

**Reihenuntersuchungen zur Brustkrebsfrüherkennung:
Wie sinnvoll erscheinen sie zu Beginn des 21. Jahrhunderts?**

Internationaler Kongress "Strahlenschutz nach der Jahrtausendwende"

9. Juni 2000

Bremen, Germany

vorgetragen von

[Cornelia J Baines MD, MSc, FACE,](#)

Professor,

Department Public Health Sciences,

Faculty of Medicine,

University of Toronto,

12 Queen's Park Cres. W.,

Toronto, Ontario, Canada

M5R 1G6

Phone: 416-978-7519

Fax: 416-978-1490

<mailto:cornelia.baines@utoronto.ca>

übers. v. [I. Schmitz-Feuerhake](#)

isf@theo.physik.uni-bremen.de

Am 4. Jan. d.J. erschien ein Artikel von Peter Gotzsche und Ole Olsen in der Zeitschrift The Lancet mit dem Titel "Ist das Mammographiescreening zur Brustkrebsfrüherkennung vertretbar?". Ihre Schlußfolgerung war "Das Mammographiescreening zur Brustkrebsentdeckung ist nicht vertretbar". Nicht vertretbar sogar für Frauen ab 50 Jahren.

In Nordamerika löste dieses Statement einen Sturm der Entrüstung aus. Der Artikel wurde im Radio verdammt, in den Zeitungen und im Fernsehen. Die Tatsache, dass dubiose dänische Forscher diesen Artikel geschrieben hatten, Forscher, von denen niemand vorher etwas gehört hatte, reichte aus, um ihre unerwünschte Schlußfolgerung abzulehnen. Darüber hinaus, sagten die Kritiker, sei es von Lancet unverantwortlich gewesen, diesen Artikel überhaupt zur Veröffentlichung zuzulassen.

Mich interessierten dabei in erster Linie a) der Ursprungsort des Artikels, b) seine detaillierten Argumente und c) die empörten Kritiker in meiner eigenen Stadt Toronto (3 Mill. Einwohner).

Zu a):

Die Quelle war das nordische Cochrane-Zentrum. Meiner Meinung nach kann man die Schlußfolgerungen von Cochrane-Wissenschaftlern als vorurteilsfrei ansehen. Ihre Aufgabe ist es, klinische Versuche zu evaluieren. Sie befinden sich in keinem erkennbaren Interessenkonflikt, wie er in dem Fall vorliegt, wenn Radiologen die Mammographie verteidigen oder wenn Forscher ihre eigene Studie verteidigen, oder wenn verängstigte Frauen nach den Wundern der Technik verlangen.

Zu b):

Nach meiner Meinung waren ihre Schlußfolgerungen absolut zwingend. Schließlich hatten sie auch nette Dinge über die kanadische Studie zu sagen - das war vorher schon vorgekommen, aber nicht sehr oft. Gotzsche und Olsen fanden eine Reihe von Schwächen in all den Screeningprogrammen, aber sie benannten auch die Stärken der kanadischen Studie. Alle diese Punkte waren mir bekannt, wurden aber ständig von denjenigen ignoriert, die sich die Förderung des Mammographiescreenings auf die Fahnen geschrieben haben. Die Kriterien, die Gotzsche und Olsen vorher zur Evaluierung aufgestellt hatten, waren begründet - vertraut für jedermann, der an der Überprüfung stichprobenartiger, kontrollierter Medizinversuche interessiert ist. Sie prüften die Qualität der Stichprobenverteilung, ob die Einschätzung des Untersuchungsergebnisses blind erfolgte und welche Anzahl von Probandinnen nach der Stichprobenauswahl ausgeschlossen worden waren. Die kanadische Studie bestand diese Art der Prüfung

sehr gut. 113 Ausschlüsse wurden in der gesamten Untersuchung vorgenommen, sie waren gleichmäßig verteilt über beide Kollektive in der Untersuchung. Die Gründe dafür wurden dargelegt [2,3]. Ob die Todesursache einem Brustkrebs zuzuschreiben war, wurde durch Experten im Blindversuch festgestellt, die nicht wußten, welchem Kollektiv die Verstorbenen zugeordnet waren. Weiterhin hatte - wie wir in unseren Publikationen von 1992 gezeigt hatten - die Stichprobenverteilung zu offensichtlich gleicher Aufteilung aller bedeutenden demographischen und Risikofaktoren-Variablen geführt. Wie die folgende Tabelle zeigt, hatten wir dargestellt, dass das Alter ebenfalls gleichmäßig verteilt war.

