

Prof. B. Schüssler
Frauenklinik, Kantonsspital
CH-6000 Luzern

Mammakarzinom: «To screen or not to screen?» oder: Ein Dilemma der sogenannten «evidence-based medicine»?

Über den Nutzen und die Notwendigkeit von Mammographie-Screening-Programmen wird seit einiger Zeit auf verschiedenen Ebenen gestritten. Diese zum Teil sehr hitzig und zum Teil emotional geführte Debatte hat nun neuen Zündstoff erhalten. Olsen und Götzsche lancierten kürzlich [Lancet 2001;358:1340–1342] die überarbeitete Version ihrer Metaanalyse über Mammographie-Screening vom Jahre 2000 und kamen wiederum zum Schluss, dass die vorhandenen Daten keinen Vorteil für ein Mammographie-Screening ergeben. Im Gegenteil: Screening führe offensichtlich zu einer aggressiveren Therapie.

Kommentar¹

Hat dieser Report nun die endgültige Klärung über den Wert des Mammographie-Screenings erbracht? Ganz im Gegenteil: Was bisher tatsächlich wissenschaftliche Diskussion war, wurde in einen Flächenbrand verwandelt. Dazu trägt auch der «Lancet» selbst mit einem Kommentar von Chefredaktor Richard Horton bei, welcher sich bemüsst sieht, die Hintergründe dieser Publikation darzulegen. So erfährt man beispielsweise, dass die beiden Autoren an einer «Cochrane Collaboration on Breast Cancer» teilnehmen. Angeblich habe man von dort massiven Druck ausgeübt, dass diese Publikation in dieser Form nicht veröffentlicht werden solle.

Nachdem dieses doch sehr scharfe Geschütz vom «Lancet» abgefeuert wurde, hat sich prompt die andere grosse internationale britische Zeitschrift, das «British Medical Journal», zu Wort gemeldet, und zwar indem es die Kehrseite der vom «Lancet» gezeigten Medaille charakterisiert. Zitiert wird Prof. Liberati, ebenfalls ein Biostatistiker, und Mitglied der vom «Lancet»-Editor Richard Horton angegriffenen

«Cochrane Breast Cancer Group»: «Das Ganze ist eine wissenschaftliche Kontroverse bezüglich unterschiedlicher Interpretationen des gleichen Datensatzes», führte Prof. Liberati aus. Dabei richte sich die unterschiedliche Sicht vor allen Dingen auf den Einfluss des Mammographie-Screenings auf ein deutliches Mehr an nachfolgender invasiver Behandlung. Mittlerweile mutet das Ganze wie eine öffentliche Schlammschlacht an. Leute traten aus Protest aus einigen «Cochrane»-Komitees aus. Die Konfusion, der Ärger, die Bitterkeit, die Beschuldigungen und Gegenbeschuldigungen und die persönlichen E-Mails würden selbst Stoff abgeben für eine interessante wissenschaftliche Studie über die Sozio(patho)logie in der Wissenschaft.

Eines wird aber aus diesem Artikel besonders deutlich: Was die klinische Aussage anbelangt, scheint es sich tatsächlich um einen Streit im Elfenbeinturm zu handeln. So erfährt man aus dem Kommentar des «British Medical Journal» beispielsweise, dass das Hauptproblem dieser Mammographie-Screening-Diskussion darin liege, dass sämtliche Studien nach Meinung vieler epidemiologischer Experten von mässiger bis schlechter Qualität seien. Lässt sich dieses Dilemma mit neuen Studien auflösen? Erkenntnisse aus dem laufenden NHS-Cancer-Screening-Programm könnten darauf hinweisen. Dort konnte anscheinend klar gezeigt werden, dass in Grossbritannien zwischen 1990 und 1998 bei Frauen zwischen 55 und 69 Jahren die Mortalität durch Brustkrebs um 21,5% gefallen ist und 6,4% davon dem Screening gutgeschrieben werden konnten [BMJ 2000;321: 665–669].

