

Was bringt das Screening beim Brustkrebs? Contra-Standpunkt

J. G. Schmidt

Institut für Klinische Epidemiologie, Furrenmatten 2, CH-8840 Einsiedeln, Switzerland

Das Bild des Brustkrebses als bösartige Erkrankung in der Brust und seine heutige Korrektur

In der Epidemiologie, bei genauer Betrachtung aber auch bei klinischen Studien, geht es um Untersuchungsergebnisse in Form von Häufigkeitszahlen oder Wahrscheinlichkeiten – Risikowahrscheinlichkeiten oder Erfolgswahrscheinlichkeiten. Dieses probabilistische Denken erfordert eine mentale Abstraktionsfähigkeit, die oft überfordert, und die Welt abstrakter Zahlen wird zudem häufig als zu „kalt“ abgelehnt – besonders bei einer schrecklichen Erkrankung wie dem Brustkrebs. Das ärztliche Alltagsdenken sowie auch die Vorstellungswelt der Patienten orientiert sich vielmehr an Bildern von Krankheiten, ihren Mechanismen und deren Bedrohlichkeit. Ich will deshalb einführend das emotionale Bild des Brustkrebses als bösartige Erkrankung, die in der gefühlsbeladenen Brust lokalisiert ist, mit dem heutigen Wissensstand konfrontieren.

Die Gefährlichkeit des Brustkrebses kann anhand des klinischen Verlaufs z.B. derjenigen der weiblichen koronaren Herzkrankheit gegenübergestellt werden. Das Lebensrisiko einer 50jährigen Frau, einen Herzinfarkt zu erleiden und an der koronaren Herzkrankheit zu versterben, ist mehrfach größer als das gefürchtete Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken und daran zu sterben. Überraschend ist vielleicht für viele, daß die koronare Herzkrankheit in gut $\frac{2}{3}$ der Fälle zum Tod führt und sich somit klinisch relativ bösartig verhält, während der Brustkrebs nur in knapp $\frac{1}{3}$ einen tödlichen Verlauf nimmt (Tabelle 1) [1]. Wenn also der Brustkrebs

Tabelle 1. Wie maligne ist Brustkrebs im Vergleich? Nach Grady et al. [1]

	Erkrankungsrisiko ^a [%]	Sterberisiko ^a [%]	Letalität [%]
Brustkrebs	10	3	30
Herzinfarkt	46	31	67

^a Lebenszeitwahrscheinlichkeit einer 50jährigen Frau

Tabelle 2. Wie maligne ist Brustkrebs? 83 unselektionierte Frauen, nach Nielsen et al. [2]

Maligne Zellen in der Autopsie ^a	Manifeste Krankheit während Lebenszeit	Todesursache Brustkrebs	
21	6	3	
25%	7%	4%	Aller Frauen
	29%	14%	Aller Mamma-Karzinome

^a In situ und invasive

in unserem Alltagsdenken als bedrohliches (Krankheits-)Bild erlebt wird, so kann man feststellen, daß eine Patientin mit Brustkrebs eine deutlich weniger gefährliche Krankheit hat als eine Patientin mit einer koronaren Herzkrankheit. Im Erleben hat die subjektive Bedrohlichkeit mehr Gewicht und bestimmt die Krankheitsangst, die objektive Gefährlichkeit zeigt aber, daß in bezug auf Brustkrebs übertriebene Vorstellungen diese Angst nähren. Es ist in unserer Diskussion deshalb nicht sehr hilfreich, zu sehr das Bild der schwer leidenden terminalen Brustkrebspatientin und damit bewußt oder unbewußt das Gefühl unserer schwer erträglichen therapeutischen Hilflosigkeit zu evozieren, was dann mächtig nach Erleichterung durch Aktivismus verlangt, der nicht mehr gebührend kritisch hinterfragt werden kann.

Ein gutartigeres Bild der Brustkrebserkrankung wird auch durch Autopsiestudien nahegelegt (Tabelle 2) [2]. Etwa bei 1/4 aller Frauen zeigen sich post mortem histologisch maligne Brustdrüsenveränderungen, die aber nur bei einem Bruchteil von knapp 1/3 als Brustkrebs vor dem Tod klinisch manifest geworden waren. Nur in 1/7 der Fälle mit maligner Brustdrüsenveränderung war der Brustkrebs die Todesursache, d.h. in 85% hatte die krebsige Veränderung der Brust nicht zum Tod geführt. Es geht auch hier nicht darum, dem Brustkrebs eine gewisse Bedrohlichkeit abzusprechen, sondern diese in eine weitere Perspektive zu setzen. Es wird nämlich unmittelbar ersichtlich, daß ein Brustkrebs-Screening den Nachteil haben kann, daß histologisch maligne Veränderungen entdeckt werden, die klinisch gutartig sind und lebenslänglich nie Probleme gemacht hätten. Dem Nutzen der Früherkennung steht somit ein Nutzen der „Späterkennung“ gegenüber [3], d.h. Frauen mit lebenslang klinisch stummem Brustmalignom fahren sicher am besten, wenn sie gar nie zu Brustkrebspatientinnen gemacht werden. Eine umfassende Perspektive verlangt einen Blick auf die gutartige Seite des Brustkrebses genauso wie auf die bösartige Seite. Wie auch immer der Wert und die Notwendigkeit des Brustkrebs-Screenings schließlich beurteilt werden, so ist eine allmähliche Korrektur am Bild „Brustkrebs“ von Vorteil. Wenn eine zu maßlose Sicht des Bösartigen angesichts der unerträglichen Todesbedrohung zu undurchdachtem Aktivismus führen kann, ist andererseits nämlich zu vermuten, daß das überbedrohliche Bild bei Frauen auch dazu führt, sich der Diagnose nicht zu stellen, auch wenn es klug wäre.

Das mystische Bild des Brustkrebses als bösartige Erkrankung, die in der emotional beladenen Brust lokalisiert ist, muß indessen nicht nur in bezug auf Bösartigkeit und Bedrohlichkeit korrigiert werden, sondern auch in bezug auf das Bild einer lokalen Brusterkrankung. Häresie sei erlaubt: Die Brust wird ja nicht unmittelbar und keineswegs in jedem Fall durch den „Brustkrebs“ zerstört, sondern durch die chirurgische Behandlung; die Brustoperation hat – mindestens historisch ge-

Tabelle 3. Mastektomie plus Bestrahlung vs. Mastektomie allein

	Follow-up [Jahre]	Brustamputation	Plus Bestrahlung
Manchester ^a	34	43% höhere Mortalität durch Bestrahlung	
NSABP ^a	5	Kein Unterschied	
CRC ^a	10	Kein Unterschied	
Oslo ^a	10	Kein Unterschied	
Stockholm ^a	13,5	Kein Unterschied	
Denmark prämenopausal ^a	5	14% geringere Mortalität unter Bestrahlung	
Denmark postmenopausal	5	Kein Unterschied	
Metaanalyse ^b	16000 Patientenjahre	652 Gesamt mortalität	675

^a Sacks u. Baum [4]^b Cuzick et al. [5]**Tabelle 4.** Brusterhaltende Operation plus Bestrahlung vs. brusterhaltende Operation allein, nach Price et al. [6]

	Follow-up [Jahre]	Lokalrezidiv		Überlebensrate	
		Mit Radiatio [%]	Ohne Radiatio [%]	Mit Radiatio [%]	Ohne Radiatio [%]
NSABP	9	12	43	69	68
Uppsala-Orebro	3	2	8	94	91
Ontario	3,6	6	26	92	91
Milano	3,3	0,3	8,8	–	–

sehen – mehr die Qualität einer radikalen Inquisition gegen das Böse als einer durch wissenschaftliche Evidenz und sorgfältige Beobachtung gestützten Vorgehensweise. Erst heute, in den 90er Jahren dieses Jahrhunderts, liegen die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen in einer komfortablen Fülle vor, die das Bild des „Brustkrebses“ als Krankheit der Brust in Frage stellen oder zumindest stark relativieren.

Die in Tabelle 3–5 dargestellten Ergebnisse [4–7] lassen erkennen, daß die lokale Tumoreradikation durch eine adjuvante Bestrahlung einerseits und die radikale chirurgische Brustentfernung andererseits die Sterblichkeit nicht zu ändern vermögen [8]. Es existiert nur eine Studie [9], die die Wirkung der Brustoperation mit einer unoperierten Vergleichsgruppe verglich, die mit Tamoxifen behandelt wurde; die Sterblichkeit war bei den operierten Patientinnen nicht besser (es handelt sich allerdings um eine einzige kleine Studie, die lediglich an einer ausgewählten Gruppe älterer Patientinnen durchgeführt wurde). Überdies zeigt ein Vergleich der von Halsted mit seiner radikalen Methode operierten Patientinnen mit einer historischen, nicht operierten Kontrollgruppe kaum einen Unterschied in der Brustkrebssterblichkeit (eine historische Kontrolle hat allerdings keine abschließende Aussagekraft) [10].