Tab. 1 Statist. Zuordnung in der Kanadischen Nationalen Brustkrebsfrüherkennungs-Studie: Durchschnittl. Alter bei Eintritt (Medianwert)

Alter bei Eintritt (J.)	Aufteilung	
	Mammographie u. Klin. Brustunters.	Kontrolle
40-44	41.82 (42)	41.82 (42)
45-49	46.96 (47)	46.95 (47)
50-54	51.95 (52)	51.95 (52)
55-59	56.78 (57)	56.80 (57)

Zu c):

Viele der Kritiker des Lancet-Artikels aus Toronto sind meine Kollegen. Ich kenne die meisten von ihnen persönlich. Niemand, den ich fragte, wusste, was ein Cochrane-Zentrum ist. Niemand, den ich fragte, hatte den Lancet-Artikel wirklich gelesen, bevor er in den Medien interviewt worden war. Aber alle wussten, was sie über das Screening glaubten. Sie wussten also, dass der Lancet-Artikel falsch war.

Wie ist der feindselige Aufruhr zu begreifen, den der Lancet-Artikel hervorrief? Die Leute haben es nicht gern, wenn ihre Glaubenssätze infrage gestellt werden. In Nordamerika glauben Frauen im Alter von 40-50 Jahren, dass die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu sterben, mehr als 20mal höher ist, als es wirklich zutrifft. Die gleichen Frauen überschätzten den absoluten Vorteil, den man durch das Screening gewinnen kann, mehr als 100mal [4].

Wenigen Frauen in Kanada ist klar, dass ihr Risiko im Alter von 40 J., Brustkrebs in den nächsten 5 Jahren zu bekommen, nur 1:200 beträgt [5]. Statt dessen halten sie ihr Risiko für viel höher, und sie sind vollkommen überzeugt worden, dass die Mammographie sie retten wird. Soweit ich weiß, ist die Brustkrebsinzidenz in Europa sogar niedriger als in Amerika.

Die unentwegten, übertriebenen Erwartungen an die Mammographie, zu denen sich so viele Frauen haben hinreißen lassen, werden bestens illustriert durch das Statement eines sehr prominenten US-Radiologen, Stephen Feig: "Das Mammographiescreening bei Frauen im Alter von 40 und älter kann die Brustkrebssterblichkeit **mindestens um 30-40 %** senken" [6]. Vielleicht glaubt das jemand von Ihnen. Ich bin überzeugt, dass die gemachten Erfahrungen eine solche Behauptung nicht stützen.

Verständlicherweise glauben die Radiologen an ihre Technik, besonders wenn es sich um einen so guten Zweck wie Krebsbekämpfung handelt. Die Radiologen profitieren außerdem durch die Bereitstellung ihrer Technik, besonders jetzt, wo sie die traditionelle Rolle der Chirurgen in Bezug auf die Durchführung von Biopsien übernommen haben. Wie viele Leute haben die Verzweigungen der gegenwärtig gültigen US-Richtlinien für das Brustkrebscreening bei Frauen im Alter von 40-49 Jahren zur Kenntnis genommen? Würde man sie vollständig anwenden, betrügen allein die Kosten der Mammographie jährlich 1,78 Milliarden US-\$, ein Betrag, der das Jahresbudget des US National Cancer Institute übersteigt - und diese Summe würde noch nicht die Kosten weiterer diagnostischer Aufnahmen enthalten, noch die Kosten der Biopsien. Ist das wirklich der beste Weg, um Geld für eine Gesundheitsmaßnahme auszugeben? [7]. Der gesunde Menschenverstand würde eine solche Ausgabe infrage stellen. Brustkrebs ist nur für 5-8 % an der Gesamtsterblichkeit von Frauen ursächlich. In Nordamerika sterben mehr Frauen an Lungenkrebs als an Brustkrebs. Und der Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen rafft weit weit mehr dahin. Doch in Nordamerika erreicht die Brustkrebsforschung einen Grad an Unterstützung, der seinen realen Beitrag zur Gesamtmorbidität und -mortalität völlig übersteigt. Es ist eben die von der Gesellschaft gesetzte Priorität.