Ein über alle möglichen Zweifel erhabenes, sorgfältig geplantes und mit moderner Technik und den heutigen Kriterien der Beurteilung durchgeführtes Mammographie-Screening ist aber wahrscheinlich nicht mehr machbar. Einerseits, weil in vielen Ländern das Mammographie-Screening bereits eingeführt ist, andererseits weil man im freiwilligen NHS-Mammographie-Screening-Programm gerade kürzlich gesehen hat, dass die Frauen, die sich in einer Risikosituation

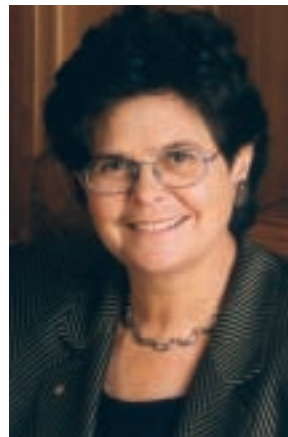
¹ Teile davon übernommen aus dem Antwortschreiben von Prof. Brun del Re, mit freundlicher Genehmigung.

fühlen (familiäre Belastung usw.), überrepräsentiert sind und damit eine echte Randomisierung nicht zu erzielen ist. Kommt hinzu, dass ein Alternativangebot zum Mammographie-Screening als Brustkrebsvorsorge offensichtlich nicht existiert. So konnte in einer kanadischen Metaanalyse zum Nutzen der Brustselbstuntersuchung kürzlich gezeigt werden, dass diese mehr Schaden verursacht als Nutzen bringt [s.a. Frauenheilkunde aktuell, 10/04/01].

Fazit

«To screen or not to screen» mag zwar eine epidemiologisch-intellektuell sehr reizvolle Fragestellung sein, wenn es um die Nachprüfung bis zu 30 Jahre alter Daten geht. Für die aktuelle Fragestellung jeder einzelnen Frau scheint es sehr wenig hilfreich zu sein. Auch wenn man keine Screening-Programme implementiert, wird man sich dem Wunsch der einzelnen Frau nach einer regelmässigen Mammographie auch ohne harten Tumorverdacht wohl kaum verschliessen können. Die ganze Diskussion, welche sich auch im politischen Bereich abspielt, könnte eigentlich nur dann vereinfacht werden, wenn die unterschiedlichen Interessen einmal sauber voneinander getrennt würden. In einer Zeit dramatisch schmelzender Ressourcen im Gesundheitswesen könnte in dieser Debatte ein öffentlicher Diskurs über finanziellen Aufwand und möglichen Nutzen durchaus einmal sinnvoll sein.

Soweit die Meinung von «Frauenheilkunde aktuell». Wie aber denken anerkannte Meinungsbildner involvierter wissenschaftlicher Disziplinen bzw. Interessenvertreter in der Schweiz?



*Frau Bundesrätin
Ruth Dreifuss*

Frage an Frau Bundesrätin Ruth Dreifuss, Bundesamt für Gesundheit

Werden Sie auch nach der neuerlichen Metaanalyse der Daten von Olsen und Götzsche an der Idee eines nationalen Mammographie-Screening-Programms im Rahmen des KVG festhalten, Frau Bundesrätin Dreifuss?

Die Arbeit von Olsen und Götzsche fügt sich ein in eine Reihe von wichtigen Arbeiten und Entwicklungen, welche die Rahmenbedingungen während der 10jährigen Erprobungsphase des Mammographie-Screening-Programms laufend beeinflussten: Zum einen besteht eine Entwicklung von der «Absicherungsmedizin» hin zu einer Medizin, in der Patientinnen zunehmend selber entscheiden, welche Risiken sie tragen wollen. Voraussetzung sind die Befähigung dazu sowie die Verfügbarkeit gesicherter Angaben zu Nutzen und Risiken bestimmter Massnahmen. Zum andern dürfte die Metaanalyse von Olsen und Götzsche ihrerseits wieder in Frage gestellt werden; der Zeitraum seit den Studien, auf die sich die Metaanalyse bezieht, wird laufend länger, wodurch die Studienevidenz immer schlechter auf heutige und künftige Situationen übertragbar sein wird. Das heisst, dass wir eventuell nie Gewissheit

über die Vor- und Nachteile dieser Massnahme haben werden.