Tabelle 5. Operationsradikalität und Verlauf nach Jacobson et al. [7]

	Follow-up [Jahre]	Überlebensrate	
		Brustamputation [%]	Brusterhaltung ^a [%]
NSABP	8	71	71
Gustave-Roussy	10	80	79
Milano	13	69	71
Danish Group	6	82	79
NCI	10	75	77

^a Plus Bestrahlung

Diese Ergebnisse können somit folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Lokale Brustkrebsradikation und Mortalität

Radikale Operation		
vs.	→ kein Unterschied	
Minimale Operation		
Lokale Bestrahlung		
vs.	→ kein Unterschied	
Keine Bestrahlung		
(Minimale) Operation		
vs.	→ nicht bekannt	
Keine Operation		

Wie wir sehen werden, kann die Früherkennung dennoch eine gewisse Brustkrebsmortalitätsreduktion bewirken, was darauf schließen läßt, daß die frühzeitige lokale Therapie in einer Untergruppe von Patientinnen eine gewisse kurative Wirkung hat. Wie diese Wirkung zustandekommt, ist allerdings nicht klar. Es könnte ebenso sein, daß eine frühzeitige Reduktion der Tumormasse, die das System und seine Möglichkeiten der Selbstheilung überlastet, die Wirkung ausmacht, als daß ein Unterbruch in eine streng lokale Ausbreitung erzielt wird. Wie bereits in Tabelle 4 ersichtlich war, ist das lokale Rezidiv nach der lokalen Tumorentfernung und seine Verhütung durch eine radikale lokale Tumorkontrolle nicht direkt verantwortlich für die weitere Dissemination. „*Ipsilateral breast tumour recurrence proved to be a powerful independent predictor of distant disease. However, it is a marker of risk for, not a cause of, distant metastasis. While mastectomy or breast irradiation following lumpectomy prevent expression of the marker they do not lower the risk of distant disease*“ [11]. Auch eine Invasion der axillären Lymphstationen zeigt sich nicht als der direkte Weg der Krankheitsausbreitung. „*The involved regional lymph nodes are a warning of the poor prognosis not the cause of it*“ [12]. Somit müßten der Tumor in der Brust und der Befall der regionalen Lymphknoten sozusagen auf die auffälligsten „Metastasen“ eines primär systemischen Geschehens betrachtet werden, bei welchem die Wirkungsweise einer Mastektomie oder Lumpektomie in der Reduktion der Tumormasse besteht. Das Bild des „Brustkrebses“ als lokale Brusterkrankung entspricht einer falschen Vorstellung.

Für die Belange der Früherkennung erweist sich die operationale Differenzierung des Brustkrebses in 3 Untergruppen als wirklichkeitsgerecht:

- Primär gestreut wachsende Brustkrebse (deren ungünstiger Verlauf auch durch eine frühzeitige Therapie nicht verändert werden kann),
- Klinisch gutartige Brustkrebse (die durch ein Screening unnötig entdeckt werden),
- Brustkrebse mit vorwiegend lokoregionärer Ausbreitung der Tumormasse (die durch eine Früherkennung beeinflusst werden können).

Die 3. Gruppe mit einem möglichen Früherkennungsnutzen macht dabei eine eher kleine Minderheit der Brustkrebse aus. *„Many breast cancers are systemic from inception (and outcome cannot be altered by early local treatment), many are clinically benign (and early local treatment does not change the good prognosis). Breast cancer appears to be systemic from its inception in many cases and locally progressive in some“* [13].

Der histologisch definierte Brustkrebs zeigt somit klinisch ein vielfältiges Bild, welches am ehesten einer im ganzen Körper stattfindenden systemischen Erkrankung entspricht, die mehrheitlich klinisch gutartig ist. Die „böartige Krankheit in der Brust“ ist eher die Ausnahme als die Regel, auch wenn es sie gibt. In vielen Fällen bringt eine „Späterkennung“ deshalb mehr Glück als die Früherkennung, in anderen nicht voraussagbaren Fällen kann eine Früherkennung die Rettung sein. Krebszellen in der Brust können harmlos sein, in anderen Fällen sind sie Ausdruck einer verhängnisvollen Krankheitsentwicklung. Brustkrebs zeigt in der überwiegenden Zahl der Fälle einen klinisch gutartigen Verlauf, wobei Wirtsfaktoren (Selbstheilungskraft und Abwehrkraft) den Verlauf vielleicht weit stärker bestimmen als das Vorhandensein der Krebszelle als Agens (s. unten).

Es darf also nicht übersehen werden, daß sich die Frage des Brustkrebs-Screenings gegenüber einem solchen differenzierten (Krankheits-)Bild stellt. Gegenüber dem herkömmlichen kruden Krebsbild macht dieses viel differenziertere Bild von vornherein nicht nur mögliche Vorteile, sondern auch Grenzen der lokalen Krebsbekämpfung sowie mögliche Nachteile eines Krebs-Screenings sichtbar. Die Frage, die zu beantworten bleibt, ist somit nicht, ob die Brustkrebsfrüherkennung wirksam ist oder nicht, sondern in wie vielen Fällen dadurch Vorteile und in wie vielen Fällen Nachteile entstehen.

Früherkennungsstudien: Von den ersten beeindruckenden Erfolgen zu den mageren Ergebnissen der neuesten Studien

Die herkömmliche Perzeption der Rolle der Brustkrebsfrüherkennung wurde historisch geprägt von den ersten entsprechenden Studienergebnissen, die bis etwa 1985 vorlagen. Alle bis dazumal abgeschlossenen Studien zeigten eine überzeugende (relative) Brustkrebsmortalitätsreduktion zwischen 31 und 70% [14–18]. Ab 1988 begann die Publikation einer Reihe später begonnener und abgeschlossener Studien aus Malmö [19], Edinburgh [20], Stockholm und Kanada [21, 22], die allesamt eine statistisch nicht signifikante Reduktion zwischen bescheidenen 3 und 29% auswiesen (Tabelle 6). In einer zusammenfassenden Metaanalyse aller Schwedischen Studien blieb eine insgesamt statistisch klar signifikante Brustkrebsmortalitätssenkung von 25% übrig; diese Reduktion beschränkt sich auf die Altersgruppe der 50- bis 69Jährigen; keine Reduktion, in Übereinstimmung mit

Tabelle 6. Ergebnisse der Studien zum Mammographie-Screening

Studien	HIP	Utrecht	Nijmegen	K'berg- Ö'götland	Florenz	Malmö	Edinburgh	Stockholm	Kanada	Schweden Alle (inkl. Göteborg)
Publikationsjahr	1971	1984	1984	1985	1986	1988	1990	1991	1992	1993
Studiengröße	61 000	-	-	134 900	-	42 300	45 100	59 100	39 400	283 000
Studiendesign	RCT	Case-control	Case-control	RCT (nicht individuell)	Case-control	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT Metaanalyse
Brustkrebsmortalitätssenkung	39%	70%	52%	31%	43%	(4%)	(17%)	(29%)	(3%)	24%
Brustkrebsmortalitätssenkung absolut per 100 000 Frauenjahre	11,1	-	-	8,2	-	(1,4)	(7,7)	(6,9)	(0,6)	8

der kanadischen Studie [23], erfolgte bei Frauen unter 50 Jahren, eine nur geringe Senkung erfolgte bei Frauen ab 70 [24].

