europäischen Leitlinien²² zum Mammographiescreening basieren auf Erfahrungen, die in Ländern mit bevölkerungsbezogenen Mammographiescreening-Programmen gesammelt wurden. Zur Vereinheitlichung der Standards, Gewährleistung der Qualitätssicherung und der internationalen Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde seitens der Europäischen Union für die Mitgliedsländer die Forderung nach Mammographiescreening-Programmen gemäß den EU-Leitlinien aufgestellt. Für die Durchführung qualitätsgesicherter Mammographie-Screeningprogramme sind organisatorische, medizinische und Qualitätssicherungsvorgaben zu berücksichtigen, wie ein organisiertes Einladungssystem für Frauen von 50 bis 69 Jahren, Screening-Untersuchung in eigenen Einrichtungen im Sinne eines niederschweligen Angebots, zweijährige Untersuchungsintervalle, Teilnehmeraten zwischen 70 und 75 % sowie eine technische Qualitätssicherung der Mammographiegeräte. Es ist eine Doppelbefundung der Mammographie durch zwei Radiologen gefordert, bei Diskrepanzen ein Drittbefund sowie eine Mindestfrequenz von 5.000 Mammographien pro Jahr und Radiologen. Es bestehen spezielle Ausbildungsanforderungen an Radiologen, Radiotechnologen und Pathologen sowie die Sicherstellung der Qualität in der Folgediagnostik, Therapie und Nachsorge, weiters eine Ergebnisdokumentation mit Qualitätsmonitoring und Aufbau eines flächendeckenden Brustkrebsregisters.

Braucht Österreich ein qualitätsgesichertes Brustkrebs Screeningprogramm?

Aus Umfragen²³ ist bekannt, dass einerseits etwa 40 % der Frauen gar nicht zur Mammographie gehen und andererseits Frauen mitunter zu häufig und auch viel zu früh zu einer Mammographiescreeninguntersuchung gehen. Das heißt, die Inanspruchnahme ist gekennzeichnet von einer Überversorgung der jüngeren Frauen, einer Unterversorgung der älteren Frauen und einer Fehlversorgung.²⁴ Durch ein organisiertes Screening ist zu erwarten, dass von diesen 40 % der Frauen viele zur Mammographiescreeninguntersuchung motiviert werden können. Durch die begleitende Qualitätssicherung und Dokumentation der Screeninguntersuchungen werden in kurzer Zeit Daten zur Verfügung stehen, die eine objektive Beurteilung der Qualität sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich zulassen. Dies ermöglicht die Beurteilung der eigenen Qualität, wie auch den Vergleich der Daten aus Österreich mit den Daten anderer europäischer Länder im Rahmen der gesamteuropäischen Initiative. Qualitätskontrolle wird von vielen als Bedrohung empfunden, doch aus vielfachen Erfahrungen der Vergangenheit ist bekannt, dass die objektive Beurteilung der eigenen Qualität per se schon zu einer Verbesserung dieser Qualität führt. Natürlich

sind Grundregeln der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, die Wahrung der Anonymität und auch die Regulierung der Datenanalyse einzuhalten, sowie die Veröffentlichung von Qualitätsdaten genau zu regeln.

Aber nicht nur im Bereich der Screeninguntersuchungen, sondern auch im Bereich der weiteren Abklärung verdächtiger Befunde bis hin zur operativen Therapie spielt die Dokumentation und Qualitätskontrolle eine entscheidende Rolle. Schließlich wird das organisierte qualitätsgesicherte Brustkrebs Screeningprogramm jene Erkenntnisse liefern können, die für eine Weiterentwicklung und auch Verbesserung benötigt werden.

Zusammenfassung

Ethische Überlegungen wie die Schaden-Nutzen-Relation müssen von höchstem Rang sein, wenn ein Screening Programm implementiert werden soll. Es wird jedenfalls Nachteile, vor allem falsch positive und falsch negative Testergebnisse für eine Anzahl von Probandinnen der gescreeenten Bevölkerung geben. Und dass die bloße Entdeckung eines Erkrankungshinweises gleich seine Heilung bedeutet, ist leider ein Trugschluss. Die technische Machbarkeit eines Screening-Programms ist nicht mit seiner ethischen Legitimität gleichzusetzen.²⁵

Entscheidungen für oder gegen eine medizinische Intervention basieren auf der Relation zwischen Risiken und Chancen der Intervention. Das gilt sowohl auf der Ebene des Einzelfalls als auch auf der Bevölkerungsebene bei Entscheidungen über ein medizinisches Programm. Oft bestehen Risiken und Chancen aus sehr komplexen Teilaspekten. Unumstrittene klinische oder epidemiologische Daten über diese Teilaspekte liegen nicht immer vor. Daher können in vielen Fällen mehrere kompetente Entscheidungsträger zu mehreren voneinander abweichenden Entscheidungen gelangen. Das Spektrum reicht von uneingeschränkter Befürwortung bis uneingeschränkter Ablehnung. Bei bevölkerungsbezogenen Programmen liegen die Entscheidungen meist zwischen den Enden dieses Spektrums, nämlich bei einer Befürwortung unter bestimmten Bedingungen (z.B. einem Fokus auf definierte Risikogruppen). Auch diese Bedingungen sind oft Gegenstand eines ausgiebigen Diskurses so wie das Mammographiescreening generell beispielhaft für derartige Diskurse steht.