Im Bestreben um Kostendämpfung im Gesundheitswesen besteht ein Interesse an flächendeckenden Screening-Programmen. Für die Krankenkassen ist es schwierig bis unmöglich, im Einzelfall die Leistungspflicht abzuklären, da sich sehr oft ein Grund für eine diagnostische individuelle Mammographie finden lässt, obschon eigentlich die Screening-Situation vorliegt. Die Krankenkassen bezahlen also in den Landesgegenden, wo noch keine Screening-Programme bestehen, viele Früherkennungsmammographien, die ohne die vorgeschriebene Qualitätssicherung und zu unnötig hohen Preisen durchgeführt werden. Reihenuntersuchungen sind indessen deutlich kostengünstiger als Einzeluntersuchungen.

Hinzu kommt – und das ist mir besonders wichtig –, dass hinter den Programmen eine ganze Infrastruktur steht, die verantwortlich ist für die Information der Frauen, die Qualitätssicherung und Evaluation. Die Screening-Mammographien dürfen in Programmen gemäss Gesetz nur von Radiologinnen und Radiologen durchgeführt werden, die Ausbildungskurse über Screening-Mammographie besucht haben. Zudem müssen sie Vorgaben der Qualitätssicherung einhalten – wie Doppellesungen, minimale Anzahl Untersuchungen – und an Kolloquien teilnehmen. Es liegt auf der Hand, dass solch hohe Qualitätsstandards gerade in einem so sensiblen Bereich wie der Mammographie von zentraler Bedeutung sind.

Aus diesen Gründen bin ich überzeugt, dass der in den Kantonen Genf, Waadt und Wallis eingeschlagene Weg der richtige ist. Zwar liegt die Einführung von Mammographie-Screening-Programmen in der Kompetenz der Kantone, aber ich meine, dass Frauen, die eine Früherkennung wünschen, nicht nur in den drei Kantonen Waadt, Wallis und Genf unter optimalen qualitativen Bedingungen Zugang dazu

haben sollten. Dass in solchen Programmen die Franchise aufgehoben wird, sollte auch dazu beitragen, Frauen aus Schichten mit tiefem Einkommen und Ausländerinnen den Zugang zu einer besseren Prävention zu ermöglichen.



*Prof. Dr. med.
Johannes G. Schmidt*

**Frage an Prof. Dr. J.G. Schmidt, Epidemiologe,
Stiftung «Paracelsus heute»**

Wo sehen Sie den klinischen Nutzen einer Metaanalyse, basierend auf mässigen bis schlechten Datensätzen und veralteter Mammographietechnik, Herr Prof. Schmidt?

Bereits in meiner 1990 erschienenen Analyse der Mammographiestudien [J Clin Epidemiol 1990;43: 215–225, 235–239] wurde darauf hingewiesen, dass Fortschritte in der Mammographietechnik höchstens eine Zunahme unerwünschter Überdiagnosen ohne zusätzlichen Nutzen zur Folge haben werden. Eine chronologische Analyse der Mammographiestudien [Arch Gynecol Obstet 1996;259:S178–S198] zeigte zudem, dass gerade die neuesten Studien mit dem Einsatz neuerer Technologie eine fehlende Wirkung des Mammographie-Screenings aufweisen. Veraltet scheint deshalb das Denken, dass neueste Technik automatisch mehr Nutzen bringe, wenn doch eine