Diesen historischen Rückgang der Früherkennungswirksamkeit vollständig schlüssig zu erklären, ist schwierig. Einerseits kann angesichts der methodischen Fortschritte in der Durchführung von Studien eine größere Fehlerhaftigkeit der frühen Studien angenommen werden, die zu übertriebenen Ergebnissen geführt hat. Dies trifft zweifellos für die 3 Fallkontrollstudien aus Utrecht, Nijmegen und Florenz zu, sowie teilweise für die erste Schwedische Studie aus Koppaberg/Östergötland, in welcher die Randomisierung nicht individuell erfolgte, was Ungleichheiten in Studien- und Kontrollgruppe möglich macht. Andererseits sind aber auch (historische) Unterschiede in der allgemeinen medizinischen Versorgung und in der Brustkrebsbehandlung denkbar, welche die Früherkennungswirkung mit der Zeit abgeschwächt haben. So ist denkbar, daß im New York der 60er und 70er Jahre und der dort bekannten medizinischen Unterversorgung ärmerer Bevölkerungsschichten im organisierten Screening-Programm Frauen finanziell und institutionell einen viel besseren Zugang zur medizinischen Versorgung im Sinn einer rein klinischen Abklärung von Brustveränderungen und im Sinn einer besseren Behandlung des Brustkrebses bekamen, was die Ergebnisse der HIP-Studie beeinflußt hat. Die externe Validität der HIP-Studie wird zudem in Frage gestellt, da die Screening-Leistung mit der damaligen Technologie und Erfahrung deutlich schlechter war als in den späteren Schwedischen Studien (Tabelle 7). Obwohl 43% der erfaßten Brustkrebsfälle in der Studiengruppe Metastasen aufwiesen und nur 27% in der ersten Schwedischen Studie, bewirkte das Screening in der HIP-Studie paradoxerweise eine größere Mortalitätssenkung [25].

Historische Veränderungen von Begleitumständen in der medizinischen Versorgung und Therapie sind eine mögliche Erklärung, wieso das Mammographie-Screening in Kanada (fast ein Jahrzehnt später als in Schweden) ohne präventive Wirkung blieb. Mit dem Beginn der kanadischen Studie stand die Wirkung der adjuvanten Tamoxifenbehandlung fest [26], was die Brustkrebsbehandlung veränderte. In Kanada wurde zudem die Wirkung der Mammographie zusätzlich zur periodischen klinischen Brustuntersuchung untersucht, während in Schweden nur mittels Mammographie gescreent wurde.

Diese Analyse der konsekutiven Studienergebnisse zeigt jedenfalls, daß unser Bild von der Wirksamkeit des Brustkrebs-Screenings anfänglich von vielversprechenden Studienergebnissen geprägt worden ist, die heute relativiert werden müssen.

Tabelle 7. Früherkennung, schwedische Studie und der HIP-Trial im Vergleich, nach Schmidt [25]

	HIP-Trial	Schwedische Studie
Beginn der Studie	1963	1977
Compliance [%]	65	89
Prävalenz im 1. Screen	2,7/1000	5,0/1000
Metastasen [%]	43	27
Sterbereduktion [%]	37	31

Methodische Fortschritte in der Evidenzbeurteilung: aussagelose Studien und vom relativen zum absoluten Risiko

Unser Bild über den Wert der Früherkennung hat sich in der historischen Festsetzung aus Trugschlüssen genährt, die damals als „wissenschaftliche Studien“ galten. Noch immer werden z.B. Veränderungen der Tumorstadienverteilung durch eine Früherkennung als Erfolgsargument verwendet, obwohl die entsprechenden Fallstricke und statistischen Artefakte seit Jahren beschrieben worden sind.

Der Length bias sei hier beispielhaft gezeigt, welcher dazu führt, daß Screening-entdeckte Karzinome immer eine bessere Prognose haben müssen als klinisch bemerkte Tumoren, auch wenn die Früherkennung am Verlauf nichts zu verändern vermag (Abb. 1). Eine gute Selbstheilungskraft kann ein Krebswachstum über lange Zeit oder sogar dauerhaft eindämmen, was ein Erkennen der Krankheit in einem „frühen“ Stadium erlaubt; versagt hingegen die Abwehrkraft oder ist der Krebs zu aggressiv, schreitet die Krankheit schnell voran und zeigt sich praktisch von Anfang in bereits fortgeschrittenem Stadium. In einem Screening werden aus diesem Grund die Karzinome mit einer guten Prognose vollständig erfaßt, während schnellwachsende Karzinome „durch die Maschen fallen“. Aus diesem und anderen Gründen sind prognostische Vergleiche zwischen Karzinomen, die beim Screening entdeckt wurden mit solchen, die durch die klinische Manifestation erkennbar geworden sind, irreführend und aussageelos [3].

Darüber hinaus kann nicht ohne weiteres davon ausgegangen werden, daß das TNM-Stadium die Prognose direkt bestimmt und eine Verhinderung fortgeschrittener Stadien auch tatsächlich kurativ wirksam ist; der Zusammenhang zwischen TNM-Stadium und Prognose kann durch einen Confounding bias vorgetäuscht werden (s. Abb. 2). Die Beziehung zwischen TNM-Stadium und Prognose wäre dann ein Epiphänomen eines anderen Zusammenhangs [25]. Tatsächlich legen die bereits oben dargestellten Daten zur Natur und Verlaufsweise des Brustkrebses den Schluß nahe, daß in Wirklichkeit ein verborgenes systemisches Stadium gleichzeitig die lokoregionäre Krankheitsäußerung und die Prognose bestimmt. Damit führt eine Verbesserung der TNM-Stadienverteilung nicht notwendigerweise zu einer Verbesserung der Prognose.

Das bedingungslose Früherkennungs-Credo und das oben genannte krude Krankheitsbild des Brustkrebses sind indessen historisch durch statistische Trugschlüsse dieser Art zementiert worden.

Die jüngste methodische Entwicklung in der Interpretation dieser Studien betrifft indessen nicht mehr diese nachgerade bekannten statistischen Fehlüberlegungen, die mindestens in den führenden Fachzeitschriften kaum mehr zur Publikation gelangen; und randomisiert kontrollierte Studien zum Brustkrebs-Screening, die frei sind von diesen statistischen Artefakten, liegen heute in genügender Zahl vor (Tabelle 6). Es ist der Wechsel von relativen zu absoluten Risiken in der Angabe der Wirkgröße einer Intervention, der immer mehr Diskussionsraum bekommt [27]. Einerseits ist nur mit der absoluten Risikoverminderung (Risikodifferenz) eine für die Patientin praktisch relevante Wirkgröße vorhanden, andererseits ist nur über absolute Risikoangaben ein Größenvergleich zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen möglich. Wenn also das Mammographie-Screening in Schweden zu einer Brustkrebsmortalitätssenkung von 25% geführt hat, wird damit eine volksgesundheitliche Größe ausgedrückt, die kaum etwas mit der Perspektive der individuellen Frau zu tun hat. Solche volksgesundheitlichen Größen sind dann adäquat, wenn die Wirkung allgemeiner öffentlicher

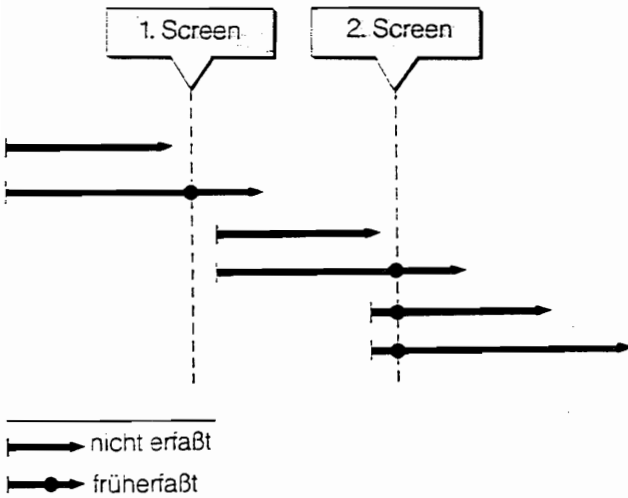


Abb. 1. Im Gegensatz zu prognostisch günstigen, langsam wachsenden Karzinomen (—→) werden schnell wachsende Tumoren (→) mit schlechter Prognose durch die Vorsorgeuntersuchung oft nicht erfaßt, weil sie bereits im Intervall zwischen 2 Screening-Untersuchungen zu klinisch faßbaren Tumoren wachsen können (length bias •)

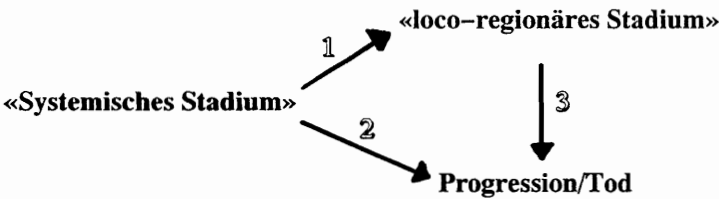


Abb. 2. Modell eines disseminierten Wachstums des Mammakarzinoms, 1 konfundierende Assoziation, 2 kausale (unabhängige) Assoziation, 3 unechte (abhängige) Assoziation, kausal nur in Fällen streng lokaler Determination des Verlaufs, nach Schmidt [25]

Maßnahmen (z.B. Eindämmung der Luftverschmutzung oder restriktivere Waffengesetze) bemessen werden soll. Für Maßnahmen, die an der einzelnen Frau durchgeführt werden, ist hingegen nur eine individuelle Perspektive über den zu erwartenden Nutzen und Schaden in Form absoluter Risiken wirklich informativ und sinnvoll.