In einer kapitalistischen Gesellschaft trachtet man natürlich immer danach, die Einnahmen zu erhöhen und neue Märkte zu erschließen. In einem kürzlich erschienenen Artikel diskutiert ein anderer prominenter US-Radiologe, Dan Kopans, allen Ernstes das Mammographiescreening alle 6 Monate, weil es dann die Brustkrebstodesraten dramatisch reduzieren würde [8]. Wenn man die Altersklasse 40-49 der Frauen betrachtet, würde das allein in den USA mehr als 3,5 Milliarden \$ jährlich einbringen. Was neue Märkte anbelangt, kann man in Lancet lesen, dass die Mammographie jetzt in den USA für Frauen im Alter von 25-35 "nahegelegt" wird [9]. Solch eine Politik würde einen Glücksfall für Radiologen, Pathologen, Chirurgen und den kommerziellen medizinisch-industriellen Komplex bedeuten. Die direkten und indirekten Kosten von falsch-positiven Mammographien würden enorm sein. Bei Frauen im Alter von 40-49, die 10 jährliche Mammographien erhalten, beträgt die Gesamtwahrscheinlichkeit für

eine falsch-positive Mammographie-Diagnose 56,2 %, während es für Frauen von 50 oder in älteren Jahren 47,3 % beträgt [10]. Bei Frauen im Alter von 25-35 würde diese Rate dann noch weit oberhalb von 56,2 % liegen. Ich denke, die Tatsache, dass Radiologen hier in einem Interessenkonflikt stehen, ist offensichtlich.

Wie stellt sich in diesem Zusammengehen von öffentlicher Ignoranz, öffentlicher Furcht, und, wie *The Economist* so unverblümt feststellte, von professioneller und vereinigter Habgier die Einschätzung des Brustscreening im Jahr 2000 dar? [11]. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind erst zunehmende Leute darin übereingekommen, dass man eine bedeutsame Reduktion der Brustkrebsmortalität erwarten kann, wenn Frauen über 50 in kompetenter Weise regelmäßig mammographiert werden. Im Gegensatz dazu sind erst zunehmende Leute darüber übereingekommen, dass das Screening bei Frauen im Alter von 40-49 bestenfalls eine geringe Reduktion von 10-13 % bezüglich der Mortalität bewirkt. Sie kamen außerdem überein, dass diese Reduktion so lange brauchte (10-15 Jahre) bis sie sichtbar wurde, weil womöglich ein großer Teil des Erfolgs derjenigen Brustkrebsdiagnose zuzuschreiben sei, die erst erfolgte, nachdem die Frauen 50 geworden waren, obwohl sie das Screening in ihren 40er Jahren begonnen hatten.

Bis jetzt könnte eine skeptische Person leise erstaunt darüber sein, dass der dramatischste Mortalitätsrückgang in der New York Health Insurance Plan Study beobachtet worden war, die relativ primitive Mammographien benutzte. Eine skeptische Person würde einige Schwächen im Design und der Methode bei den Programmen bemerken, die einen Erfolg des Screenings bei Frauen im Alter von 40-49 zeigen, und einige Überzeugungskraft in den Programmen, die zeigen, dass kein Effekt erzielt wurde. Das kanadische nationale Brustscreeningprogramm versammelte die größte Anzahl von Frauen im Alter von 40-49, von denen alle ihr Einverständnis nach Information schriftlich gaben, und bei denen eine vollständige Information über die Kontrollgruppe erhältlich ist. Diese Studie zeigt in der Tat keinen Vorteil durch das Screening.