Das bisher bestehende opportunistische Screening ohne einheitliches Qualitätsmanagement erscheint jedenfalls nicht optimal. Selbst wenn über die Bedingungen für das Mammographiescreening ein Konsens der wesentlichen Interessensgruppen erreicht wird, kann jede Entscheidung im Nachhinein den Kritiken jener ausgesetzt sein, die Chancen, Risiken und Bedingungen um eine

Nuance anders einschätzen und dabei eventuell auch spezifische Partikularinteressen im Hintergrund stehen haben.

Denn schon vermeintlich kleine Drehungen an den Schrauben eines Screening-Programms können bedeutende Implikationen für Interessensgruppen haben: Alleine die – aus dem Risiken/Chancen-Verhältnis heraus gerechtfertigte – Entscheidung, das Mammographiescreening ab dem 50. Lebensjahr zu starten, und nicht bereits ab dem 40., verringert die Zielgruppe in Österreich um rund 700.000 Frauen (und damit auch die Anwendungsfrequenz der Mammographie).²⁶

Bei der Entscheidung über ein bevölkerungsbezogenes Screening Programm darf nur die wissenschaftliche Evidenz als Entscheidungsgrundlage gelten. Diesen Weg versuchen die österreichischen Entscheidungsträger in ihren Verhandlungen zur Einführung des österreichweiten Brustkrebs-Screenings in diesen Wochen zu gehen.

¹ <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> aufgesucht am 18.11.2009.

² WHO. Global Burden of Disease 2004

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf aufgesucht am 18.11.2009.

³ STATISTIK AUSTRIA Österreichisches Krebsregister 2.11.2009

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html aufgesucht am 29.11.2009.

⁴ Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25 Brustkrebs, Robert Koch-Institut, Berlin 2005

⁵ Reynolds T. Declining breast cancer mortality: what's behind it? J Natl Cancer Inst. 1999 May 5;91(9):750-3.

⁶ Raffle, A. und J.A. Muir Gray. Screening Durchführung und Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen, Huber Verlag, 1. Auflage 2009 ISBN 978-3-456-84698-9

⁷ Morrison AS. Screening in Chronic Disease. Second edition. Monographs in Epidemiology and Biostatistics Volume 19. New York, Oxford: Oxford University Press 1992.

⁸ Raffle, A. und J.A. Muir Gray. Screening Durchführung und Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen. Huber Verlag, 1. Auflage 2009 ISBN 978-3-456-84698-9

⁹ Holland WW, Stewart S. Screening in Disease Prevention. Nuffield Trust for Research and Policy Studies in Health Services and European Observatory on Health Systems and Policies. Radcliffe Publishing Ltd. ISBN 1 85775 770 X

¹⁰ Wölfl S, Brock H. Integrierte Versorgung von Brustkrebs. Schriftenreihe Gesundheitswissenschaften Band 35 ISBN 978-3-900581-52-7

¹¹ Frede TE. Opportunistic breast cancer early detection in Tyrol, Austria 1996-2004. Is a mammography-screening program necessary? Eur J Radiol. 2005 Jul;55(1):130-8.

¹² http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_de.pdf aufgesucht am 27.4.2010

¹³ Perry N. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Office for Official Publications of the European Communities 2006.

-
- ¹⁴ Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) Mammographiescreening Evidenzbasierte Evaluationshilfe für organisierte Programme http://eprints.hta.lbg.ac.at/715/1/HTA-Projektbericht_007.pdf aufgesucht am 27.4.2010
- ¹⁵ Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *The Lancet* 2000;355(9198):129–34.
- ¹⁶ Vainio H, Bianchini F, eds. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2002. [ISBN 92–832–3007–8]
- ¹⁷ Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Dec 9;368(9552):2053-60
- ¹⁸ Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;(22):49-51.
- ¹⁹ Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 1995 Jan 11;273(2):149-54.
- ²⁰ Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Nyström L. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;(22):57-61.
- ²¹ Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1089-96.
- ²² Perry, N., M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa [European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis – fourth edition](#) ISBN 92-79-01258-4
- ²³ Sevelde, P. Präsentation im Rahmen der Veranstaltung Mammographie quo vadis? Am 21.01.2009 Wappensaal im Rathaus "Screening aus Sicht der Krebshilfe" http://www.ich-schau-auf-mich.at/export/sites/fsw/ich-schau-auf-mich/downloads/dokumente/Sevelde_Screening.aus.Sicht.der.Krebshilfe.pdf
- ²⁴ Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T. Prevalence of self-reported screening mammography and impact on breast cancer mortality in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 1998 Jul 31;110(13-14):485-90
- ²⁵ Holland, W., S. Stewart, C. Masseria: Screening in Europe. Policy Brief, European Observatory on Health Systems and Policies 2006 <http://www.euro.who.int/Document/E88698.pdf> (Zugriff 22.4.2010)
- ²⁶ Statistik Austria, Interaktive Datenbank, Bevölkerung zu Quartalsbeginn seit 2002 nach Gemeinden und Alter <http://sdb.statistik.at/superwebquest/login.do?guest=guest&db=debevstand> (Zugriff 22.4.2010)