In der historischen Entwicklung haben sich allerdings eine rein klinische und rein epidemiologische Sichtweise nebeneinander herangebildet und zeigen aufgrund der personellen Trennung zwischen Klinik und Epidemiologie noch heute auch gerade hierzulande noch eine gewisse Persistenz. In den führenden Fachzeitschriften hat sich das Maß der Risikodifferenz hingegen als logischer Standard durchgesetzt. Dies leuchtet schnell ein: Tatsächlich bedeutet eine 25%ige Sterbereduktion bei einem Mortalitätsrisiko von jährlich 10% etwas ganz anderes als eine 25%ige Sterbereduktion bei einem Mortalitätsrisiko von jährlich 0,1%. Im 1. Fall ist ein Patient mit einer Nutzungschance von 1:40 (oder 25/1000 Patientenjahre) betroffen, im 2. Fall beträgt die Nutzungschance 1:4000 (oder 0,25/1000 Patientenjahre). Diese Wirkgrößenangabe wird oft auch als Number needed to treat bezeichnet (was mathematisch dem reziproken Wert der Risikodifferenz entspricht, wie das Beispiel zeigt).

Was bringt das Brustkrebs-Screening?

Generell wird gemäß den einschlägigen Kriterien von Wilson u. Jungner als Voraussetzung für ein sinnvolles Screening gefordert, daß die angezielte Erkrankung häufig sein muß. Was ist häufig? Nun ist das Mammakarzinom bei Frauen der häufigste Krebs und trifft je nach Berechnungsgrundlage und Screening-Intensität bis zu 10% der Frauen. In deutlich weniger, in etwa 3% aller weiblichen Sterbefälle, ist der Brustkrebs indessen Todesursache (Tabelle 1). Damit ist der häufige Brustkrebs letztlich so selten Todesursache, daß die Gesamtsterblichkeit sogar durch einen gänzlichen Wegfall der Brustkrebstodesfälle kaum signifikant verändert würde. Eine signifikante Veränderung der Gesamtmortalität zu erwarten und den Nutzen eines Brustkrebs-Screenings davon abhängig zu machen, so kann argumentiert werden, ist deshalb verfehlt. Andererseits kann aber auch argumentiert werden, daß eine Todesursache, deren Prävention sich nicht auf die Rate der Gesamtsterbefälle niederschlagen kann, eben für sinnvolle präventive Maßnahmen zu selten ist. Was stimmt nun? Eine sinnvolle Antwort läßt sich so nicht finden, sondern nur durch eine Gegenüberstellung des Ausmaßes erwünschter und unerwünschter Wirkungen und deren vergleichende Bewertung.

Die zusammengefaßten Ergebnisse der Studien aus Schweden, die zuletzt publiziert worden sind [24], sind in Tabelle 8 dargestellt. Wie sich zeigt, läßt sich durch ein Mammographie-Screening in der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren die Brustkrebssterberate um nahezu 30% senken. Was heißt das bei einer genaueren Betrachtung? In Tabelle 6 war ersichtlich, daß die Schwedische Mortalitätssenkung „übersetzt“ heißt: 8 Brustkrebstodesfälle in 100 000 Frauenjahren, d.h. eine Nutzenchance von rund 1:1000 innerhalb von 10 Jahren. Lohnt sich dieser Nutzen?

Obwohl diese Frage nicht einfach mit Ja oder Nein beantwortet werden kann, so läßt sich doch zunächst einmal feststellen, daß eine solche Größenordnung in anderen Lebensbereichen als vernachlässigbar gilt. Würde eine Frau z.B. auf das Autofahren (von etwa 40 km täglich bzw. 1150 km monatlich) verzichten, könnte sie ihr Sterberisiko um rund 4mal mehr senken als mit einer Teilnahme am Brustkrebs-Screening [28]. Dieses vermeidbare Unfallsterberisiko bei regelmäßiger Autobenützung wird indessen ohne weiteres in Kauf genommen und ist nie Gegenstand von Befürchtungen und Präventionsdiskussionen. Offenbar wird einem vermeidbaren Verkehrsunfalltod ein ganz anderer Wert gegeben als einem verhütbaren Krebstod, wobei sich allerdings der Verdacht aufdrängt, daß das Krebsproblem aufgrund eines teilweise überholten Wissens und der entsprechend verzerrten Bilder, wie eingangs erläutert, im Vergleich zum Unfallrisiko tatsächlich unrichtig und verzerrt wahrgenommen wird. Während das Aufgeben des Autofahrens als relativ großer Verlust empfunden wird, so läßt sich überdies vermuten, scheint man

Tabelle 8. Früherkennung, nach Nyström et al. [24]

Altersgruppe	Reduktion der Brustkrebstodesfälle
40–74	25%
40–49	Keine
50–69	29%
70–74	Marginal

Tabelle 9. Früherkennung in der Praxis, nach Schmidt [29]

Auswirkung	Pro 100 000 Frauenjahre	Pro verhütetem Krebstodesfall
Verhüteter Krebstod	6,2	–
Krebsfallzunahme	52	8,4
Verlängerung der Krankheitsphase	180	30
Positive Mammographie	1500	250
Früherkennungsmammographien	39 000	6300

zu glauben, daß die Krebsverhütung umsonst zu haben ist (umsonst, nicht nur weil es ja die Krankenkasse bezahlen würde, sondern weil man nachteilige Auswirkungen und Nebenwirkungen übersieht). Wie oft bei Vergleichen, mag auch diese Gegenüberstellung zwischen Krebstod und Unfalltod hinken und beantwortet die gestellte Frage, ob sich die Brustkrebsfrüherkennung lohnt, noch nicht.

Eine sinnvolle Antwort läßt sich, wie bereits gesagt, nur finden durch eine Gegenüberstellung des Ausmaßes erwünschter und unerwünschter Wirkungen. Und in dieser Beziehung taugt der Vergleich mit dem Autofahren auf jeden Fall, um darauf aufmerksam zu machen, daß die zunächst vielleicht als unbedeutend empfundenen Nebenwirkungen gegenüber einer so kleinen Zahl verhüteter Krebstodesfälle nicht mehr vernachlässigbar sind.

Die Bilanz von erwünschten und unerwünschten Auswirkungen eines Mammographie-Screenings ist in Tabelle 9, basierend auf den 7- bzw. 9-Jahres-Ergebnissen der Kopperberg/Östergötland- und der Malmö-Studie [29], dargestellt. Es zeigt sich, daß etwa ein krebsverdächtiges Mammographieresultat lediglich in 1 von über 200 Fällen zu einem Nutzen führt. Es zeigt sich, daß von etwa 30 frühentdeckten Brustkrebsen nur eine Patientin profitiert, bei den anderen wird ohne gesundheitlichen Gewinn die Krankheitsphase verlängert bzw. die unbeschwertere Zeit vor der Krebsdiagnose verkürzt. Wie bereits oben begründet, nimmt zudem die Zahl der Krebsfälle durch die Früherkennung zu, so daß für einige Frauen auch das Risiko besteht, eine Krebsdiagnose zu bekommen und zu einer Krebspatientin zu werden, während sie ohne Screening unbeschwert gelebt hätten, ohne die Krebsgeschwulst je zu bemerken. Andererseits brachte das Screening einer gewissen Zahl von Frauen auch den Vorteil, daß ihr Tumor in einem frühen Stadium entdeckt wurde, wo heute eine weniger eingreifende Operation durchgeführt wird.

Diese Ergebnisse zeigen das Dilemma auf, welches ein Mammographie-Screening mit sich bringt. Es kann bei wenigen Frauen einen Brustkrebstod verhüten, was in diesen einzelnen Fällen einen großen Gewinn, ein großes Glück bedeutet. Andererseits werden eine mehrfache Zahl von Frauen das Pech haben, gesundheitliche Nachteile in Kauf nehmen zu müssen, ohne einen Nutzen zu haben. Dieses Dilemma läßt sich nicht „medizinisch“ lösen, das Mammographie-Screening ist vielmehr ein eigentliches Glückspiel, bei dem es ebenfalls häufiger Verliererinnen als Gewinnerinnen gibt.