An dieser Stelle möchte ich Ihnen die Namen meiner Kollegen in der kanadischen Studie zeigen und die Forschungsansätze darstellen, für die sie angelegt war:

Anthony B. Miller - Untersuchungsleitung

Cornelia J. Baines - stellvertr. Untersuchungsleitung

Charlotte Turnbull - nationale Koordination

Claus Wall - Datenmanagement

G. Howe - Statistik

1992, nach 7 Jahren Beobachtung, betrug das Verhältnis der Todesfälle durch Brustkrebs bei Frauen im Alter von 40-49 Jahren bei Eintritt in das Programm im Vergleich von denjenigen, die jährlich eine Mammographie erhielten, mit denen, die keine erhielten 1,36 (0,84-2,21) [2]. Im Jahr 1997 (10,5 Jahre Beobachtung) war dieses Verhältnis auf 1,14 (0,83-1,56) abgesunken [12]. Im Jahr 2000, nach 13 Jahren Beobachtung, beträgt das Verhältnis für Krebserkrankungen, die innerhalb von 7 Jahren nach Eintritt diagnostiziert wurden, 1,05 (0,78-1,42) [13], welches ein starker Hinweis auf einen Nulleffekt ist. Die Aufnahme aller Brustkrebse, die innerhalb 7 Jahren nach Eintritt in die Studie diagnostiziert wurden, bedeutet, dass Brustkrebse enthalten waren, die 3 oder 4 Jahre, nachdem die Frauen ihr 4- oder 3-Jahres-Screeningprogramm in der Studie durchlaufen hatten, gefunden wurden.

Ähnliche Nullresultate wurden von anderen Screeninguntersuchungen berichtet, nämlich bei den Stockholm-, Ostergotland-, Malmö- und Edinburgh-Programmen [14].

Was niemals betrachtet wurde, ist der durchgängige aber konsistente Anstieg der Brustkrebssterblichkeit, den man in gescreenten Frauen im Verhältnis zur Kontrolle beobachtete. Dieses Phänomen trat in den ersten paar Jahren nach Beginn des Screenings auf. Es wurde in dem HIP-Programm beobachtet, dem Zwei-Bezirks-Programm, dem kanadischen- und dem Edinburgh-Programm.

Im Jahr 2000 sind Gotzsche und Olsen die ersten, die den Wert des Screenings für Frauen ab 50 in überzeugender Weise bezweifeln. Sie scheinen zwei Gründe zu haben. Die gut durchgeführte kanadische Studie hatte keinen Effekt gezeigt. Im Gegensatz dazu hatten diejenigen Programme, die positive Resultate durch das Screening fanden, ernste methodische Mängel. 1992, nach sieben Jahren Beobachtungszeit, ergab der kanadische Vergleich für Frauen im Alter von 50-59 Jahren, die jährliche Mammographie zusätzlich einer klinischen Brustuntersuchung erhalten hatten mit denjenigen, die ausschließlich eine jährliche Brustuntersuchung bekamen, ein Verhältnis von 0,97 (0,62-1,52) [3]. Im Jahr 2000, nach 13 Jahren Beobachtungszeit, betrug das Mortalitätsverhältnis für Karzinome, die in den ersten 7 Jahren nach Eintritt in das Programm diagnostiziert wurden, 1,12 (0,83-1,50) [15].