sorgfältige Betrachtung der Epidemiologie bzw. Epidemie des Mammographie-Screenings eigentlich nur eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen durch eine «bessere» Früherkennung nahelegt. Die Datensätze aus diesen Studien können nicht unbedingt als mässig oder schlecht bezeichnet werden. Mässig bis schlecht sind die methodischen Grundlagen, auf denen die Mammographiebefürworter das Fehlen eines Nutzensnachweises beiseitereden wollen. Ein wirklich handfester Nutzensbeweis des Mammographie-Screenings hat aus methodischer Sicht auch wegen der irrelevanten Grösse des Individualnutzens schon immer gefehlt. Die neue Metaanalyse ist nun darüber hinaus klinisch sehr bedeutsam, weil unsere inzwischen veraltete klinische Vorstellung von Brustkrebs als lokal beherrschbares Geschehen korrigiert wird, auch wenn uns für eine in der Praxis offensichtlich mitentscheidende Widerstandskraft des Körpers bisher die nosologischen Systeme fehlen. Der alte Glaube, die Früherkennung könne Krebs besiegen, stellt sich als Ergebnis von Täuschungen und methodischer Fehler heraus und wird nicht mehr von wissenschaftlichem Erkennen getragen.

Die neue Metaanalyse von 2001 ist auch insofern gewichtig, als sie nicht nur im «Lancet», sondern als Ergebnis der Gemeinschaft der Wissenschaftsmethodiker in der «Cochrane Library» publiziert worden ist. Damit steigt das Vertrauen, dass die grundsätzliche Abkehr von der Früherkennung uns weiterbringt und dieses Tun nicht mehr nur von Vorkämpfern gewagt werden kann.



*Prof. Dr. med.
Rainer Otto*

Frage an Prof. Dr. Rainer Otto, Chefarzt Radiologie, Kantonsspital Baden, Sekretär der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie

Welche Bedenken haben Sie als anerkannter Mammographieexperte bezüglich einer Metaanalyse von bis zu 30 Jahre alten Mammographie-Screening-Daten, Herr Prof. Otto?

Ein wesentlicher Grund für die Kritik am Mamma-Screening besteht immer wieder darin, dass es selbst für den Fachmann schwierig sein kann, dem Laien die Vorteile plausibel zu machen. Wer ist schon satteftest auf dem schwierigen Gebiet der Statistik? Zudem hat die Mammographie als Vorsorgemassnahme ihre Grenzen: So vermag sie zwar dem Individuum keine verbindliche, restlose Sicherheit zu geben, wohl aber ist sie – statistisch gesehen – für eine grosse Bevölkerungsgruppe von Vorteil und senkt die Sterblichkeitsrate an Brustkrebs um 30% und mehr. In dieser komplizierten Ausgangslage zwischen mathematisch basierter Epidemiologie, Tumorbiologie und dem Arzt als Mammographieexperten auf einer Seite und der Brustkrebsangst der Frau und dem dadurch geschürten Medieninteresse andererseits finden sich immer wieder Kritiker der Reihenuntersuchung der Brust, die sich alle ähneln, wie Peter Dean, Direktor des Radiologischen Instituts der Universitätsklinik Turku/Finnland festhält:

- Sie sind in der Regel selbsternannte «Experten».
- Sie haben mit dem Brustkrebs-Screening nie selbst Erfahrungen gesammelt, geschweige denn verfügen sie über eigene Kenntnisse zum komplexen Problem von Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms.
- Sie stehen gern im Rampenlicht der Öffentlichkeit und besitzen ein grosses Selbstbewusstsein.

Genau diese Punkte treffen für Olsen und Götzsche zu: Beide wurden weder in einem Brustzentrum ausgebildet noch haben sie selbst Brustkrebsvorsorgeprogramme geleitet oder dabei mitgewirkt. Auch liegen von ihnen keine Veröffentlichungen etwa zum Problem der Brustkrebsbiologie vor.