Setzt eine Frau auf das Mammographie-Screening, so könnte sie mit sehr viel Glück die 1 von 1000 sein, die dank der Früherkennung in den nächsten 10 Jahren nicht an Brustkrebs stirbt. Mit 99,9% wird ihr dieses Glück hingegen nicht zuteil werden, obwohl sie mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 15% das Pech haben

wird, mit einem Krebsverdacht im ersten Röntgenbild konfrontiert zu werden, oder in 0,5% das Pech, eine unnötige Krebsdiagnose zu erhalten, die ihr ohne Screening erspart geblieben wäre.

Setzt eine Frau auf einen Screening-Verzicht, könnte sie mit großem Pech gerade die 1 von 1000 sein, die in den nächsten 10 Jahren deshalb an Brustkrebs stirbt, oder die 1 von 300, bei der wegen der fortgeschritteneren Tumorgroße bei einer allfälligen Brustkrebserkrankung die ganze Brust statt nur der Krebsknoten entfernt wird. Mit einer Chance von 99,9 bzw. von 99,7% wird sie von diesem Pech verschont bleiben und vermeidet gleichzeitig *das Risiko*, von den genannten gesundheitlichen Nachteilen getroffen zu werden.

Wer soll da sagen können, was mehr Glück und weniger Leiden bringt, was richtig ist? Wie irreführend ist es doch da, mit den Einzelschicksalen tragischer Brustkrebssterbefälle, die ja auch mit dem Screening keineswegs verschwinden werden, Stimmung zu machen und Frauen zur Mammographie zu drängen! Die Darstellung dieser Perspektive, vor welcher letztlich jede Frau steht, die sich für oder gegen eine Screening-Mammographie entscheidet, ist in der medizinischen Fachwelt bisher wenig üblich. Wie bereits erwähnt, haben sich die medizinischen Fachrichtungen historisch auf 2 Schienen entwickelt:

- Die der Prävention verpflichteten Schreibtischärzte (Präventivmediziner), welche mit bevölkerungsweiten Berechnungen eindrucksvolle Zahlen verhütbarer Sterbefälle vorlegen, ohne wahrzunehmen, welchen gesundheitlichen Auswirkungen die gescreenten Frauen insgesamt ausgesetzt werden.
- Die praktisch-klinisch tätigen Ärzte, die mit den durchgeführten Studien die Wirkung der Früherkennung bestätigt sahen und ihre Tätigkeiten ausdehnen konnten, ohne sich die Größenordnung der Wirkung bei ihren einzelnen Patientinnen weiter zu überlegen.

Aufgrund dieser in der Medizin noch vorherrschenden verzerrten Perspektiven wird das Mammographie-Screening als medizinisch notwendig hingestellt, obwohl die Entscheidung für oder gegen ein Mammographie-Screening letztlich gar keine medizinische, sondern eine gesellschaftliche Frage ist bzw. eine weltanschauliche Frage des individuellen Umgangs mit (kleinen) Risiken [30].

Mit der klinischen Epidemiologie als übergreifendes Fach der Quantifizierung von Wirkungen beim Einzelpatienten hat sich aber auch in der Medizin eine neue umfassendere Sicht und wissenschaftliche Disziplin herangebildet. „*Traditionally, clinical medicine focuses on mechanisms of diseases in individuals. This perspective, quite often, tends to ignore the epidemiological and quantitative significance of such mechanisms. Therefore, it is often assumed that early detection necessarily interrupts the mechanisms of further dissemination and that early detection necessarily represents a benefit. Classical epidemiology, on the other hand, has mainly focused on a population perspective and, therefore, welcomes as a key success the statistically significant reduction in mortality of a disease that is a serious health problem. This perspective tends to ignore the clinical significance of such a success and is unaware of the individual perspective and the total health impact on the potential patients. Both traditional approaches, thus, tend to see breast cancer screening from a limited and biased perspective. It is the relative innovative approach of 'clinical epidemiology' which brings the various perspectives together, putting the relevant clinical events both into a quantitative and individual perspective. However, this change of paradigm, though inevitable, takes time and is facing considerable dissent*“ [31].

Das Mammographie-Screening wird deshalb seit einigen Jahren von einer Reihe von Autoren skeptisch beurteilt. So schreibt etwa der amerikanische Epidemiologe Eddy: „*It is recommended that practitioners present the estimates of benefits, harms, and costs to their patients and let them choose a screening strategy that suits their personal history and preference*“ [32]. Die kanadischen Chirurgen Wright u. Mueller kommen in ihrem Aufsatz Screening mammography and public health policy: the need for perspective zum Schluß: „*Since the benefit achieved is marginal, the harm caused is substantial, and the costs incurred are enormous, we suggest that public funding for breast cancer screening in any age group is not justifiable*“ [33]. Die englische Fachärztin M. Maureen Roberts, welche selbst an Brustkrebs starb, war vor ihrem Tod klinische Direktorin des Edingburgh breast screening project; sie schrieb im BMJ: „*I believe that a rethink is required before the screening programme goes much further. I feel sad to be writing this; sad because naturally after so many years I am sorry that breast cancer screening may not be of benefit. I am also sad to seem to be critical of the many dear and valued colleagues I've worked with over the years, particularly those who have made such a magnificent contribution to the care and welfare of women with breast cancer. But they will recognise that I am telling the truth. I ask them to bring breast cancer screening into its proper perspective and ask again what we really wish to achieve in terms of benefit for women with the disease*“ [34]. Auch die Checkliste Gesundheitsberatung und Prävention von Bucher u. Gutzwiller sagt zur Mammographie: „*Ein bevölkerungsweites Screening aller Frauen ist nicht zu empfehlen*“ [35].

In Anbetracht dieser Korrekturen in der methodisch-wissenschaftlichen Entwicklung in der Medizin und in Anbetracht der Erkenntnis, daß eine Entscheidung für oder gegen das Brustkrebs-Screening letztlich keine medizinische, sondern eine gesellschaftlich-kulturelle Frage darstellt, ist es ein Glück, daß ein systematisches Mammographieprogramm in der Schweiz bisher nicht etabliert worden ist. Dies bedeutet natürlich nicht unbedingt, daß ein solches Programm auf keinen Fall angeboten werden soll. Die Schweiz kann sich aber heute aufgrund einer reiferen Perspektive entscheiden, ein allfälliges Programm könnte heute auf vernünftigen und besonnenen Grundlagen ohne falsche Versprechen eingeführt werden.

Dazu gehört sicher, daß den Frauen die Nutzensperspektive und das Entscheidungsdilemma genau darlegt werden und daß auf unangemessene Bedrohungsszenarien verzichtet wird.

Die allfälligen Zielsetzungen, möglichst alle Frauen in ein Screening-Programm hineinzuführen, entspräche der einseitigen Interessenslage und überholten Perspektiven der herkömmlichen Präventivmedizin. Vom Standpunkt einer unbedingten Krebsprävention müßten Frauen (und ihre Ehepartner) nämlich genauso dringend angehalten werden, ihre ersten Kinder ja vor dem 20. Altersjahrs zu zeugen und auf die Welt zu bringen; sicher bestünden auch Möglichkeiten, ein solches Vorhaben mit finanzieller Unterstützung junger Paare aus gemeinschaftlichen Geldern der Krankenkassen oder des Staats wirksam zu fördern. Frauen, die in jungen Alter gebären, haben nämlich ein mehr als doppelt so geringes Brustkrebsrisiko wie Frauen, die erst mit 35 ihr erstes Kind auf die Welt bringen.

Weil hier aber die Frage des Abwägens von Interessen und Gütern offensichtlich und einer bereits sozial eingeübten praktischen Vernunft zugänglich ist, hätte eine solche Krebsprävention kaum eine Chance. Beim Brustkrebs-Screening, so scheint es, muß die gleiche praktische Vernunft hingegen erst noch ihren Weg finden, um die letztlich gleichen, hinter medizinischer Wissenschaft kaschierten Fragen erkennen zu können.

(Zwar läßt sich die panische Moderne [36] nicht mehr von der Bedrohung durch das Fegefeuer beeindrucken, und die einträglichen Gelder für die damals fachlich zuständige Kirche aus dem Handel von Ablaßbriefen sind längst versiegt. Das gesellschaftliche Muster scheint hingegen unverändert. Man zahlt steigende Prämien, um sich der neuen Theologie der Absicherungsmedizin zu versichern. Das Ausmaß der Panik vor dem letztlich doch nicht vermeidbaren Sterben verunmöglicht vorderhand noch eine stärkere Rolle einer aufgeklärten Besonnenheit, die zur Kenntnis nimmt, daß die fachlich zuständige Medizin offensichtlich vom Sterben und Ertragen von Unsicherheit und Risiken kaum mehr versteht als jede und jeder auf der Straße auch.)