Aber nichts ist einfach. Die kanadische Studie unterscheidet sich von anderen Screeningsprogrammen darin, dass die Kontrollgruppe ebenfalls jährliche klinische Früherkennungsuntersuchungen erhielt. Alle anderen Screeningprogramme verglichen das Mammographiescreening (mit oder ohne klinische Brustuntersuchung) mit solchen ohne Früherkennungsmaßnahmen. Neuerdings gab es die Empfehlung: "Klinische Brustuntersuchungen zur Früherkennung sollten bei Frauen durchgeführt werden, die Risikopatientinnen für Brustkrebs sind ... Eine gut durchgeführte klinische Brustuntersuchung kann mindestens 50 % der latenten Karzinome erkennen und könnte zur Mortalitätssenkung bei den untersuchten Frauen beitragen." [16]. Es wird niemanden verwundern, dass ich dieser Schlußfolgerung zustimme. Darüber hinaus liefert sie eine Begründung, warum ein positiver Einfluß auf die Mortalität für Frauen im Alter von 50-59 Jahren in der kanadischen Studie möglicherweise nicht zu beobachten sein wird. Der zusätzliche Vorteil der Mammographie gegenüber der klinischen Brustuntersuchung und unabhängig davon war, dass durch sie weit mehr Brustkrebsfälle entdeckt wurden als durch die klinische Brustuntersuchung allein. Aber sie führte nicht zu irgendeiner Senkung der Brustkrebsmortalität.

Mein Kollege, Prof. A.B. Miller, hat hier in Bremen angeregt, dass ein Programm, das das Screening mit Mammographie vergleicht mit dem Screening mit ausschließlich professioneller klinischer Brustuntersuchung, die Unsicherheit bei dieser Fragestellung beseitigen könnte.

Bevor ich schließe, lassen Sie mich zwei Empfehlungen abgeben. 1. Wenn Sie ein Screeningprogramm einführen wollen, warum nicht im Rahmen eines kontrollierten Blindversuchs, wie es Herr Dr. Miller vorgestellt hat? 2. Wenn Sie andere wichtige Gesundheitsaufgaben sehen, wenn die Kosten des Mammographiescreenings die Unterstützung anderer Gesundheitsprogramme verhindern, die möglicherweise größere Chancen des Erfolgs bieten, warum nicht so vorgehen, wie ich in meinem Abstract vorgeschlagen habe. Etablieren Sie eine öffentliche Kampagne, die die Selbstuntersuchung der Brust empfiehlt, vorantreibt und unterstützt, die eine regelmäßige professionelle klinische Brustuntersuchung durch medizinisches Personal vorsieht und die gewährleistet, dass eine Mammographie mit hohem Qualitätsstandard, was die diagnostische Aussage anbetrifft, durchgeführt wird, wenn sich klinische Abnormalitäten zeigen.

Schlussfolgerungen

Am Anfang des 21. Jahrhunderts bin ich nicht sicher, dass die Frage, zu der ich durch die Organisatoren des Kongresses gebeten worden war, nämlich "wie nützlich ist Screening?" die richtige ist.

Screening ist dahingehend nützlich, dass Frauen sich sicher fühlen (manchmal ungerechtfertigterweise), nachdem sie einen Normalbefund mitgeteilt bekamen. Screening ist dahingehend nützlich, dass Ärzte sich über die Entdeckung von Fällen freuen können. Screening ist nützlich, da es Wünschen und Erwartungen der Gesellschaft entgegenkommt. Screening ist nützlich für die Verteidigung der ärztlichen Praxis - Ärzte vermeiden Regressprozesse, wenn sie Mammographien für alle Frauen ab dem Alter 35 empfehlen. Und Screening kann deshalb nützlich sein für Frauen, deren Brustkrebs früh erkannt wird, weil eine weniger eingreifende Behandlung notwendig ist.

Screening ist jedoch weniger nützlich, wenn man bedenkt, dass die erhofften Vorteile für die meisten Frauen mit Brustkrebs, die gescreeent wurden, sicherlich nicht zutreffen. Es ist nicht hilfreich, wenn Sie den Preis bedenken, den die Frauen für die hohe Anzahl falsch positiver Diagnosen bezahlen müssen, die sie erleiden - ganz zu schweigen von den falsch negativen. Diese Nachteile werden zu oft unberücksichtigt gelassen und verharmlost. Die direkten und indirekten Kosten von Screeningprogrammen sind enorm. Man muß 2452 Frauen im Alter von 50-59 fünf Jahre lang untersuchen, damit man einen einzigen Tod an Brustkrebs verhindert [17]. All das wird akzeptiert, um einen kleinen Vorteil zu erhalten.