Bei nüchterner Betrachtung ihrer verschiedenen Statements scheinen diese doch schwer akzeptabel:

- Beide Autoren haben die Literatur zum Thema verfolgt, jedoch die entscheidenden Daten daraus verworfen, um eigene, neu erfundene Statistikkriterien für ihre Beurteilung hinzuzuziehen (z.B. dass sehr kleine Mammakarzinome gar keiner Therapie bedürfen).
- Sie akzeptieren die Verminderung der Mortalitätsrate am Brustkrebsleiden als verbindliches Kriterium zur Beurteilung der Qualität der Vorsorgeuntersuchung nicht, da es unzuverlässig («unreliable») sei und die Vorsorgeuntersuchung favorisiere.
- Von der grossen Gruppe diverser nationaler Screening-Programme («trials») bevorzugen sie ausgerechnet jene beiden als beste, die keine signifikante Senkung der Mortalitätsrate aufweisen, jedoch gemäss allgemeiner Standards als kaum bzw. mässig qualifiziert gelten.
- Nach ihrer persönlichen Auslegung erhöht das Mammographie-Screening sogar die Gesamtmortalität (pikanterweise aufgrund von Daten, welche die beiden Autoren zuvor als unzuverlässig disqualifizierten), und zwar bedingt durch (zu) aggressive, unnötige (!) Therapie kleiner Tumore, festgestellt durch das Vorsorgeprogramm.

- Ferner stellen sie fest, dass das Brustkrebs-Screening Operationsfrequenz und Anzahl der grösseren Eingriffe (Mastektomie) erhöhe, wo doch gerade die brustschonende operative Technik (Lumpektomie) in diesen Fällen zur Anwendung kommt.

Unter diesen Prämissen fällt es schwer, jemandem eine Schiedsrichterrolle über Qualität und Sinn von Brustkrebsvorsorgeprogrammen zuzugestehen. Andy Oxman (Direktor Cochrane Center, Norwegen) bringt es auf den Punkt: «Wenn man anfängt, wesentliche Entscheide im öffentlichen Gesundheitswesen aufgrund irgendwelcher Veröffentlichungen unter nicht gesicherten Voraussetzungen zu fällen, so können sie tödlich sein.»

Die neuerliche Diskussion zeitigt durchaus Vorteile: Nachdem Widersprüche und sogar Unwissenschaftlichkeit erkennbar werden, können sich die Verantwortlichen für Brustkrebsvorsorgeprogramme um so eindeutiger hinter ihre Aufgabe stellen. An der Tatsache, dass qualifiziertes Screening die Mortalitätsrate an Brustkrebs entscheidend senkt, geht trotz aller statistischer Spiegelfechtereien kein Weg vorbei.



*Prof. Dr. med.
Renzo Brun del Re*

Frage an Prof. Dr. med. R. Brun del Re, Mitglied der Arbeitsgruppe «Guideline Mammakarzinom» der FMH

Warum ist für den Frauenarzt/die Frauenärztin ein Mammographie-Screening bzw. eine Aufforderung zu einer Routinemammographie unverzichtbarer Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung, Herr Prof. Brun del Re?

Ist sie das? Die Frage kann so nicht beantwortet werden, denn spätestens seit dem Oktober 2000 ist etwas faul im Staate Dänemark.

Soll ich antworten, weil wir es seit Jahren so in der Literatur gelesen haben und an den Kongressen präsentiert erhielten. So wie uns an den Kongressen und Fortbildungen gelehrt worden war, dass die Hormonersatztherapie **nur** Vorteile hat und dass, wären wir Gynäkologen Frauen, diese selbst bis ins hohe Alter mit Nutzen schlucken würden?

Bei jedem «Puls-Tipp»-Artikel, der sich kritisch über das Mammographie-Screening äusserte, klingelte das Telefon: «...da muss man doch etwas dagegen unternehmen ... die Fachgesellschaft sollte doch Paroli bieten ... Wieso regen Sie sich nicht auf?» Aufregen über einen Artikel, der etwas in Frage stellt? Aufregen schon, aber darüber, dass wir nicht selber die Fragen gestellt haben.