Wie stark ein unrealistisches und unaufgeklärtes Wunschdenken nach Absicherung die Mammographiediskussion beherrscht, zeigt der auch vom Nationalen Krebsbekämpfungsprogramm in die Welt gesetzte Glaube [37], die Mammographie, wenn normal, gebe auch die Sicherheit, keinen Brustkrebs zu haben (die moderne Kirche, die Absolution verspricht und sich dadurch Einfluß zu sichern versucht). Es ist indessen schon lange klar, daß eine unauffällige Mammographie keine größere Sicherheit gibt als wenn eine Screening-Mammographie unterbleibt, denn ein Brustkrebs ist erst ab einer gewissen Größe in der Mammographie sichtbar. Mit einer negativen Mammographie ist eine Frau deshalb nicht 100%, sondern nur 99,8% sicher, bis zur nächsten Untersuchung keinen tastbaren Brustkrebs zu entwickeln. Wird auf eine Screening-Mammographie verzichtet, ist diese Sicherheit aufgrund der letztlich geringen Krebshäufigkeit praktisch gleich groß, nämlich etwa 99,4% [29]. Ist eine Frau sicher, wenn sie mit 99,8% Wahrscheinlichkeit krankheitsfrei ist? Ist sie nicht sicher, wenn diese Wahrscheinlichkeit nur 99,4% beträgt? Das subjektiv zweifellos oft vorhandene Gefühl der Sicherheit nach einer unauffälligen Mammographie beruht auf falscher Information und Täuschung. Man kann den panischen Wunsch nach unaufgeklärter Mystifizierung der Absolutionsmacht moderner Diagnosemaschinen als legitime Meinungsfreiheit anerkennen; für die Aufgabe der Medizin ist eine intellektuelle Dissektion hingegen unverzichtbar, die anfängt, solche kollektiven Täuschungen von wirklichen Fachkenntnissen, die uns weiterführen, zu unterscheiden.

Ein allgemeiner Entscheid für oder gegen ein Mammographie-Screening ist ein Abwägen, ob die gesundheitlichen Vorteile oder gesundheitlichen Nachteile höher bewertet werden, und ob die im Gesundheitswesen immer knapper werdenden Ressourcen und die fachlichen Anstrengungen in einem Mammographie-Screening wirklich am besten investiert sind. Das macht die Entscheidung nicht unbedingt einfacher. Eine solche Entscheidungsfindung, die nicht einfach, wie bisher üblich, von einer einseitigen Perspektive der (Präventiv)Medizin vorgegeben wird, ist gesellschaftliches und politisches Neuland, ohne daß dazu etablierte Normen existieren. Es wäre aber allzu bequem, einfach die EU-Praxis nachzumachen, um europakompatibel zu sein, oder die WHO für uns entscheiden zu lassen. Ich glaube, daß es ein Glück ist, daß die Schweiz bisher gezögert hat, die internationale Mode mitzumachen und auch in der neuen Verordnung zu Präventivmedizin die Screening-Mammographie als Kassenleistung auf Frauen mit erhöhtem Risiko (familiärer Belastung) beschränkt hat. Ob ein Mammographie-Screening aller Frauen zwischen 50 und 70 gesundheitlich mehr nützt als schadet und eine sinnvolle Prävention ist, muß noch ohne Zorn und Eifer ausdiskutiert werden.

Offene Fragen

Die Zahlen in Tabelle 9 stammen aus einer detaillierten Analyse der Schwedischen Studienergebnisse im Jahr 1988. Obwohl die darin dargestellten Häufigkeiten von Mammographieuntersuchungen und der frühentdeckten Krebszahlen von 1995 im wesentlichen noch gültig und auf der Basis neuerer Schwedischer Daten nur leicht zugunsten des Screenings zu korrigieren sind (persönliche Mitteilung Dr. M.G. Koch, Karlsborg), könnten neue, auf die Schweiz bezogene Hochrechnungen (in Form von Sensitivitätsanalysen, welche auch die kanadischen Ergebnisse einbezieht) für die weitere Diskussion nützlich sein.

Konkurrierende Mortalität und Gesamtmortalität

Wichtig sind insbesondere auch die Erfassung und Bewertung der Langzeiteffekte. So zeigen einerseits die jüngsten Ergebnisse der Schwedischen Mammographiestudien im 16-Jahres-Verlauf mindestens in einer Grafschaft offenbar eine relative Brustkrebsmortalitätsreduktion von gut 50% (bei initial 50- bis 59jährigen Frauen), was auf eine anhaltende und zunehmende präventive Wirkung nach den ersten 5–10 Jahren schließen läßt (persönliche Mitteilung Dr. M.G. Koch, Karlsborg). Andererseits gilt es nach den Regeln der klinischen Ökonomie ein sog. Discounting zu berücksichtigen [38], ein Mortalitätsgewinn, der erst in ferner Zukunft eintritt, hat nicht den gleichen Wert wie eine Mortalitätssenkung, die schon bald nach der Durchführung der präventiven Maßnahme zum Zug kommt. Eine wichtige Parallele zu dieser primär ökonomischen Überlegung besteht auch medizinisch gesehen als epidemiologisches Discounting [31]. Wird durch das heutige Screening ein Brustkrebstodesfall „erst“ in ferner Zukunft (z.B. in 15 Jahren) verhütet, dann steigt mit zunehmender Dauer die Wahrscheinlichkeit, daß eine andere Krankheitsursache vorher zum Tod führt (kompetitive oder konkurrierende Mortalität). Dies läßt sich illustrieren (Tabelle 10). In den 9 Jahren Beobachtungsdauer war in der Malmö-Studie bei Frauen mit einem fortgeschrittenen Karzinom (Stadium II und III) in 20–30% eine andere Krankheit Todesursache. Bei Frauen mit einem Frühkarzinom (Stadium I) kam hingegen in über 70% der Fälle eine andere Todesursache zum Zug [19]. Damit hat eine präventive Wirkung, die erst in ferner Zukunft zum Zug kommt, auch aus medizinischen Gründen nicht den gleichen Wert wie eine schon bald eintretende Wirkung, denn diese Wirkung wird zunehmend bedeutungsloser.

Tabelle 10. Konkurrierende Mortalität, Malmö-Studie, 9 Jahre Follow-up, nach Andersson et al. [19]

Tumorstadium	Proportionale Mortalität	
	Brustkrebs [%]	Andere Ursachen [%]
I	28	72
II	70	30
III	81	19

Um die praktische Bedeutung der Verhütung von Brustkrebstodesfällen im Wechselspiel konkurrierender Todesursachen näher zu definieren, wären deshalb Auswertungen der Gesamtmortalität wichtig. Zudem ist nicht von der Hand zu weisen, daß ein derart massenhaft eingreifendes Programm auch zu unerwünschten Todesfällen führen könnte, welche angesichts der – wie gezeigt – geringen absoluten Mortalitätsreduktion nicht mehr vernachlässigbar sind. Man weiß z.B. gerade aus Schweden, daß bei Krebspatienten, v.a. in den ersten 2 Jahren nach der Krebsdiagnose, die Suizidrate mehrfach zunimmt [39]. Angesichts der oben dargestellten Vorverlegung der Diagnose durch die Früherkennung und der Zunahme der Krebsfälle durch das Screening bestände hier eine Möglichkeit, daß ein Screening-Programm auch Sterbefälle produzieren könnte.

Bisher publizierte Ergebnisse zeigten keinen Einfluß des Mammographie-Screenings auf die Gesamtmortalität [29], inzwischen umfassen die Schwedischen Studien allein 2,5 Mill. Beobachtungsjahre an fast 300 000 Frauen, ohne daß jedoch Daten zur Gesamtmortalität publiziert worden sind [24]. Ist eine so aufwendige und belastende Maßnahme wie das Brustkrebs-Screening, welche die Sterblichkeit (an einer spezifischen Krankheit) reduzieren will, von signifikantem gesundheitlichem Gewinn, wenn sich an der Sterblichkeit insgesamt nichts verändert? Diese Frage sollte gestellt und die Wirkung des Screenings auf die Gesamtsterblichkeit ausgewertet werden.