Wenn man in die Zukunft blickt, auch nur in das nächste Jahrzehnt, wird das Screening möglicherweise entbehrlich werden? Ich zitiere aus meinem jüngsten Editorial in dem Journal of the National Cancer Institute: "Stellen Sie sich vor, wie uninteressant die Frühentdeckung werden könnte, wenn sich die Brustkrebstherapie im nächsten Jahrzehnt radikal ändert. Stellen Sie sich vor, wie schnell die Kontroversen über die Früherkennung uninteressant würden, wenn die Brustkrebstherapie sowohl weniger toxisch als auch generell erfolgreicher würde. Ist es denkbar, dass eine niedrig dosierte kontinuierliche und relativ harmlose Chemotherapie kombiniert mit dem effektiven Einsatz anti-angiogenetischer Agenzien alles ändern kann - und nicht nur für Frauen mit Brustkrebs? Stellen Sie sich das vor!" [18].

Literatur

1. Gotzsche P, Olsen O. *Is screening for breast cancer with mammography justifiable?* The Lancet 2000;355: 129-34.
2. Miller AB, Baines CJ, To T et al. *Canadian National Breast Screening Study – 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40-49 years.* Can Med Assoc J. 1992;147:1459-76. Published correction appears in Can Med Assoc J. 1993;148:718.
3. Miller AB, Baines CJ, To T et al. *Canadian National Breast Screening Study – 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50-59 years.* Can Med Assoc J. 1992;147:1477-88. Published correction appears in Can Med Assoc J. 1993;148:718.
4. Black DC, Nease RF, Tosteson ANA. *Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age.* J Natl Cancer Inst 1995;87:720-731.
5. Bryant HE, Brasher PMS. *Risks and probabilities of breast cancer: short-term versus lifetime probabilities.* Can Med Assoc J. 1994;150:211-6.
6. Feig SA. *Role and evaluation of mammography and other imaging methods for breast cancer detection, diagnosis and staging.* Seminars in Nuclear Medicine. 1999;29:3-15.
7. Ernster VL. *Mammographic screening for women aged 40 through 49: A guidelines saga and a clarion call for informed decision making.* Am J Publ Health. 1997;7:1103-6.
8. Michaelson JS, Halperin E, Kopans DB. *Breast cancer: computer simulation method for estimating optimal intervals for screening.* Radiology 1999;212:551-60.
9. Eisinger F, Geller G, Holtzman NA. *Cultural basis for differences between US and French clinical recommendations for women at increased risk of breast and ovarian cancer.* Lancet. 1999;353:919-20.
10. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM et al. *Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations.* N Engl J Med 1998;338:1089-96.
11. *Screening for Cancer.* The Economist 1997;343:19
12. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. *The Canadian Breast Screening Study: Update on Breast Cancer Mortality.* Monogr Natl Cancer Inst. 1997;22:37-41.
13. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. *The Canadian National Breast Screening Study – 1. Breast cancer mortality after 11-16 years of follow-up.* Submitted for publication.
14. Kerlikowske K. *Efficacy of screening mammography among women aged 40-49 years and 50-69 years: Comparison of relative and absolute benefit.* Monogr Natl Cancer Inst. 1997;22:79-86.
15. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. *The Canadian National Breast Screening Study – 2. 13-year results in women age 50-59.* Manuscript submitted and under revision.
16. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. *Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How?* JAMA 1999;282:1270-80
17. Rembold CM. *Number needed to screen: development of a statistic for disease screening.* Brit. Med J. 1998;317:307-12.
18. Baines CJ. *Screening for breast cancer: How useful are clinical breast examinations?* J Natl Cancer Inst. 2000;92:xx.