Alle sprechen von der mündigen Patientin. Doch bin ich als Arzt mündig? Seit ich für mich beschlossen habe, dass alles, was ich tue, frag«würdig» sein muss, fühle ich mich weniger gestresst. Fragen, die an mich herangetragen werden, empfinde ich nicht mehr als Angriff. Ich bin nicht mehr gezwungen, Schutzwälle aufzuschichten, die ich dann, wenn es nichts mehr zu verteidigen gibt, selber nicht mehr überwinden kann. Die Studie über die Pränataldiagnostik hat gezeigt, dass wir Ärzte und Ärztinnen kommunikative Defizite haben. Es gilt die kommunikativen Defizite über Unsicherheiten auch bei der Beratung der Brustkrebsvorsorge abzubauen. Die Patientin interessiert nicht, ob ein generelles Screening eine Veränderung der Mortalität in der Population bewirkt. Diese Frage interessiert allenfalls den Gesundheitspolitiker. Die Frau ohne Brustsymptome und ohne Risiko möchte wissen, was eine Mammographie für sie persönlich bringt.

Ich wüsste nicht, was ich im Moment Frau Bundesrätin Dreifuss bezüglich des Screenings raten könnte. Bei der Beratung der einzelnen Patientin habe ich keine Probleme: «Any reason for a mammography is a good reason.» Doch ich bin mir der Unzulänglichkeit der Mammographie bewusst und erkläre dies auch der Patientin. Von 100 im Raume Bern durchgeführten offenen Mammabiopsien ergeben 78 einen benignen Befund. Wahrlich kein stolzes Resultat für den präoperativen Abklärungsmodus. Alle die minimalinvasiven Biopsiemethoden (Mammotome®, ABBI®, Siteselect®) helfen lediglich, dieses diagnostische Malaise für die Patientin erträglicher zu machen und Kosten zu sparen. Es wird nur ein Übel verkleinert, medizinischen Fortschritt im eigentlichen Sinn bedeuten diese Methoden nicht. Aber auch das sage ich der Patientin: **Es gibt im Moment keine bessere Methode zur Früherfassung als die Mammographie.** Habe ich damit Ihre Frage beantwortet, Herr Prof. Schüssler? Ich hoffe nicht.



Prof. Dr. med.
Bernhard Allgayer

Frage an Prof. Bernhard Allgayer, Chefarzt Radiologie KSL, Leiter des Ressorts Qualität der SRG/SSR

Welche Fortschritte der letzten Jahre auf dem Gebiet der Mammographie sollten sich eigentlich bei einem modernen Mammakarzinom-Screening-Programm positiv niederschlagen, Herr Prof. Allgayer?

Die konventionelle Mammographie wurde durch neuere Film-Folien-Kombinationen deutlich verbessert. Ein weiterer Fortschritt zeichnet sich durch die neuen digitalen Mammographieverfahren ab. Trotz geringerer Ortsauflösung zeigen diese neuen Systeme bessere Ergebnisse bei der Entdeckung von Mikrokalk, wie er häufig für Karzinome typisch ist, oder karzinomverdächtigen Weichteilstrukturen. Durch die Einführung der neuen Techniken wie auch der ergänzenden hochauflösenden Ultrasonographie, Magnetresonanztomographie und dem bildgesteuerten Biopsieverfahren hat sich auch das Wissen um das mammographische Erscheinungsbild von Mammakarzinomen vermehrt. Die Strahlendosis kann durch die neuen Verfahren weiter reduziert werden, so dass auch bei Screening-Programmen das Strahlenrisiko keinen wesentlichen Faktor mehr darstellt. Somit gibt es neben den technischen und computer-gesteuerten Verbesserungen in der radiologischen Mammadiagnostik auch eine Verbesserung des mammographischen Wissens, das mit den verbesserten und auch neuen Techniken kontinuierlich wächst.

Karger Journals in **Obstetrics and Gynecology**

For further information or to order a free sample copy, log on to www.karger.com/obstetrics

**Biology of
the Neonate**

Gynäkologisch-
geburtshilfliche

Rundschau

**Fetal Diagnosis
and Therapy**

**Gynecologic and
Obstetric Investigation**

FRAUEN-
HEILKUNDE
aktuell

Free sample copies
available

KARGER

KI 02647

Mit den besten Empfehlungen
des Verlags S. Karger, Basel