Utility-Analysen

Für die Bewertung der dargestellten erwünschten und unerwünschten Auswirkungen eines Screenings könnten Utility-Analysen weiterhelfen [31]. D.h., daß möglichst repräsentative Bewertungen vorgenommen werden, in welchen die Vor- und Nachteile in ihrer Wirkung auf die (subjektive) Lebensqualität in Befragungen Betroffener eruiert wird. Auch wenn als Meßlatte in solchen Analysen oft monetäre Einheiten (z.B. Dollars [27]) verwendet werden, handelt es sich dabei primär um eine Analyse des Gesundheitswerts und erst sekundär um eine ökonomische Bewertung, wenn dann gleichzeitig Überlegungen angestellt werden, wo das (knappe) Geld am besten ausgegeben werden soll. Nun kann man argumentieren, daß jede Frau selbst entscheiden soll, denn der subjektive Wert des Screenings sieht für jede individuelle Frau anders aus und noch so repräsentative Utility-Analysen sind für die einzelne Frau deshalb von beschränkter Aussage. Aus solchen Gründen sind Utility-Analysen bis zu einem gewissen Grad umstritten. Nun stellt sich aber vielleicht auch die Frage, ob die Gesellschaft über allgemeine Krankenkassenleistungen für die Kosten aufkommen soll oder ob die Screening-Kultur als individuelle Option von den Benützern selbst getragen werden soll. Zudem fließen in Utility-Analysen auch die Wertungen von Frauen ein, die Vor- oder Nachteile des Screenings selbst erfahren haben, so daß die Ergebnisse solcher gutgemachter Studien auch für die einzelne Frau eine wichtige Information sind. Schließlich gilt es zur Kenntnis zu nehmen, daß solche Wertungen ohnehin dauernd implizit vorgenommen werden, etwa wenn Ärzte oder die Krebsliga den Patientinnen oder der Öffentlichkeit gegenüber Empfehlungen abgeben.

Diese (impliziten) Wertungen erfolgen heute indessen oft auf einseitigen medizinischen Modellen, dienen oft zu einseitig der Verfolgung institutioneller Interessen und lassen den Wertungsprozeß im unklaren. Utility-Analysen haben deshalb auch die wichtige Funktion [27], die Bewertungen explizit zu machen und zu

klären, wer aufgrund welcher Kriterien den Wert eines Mammographie-Screenings überhaupt bestimmen soll. Utility-Analysen wären ein wichtiges Mittel, um den anstehenden Entscheid über die Einführung eines systematischen Mammographie-Screenings gesellschaftlich transparent zu machen und mit ihnen könnte die Gefahr verkleinert werden, daß lediglich lautstarke Interessengruppen und von Medien angeheizte Emotionen bestimmen, wie die Gelder im Gesundheitswesen eingesetzt werden. In dieser Beziehung sollte es auch offensichtlich sein, daß nicht andere, vielleicht noch weniger effiziente medizinische Maßnahmen, die heute (noch) praktiziert werden, eine Gleichbehandlung eines allfälligen Mammographie-Screenings rechtfertigen sollen, sondern nur ein klarer Entscheid, daß ein Mammographie-Screening merklich mehr Leiden verhütet als es schafft und daß die Mittel so am besten eingesetzt wären.

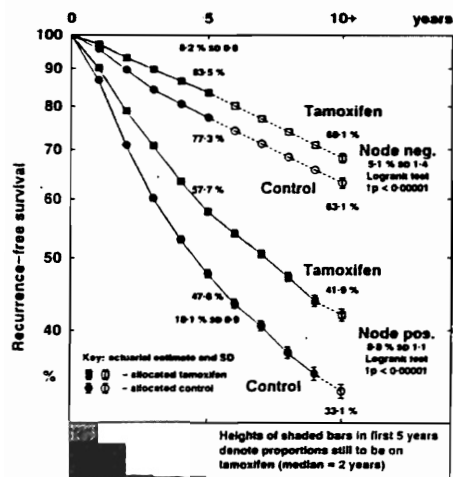
Mortalitätsrückgang durch Früherkennung oder Behandlungsfortschritte?

Die Entwicklung der Brustkrebs-Mortalität in England nach der Einführung eines systematischen Screenings zeigt, daß der daraufhin einsetzende merkliche Mortalitätsrückgang aufgrund des zeitlichen Beginns kaum etwas mit dem Screening zu tun hat, sondern viel eher mit den gleichzeitigen therapeutischen Fortschritten, v.a. mit der breiten Einführung von Tamoxifen in die adjuvante Behandlung [26, 40]. In den USA nahmen bereits ab Mitte der 70 Jahre als Folge der Brustkrebserkran- kung der Gattinnen von Präsident und Vizepräsident die Screening-Aktivitäten zu, was – wie auch heute in England nach der Einführung des Screenings – zu einer markanten Zunahme der Brustkrebsfälle führte [40, 41]. Die Zunahme der Rate diagnostizierter Brustkrebse um 33% zwischen 1973 und 1988 in den USA erfolgte, ohne daß sich die Brustkrebsmortalität veränderte [42].

Adjuvantes Tamoxifen führt zu einer durchschnittlichen Mortalitätsreduktion von 15–20% [43]. Wie aus Abb. 3 ersichtlich, beträgt diese Mortalitätsreduktion bei frühentdecktem Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall jedoch lediglich 5%, während bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Lymphknotenbefall die Mortalität um 16% gesenkt werden kann. Die Resultate für die adjuvante Chemotherapie sehen in dieser Beziehung genau gleich aus [43]. Im Gegensatz zur Zeit der Einführung der Mammographieprogramme in Schweden haben somit inzwischen Fortschritte in der Behandlung seit 1990 die Brustkrebsmortalität merklich gesenkt. Die kanadische Studie, die keine Wirkung des Mammographie-Screenings auf die Brustkrebsmortalität zeigen konnte, begann, als die Einführung der adjuvanten Tamoxifenbehandlung die Brustkrebsbehandlung veränderte (in Kanada wurde zudem die Wirkung der Mammographie zusätzlich zur periodischen klinischen Brustuntersuchung untersucht, während in Schweden nur mittels Mammographie gescreent wurde).

Es stellt sich deshalb die Frage, ob die (mammographische) Früherkennung heute noch die gleiche Wirkung bringen kann angesichts dieser therapeutischen Verbesserungen, die v.a. bei den bereits fortgeschrittenem Brustkrebs wirksam scheinen. Jedenfalls betrachtet auch der englische Chirurg und Präsident des nationalen britischen Koordinationskomitees für Brustkrebsstudien, Michael Baum, eine Neubeurteilung für nötig, bei welcher geklärt wird, ob die Ressourcen nicht besser für die weitere Entwicklung von wirksamen systematischen Therapien statt für das Screening eingesetzt werden [26]. Es darf bei solchen Überlegungen nicht übersehen werden, daß diese therapeutischen Fortschritte wirklichen Patientinnen

Tumorrezidive



Mortalität

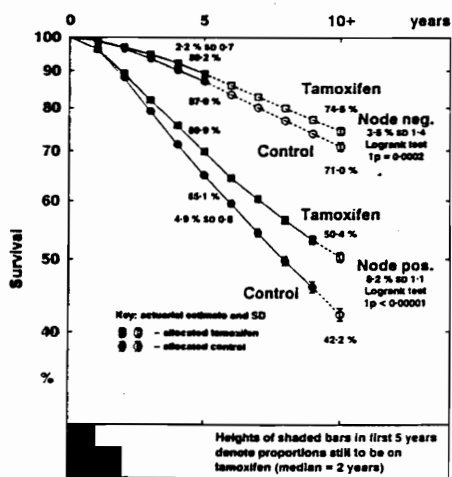


Abb. 3. Adjuvante systemische Therapie; Antiöstrogen, Tumorrezidive und Mortalität, nach Early breast cancer trialists collaboration group [43]

zugute kommen, ohne daß gesunde Frauen in beträchtlicher Zahl den potentiell nachteiligen Auswirkungen eines Screenings ausgesetzt werden.

Wirksamere Hilfe durch neue Wege und innovative Forschung?

Die eingangs ausführlich dargelegten Unklarheiten über die Wirksamkeit einer lokalen Tumorkontrolle in der Brust und die Fortschritte der systemischen Therapie lenken das Forschungsinteresse schließlich auch in eine weitere Richtung. Ist die Krebszelle als Krankheitsagens denn der entscheidende Faktor im Krankheitsgeschehen? Statt von der Aggressivität der Krebszelle als Determinante des Verlaufs ließe sich auch vom Zustand des Wirts als bestimmendem Faktor ausgehen. Bei 25% aller Frauen können, wie eingangs in Tabelle 2 dargestellt, Brustkrebszellen gefunden werden; es ist durchaus denkbar, daß nicht nachweisbare Brustkrebszellen bei einem noch größeren Anteil von Frauen vorkommen. Wieso wachsen viele dieser Brustkrebsese nicht einmal zu einer klinisch manifesten Krankheit aus, während sie in anderen Fällen zum Tod führen? So kommt der kanadische Chirurg Devitt zum Schluß: „[The evidence] suggests [that growth and disseminated appearance of ‚breast‘ cancer is] an ongoing systemic failure of growth control“ [12]. Und der bekannte kalifornische Aids-Forscher Levy: „In several ways the challenges of AIDS resemble the challenges of cancer. Maintaining tumour dormancy or HIV latency may be easier to attain than the long-sought cure“ [44].

Schon heute sind Wirtsfaktoren bekannt, welche die Prognose bestimmen. So hat das soziale und emotionale Netz einen Einfluß auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen [45], und schwere Lebensereignisse scheinen die Rezidivrate in einem beträchtlichen Ausmaß mitzubestimmen [46]. Zudem existieren auch bereits erste Daten aus einer kontrollierten Studie, welche eine Verdoppelung der

Überlebenszeit unter „supportive group therapy“ bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom zeigen [47]. Eine innovative Forschung, welche Hypothesen der Komplementärmedizin über die Selbstheilungsfähigkeit des Körpers mit moderner klinisch-epidemiologischer Methodik zu verifizieren versucht, läßt ebenfalls mehr erwarten als das in bezug auf die Lebensqualität problematische Screening.

Es gilt deshalb auch zu klären, ob durch eine allfällige Einführung eines Mammographieprogramms in der Schweiz nicht Ressourcen gebunden würden, die möglicherweise sinnvoller für neue Forschungsansätze zur Verbesserung der Krebsanfälligkeit und für gruppentherapeutische Unterstützungsprogramme für Krebskranke zu verwenden sind.

Schlußfolgerung

Ob ein Mammographie-Screening gesundheitlich mehr nützt als schadet und eine sinnvolle Prävention ist, muß noch ohne Zorn und Eifer ausdiskutiert werden. Von seiten der Medizin sind einige offene Fragen zu klären und die Unsicherheitsmargen darzulegen, die bei der Schätzung von erwünschten und unerwünschten Auswirkungen bestehen. Zudem könnten Utility-Analysen (Befragungen repräsentativer Gruppen über die Bewertung von Vor- und Nachteilen) die Entscheidungsfindung über Wert und Wertlosigkeit dieser präventiven Maßnahme transparenter machen. Letztlich handelt es sich um eine gesellschaftlich-politische und weltanschauliche Frage, die nicht von der Perspektive der Medizin und ihrer institutionellen Interessenslage beantwortet werden kann. Die Entscheidung, nicht an die Medizin zu delegieren und diese Verantwortung zu erkennen, ist Neuland für die nicht-medizinische Öffentlichkeit. Darüber hinaus deutet einiges darauf hin, daß sich mit therapeutischen Fortschritten und mit einer innovativen Forschung, welche statt der Krebsbekämpfung die Stärkung der Abwehrkraft zum Ziel hat, heute mehr erreichen läßt als mit der problematischen Früherkennung.

Vielleicht besteht die Lösung darin, die Entscheidung zur Screening-Mammographie den einzelnen Frauen selbst zu überlassen unter der Voraussetzung, daß eine adäquate Information über Vor- und Nachteile erfolgt und daß gleichzeitig eine maximale Screening-Qualität gewährleistet ist. Zu dieser Information gehört die Mitteilung, daß es unsicher und eine Glückssache ist, ob eine Frau Vor- oder nur Nachteile durch ein Screening erleidet.

Literatur

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR (1992) Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016–1037
2. Nielsen M, Jensen J, Andersen J (1984) Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. *Cancer* 54:612–615
3. Schmidt JG (1992) Früherkennung und Umgang mit Risikofaktoren. In: Kochen MM (Hrsg) *Allgemeinmedizin*. Hippokrates, Stuttgart, S 133–149
4. Sacks NP, Baum M (1993) Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet* 342:1402–1408
5. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghten J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H et al (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12:447–453

6. Price A, Robinson L, Corner J, Yarnold JR (1995) Treatment of breast cancer. *Lancet* 343:427–428
7. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P (1995) Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907–911
8. Bailar JC III (1995) Surgery for early breast cancer – can less be more? *N Engl J Med* 333:1496–1498
9. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombers RC, Bland JM, Dixon RC (1988) Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1:679–681
10. Henderson C, Canellos GP (1980) Cancer of the breast – The past decade. *N Engl J Med* 302:17–30, 78–90
11. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M, Margolese R (1991) Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338:327–331
12. Devitt JE (1994) Breast cancer: have we missed the forest because of the tree? *Lancet* 244:734–735
13. Schmidt JG (1990) Response to Dr Shapiro's dissent. *J Clin Epidemiol* 43:235–239
14. Shapiro S, Strax P, Venet L (1971) Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 215:1777–1785
15. Collette HJA, Day NE, Rombach JJ (1984) Evaluation of screening for breast cancer in a nonrandomized study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet* 1:1224–1226
16. Verbeek ALM, Hendriks JH, Peeters PH, Sturmans F (1984) Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project 1975–81. *Lancet* 1:1222–1224
17. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetrop L, Holmberg LH, Grøntoft O, Ljungqvist U, Lundström B, Manson JC, Eklund G et al (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1:829–832
18. Palli D, Del-Turco MR, Buiatti E, Carlis S, Ciatto S, Toscani L, Maltoni G (1986) A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer* 38:501–504
19. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Rånstam J, Sigfusson B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 297:943–948
20. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, Hepburn W, Huggins A, Kirkpatrick AE, Lamb J et al (1990) Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 335:241–246
21. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Sornell A (1991) Randomized study of mammography screening – preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 18:49–56
22. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C (1992) Canadian national breast screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 147:1477–1488
23. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C (1992) Canadian national breast screening study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 147:1459–1476
24. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurström N, Fagerberg G, Frisell J et al (1993) Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341:973–978
25. Schmidt J (1988) Die Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchung: Die kritische und praktisch relevante Beurteilung wissenschaftlicher Daten. *Argument (Berlin)* AS 178:100–122
26. Baum M (1995) Screening for breast cancer, time to think – and stop? *Lancet* 346:436–437
27. Guyatt G, Sackett DL, Sinclair JC et al. (1995) Users' guides to the medical literature – IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 274:1800–1804
28. Wettstein W (1994) Wenig Nutzen, aber viel Angst. *Weltwoche* 31:18
29. Schmidt JG (1990) The epidemiology of mass breast cancer screening: a plea for a valid measure of benefit. *J Clin Epidemiol* 43:215–225

30. Bouvier P, Doucet H, Jenneret O, Raymond L, Strasser T (1995) Ethische Fragen bei der Früherkennung. Schriftenreihe SGGP 43
31. Schmidt JG (1992) Natural history of breast cancer. *Lancet* 339:810
32. Eddy DM (1989) Screening for breast cancer. *Ann Intern Med* 111:389–399
33. Wright CJ, Mueller CB (1995) Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 346:29–32
34. Roberts MM (1989) Breast screening: time for a rethink? *BMJ* 299:1153–1155
35. Bucher H, Gutzwiller F (Hrsg) (1994) Checkliste Gesundheitsberatung und Prävention. Thieme, Stuttgart New York
36. Krass S (1996) Das Prinzip Risiko. *NZZ-Folio* 7:28–29
37. Bundesamt für Gesundheitswesen und Schweizerische Krebsliga (1996) Nationales Krebs-Bekämpfungsprogramm. Brustkrebs: Fakten und Handlungsbedarf
38. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW (1987) Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford
39. Allebeck P, Bolund C, Ringback G (1989) Increased suicide rate in cancer patients. A cohort study based on the Swedish cancer-environment register. *J Clin Epidemiol* 42:611–616
40. Quinn M, Allen E (1995) Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 311:1391–1395
41. Bailar JC, Smith EM (1986) Progress against cancer? *N Engl J Med* 314:1226–1232
42. Swanson GM, Ragheb NE, Lin CS, Hankey BF, Miller B, Horn-Ross P, White E, Liff JM, Harlan LC, McWhorter WP et al (1993) Breast cancer among black and white women in the 1980s. Changing patterns in the United States by race, age, and extent of disease. *Cancer* 72:788–798
43. Early breast cancer trialists' collaborative group (1992) *Lancet* 339:1–15, 71–85
44. Levy JA (1995) HIV research: a need to focus on the right target. *Lancet* 345:1619–1621
45. Hislop TG, Waxler NE, Coldman AJ, Elwood JM, Kan L (1987) The prognostic significance of psychosocial factors in women with breast cancer. *J Chron Dis* 40:729–735
46. Ramirez AJ, Craig TK, Watson JP, Fentiman IS, North WR, Rubens RD (1989) Stress and relapse of breast cancer. *BMJ* 298:291–293
47. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E (1989) Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* II:888–891