

**Forschungsbedarf
zur Bewertung und Weiterentwicklung des
Deutschen Mammographie-Screening-Programms**

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der
Kooperationsgemeinschaft Mammographie
August 2016

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:

Herr Prof. Alexander Katalinic (Vorsitzender)
Institut für Krebsepidemiologie e.V.
Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein

Frau Prof. Dr. Annette Lebeau
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Herr Prof. Markus Müller-Schimpfle
Klinik für Radiologie, Neuroradiologie & Nuklearmedizin
Klinikum Frankfurt

Herr Prof. Per Skaane
Ullevaal University Hospital, Kirkeveien
Oslo, Norwegen

Herr Prof. Andreas Stang, MPH
Institut für Klinische Epidemiologie, Medizinische Fakultät
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Mammographie-Screening für die Früherkennung von Brustkrebs

Seit 2009 wird das Mammographie-Screening-Programm bundesweit allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren angeboten. Ziel der systematischen Brustkrebsfrüherkennung ist die Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität in der anspruchsberechtigten Bevölkerung. Neben dieser positiven Eigenschaft haben Früherkennungsuntersuchungen aber auch Nachteile. Die relevantesten sind dabei die Überdiagnosen, also Brustkrebserkrankungen, die ohne die Früherkennungsuntersuchung nicht auffällig geworden wären. Über Ausmaß der Mortalitätsreduktion und der Überdiagnosen wird in der Wissenschaft wie auch in der breiten Öffentlichkeit, seit mehreren Jahren intensiv diskutiert. Während die Befürworter von Screening-Programmen davon ausgehen, dass eine Teilnehmerin ihr Risiko an Brustkrebs zu sterben, bis auf die Hälfte reduzieren kann [1, 2, 3], gehen die Kritiker von einem marginalen bis gar keinem Nutzen aus [4, 5].

Grundlage für die jeweiligen Abschätzungen sind zum einen über 20-Jahre zurückliegende randomisierte kontrollierte Studien, die eine hohe Aussagekraft haben, deren Ergebnisse sich aber nur bedingt auf die heutige Situation von Technik und Therapie übertragen lassen. Zum anderen gibt es neuere Beobachtungsstudien aus laufenden Screening-Programmen, die aber anfälliger für Verzerrungen sind und dadurch eine geringere Aussagekraft haben.

Für die Bewertung der Effekte in Deutschland wird derzeit die Grundlage für eine Mortalitätsevaluation geschaffen. Diese dauert jedoch sehr lange und hilft nicht in der aktuellen Diskussion. Auch wenn mit Ergebnissen zur Entwicklung der Mortalität nicht vor 2020 gerechnet werden kann, so kann in der Zwischenzeit anhand kurzfristigerer Anhaltspunkte (Surrogatparameter) argumentiert und auf dieser Basis zu erwartende Effekte beschrieben werden.

2011 hatte der Wissenschaftliche Beirat bereits ein Phasenmodell der Evaluation des Mammographie-Screening-Programms vorgestellt [6]. Positive Erkenntnisse werden zum Beispiel die anstehende Evaluation der Intervallkarzinome sowie ab 2016 in den epidemiologischen Krebsregistern zu erwartende Ergebnisse zur Entwicklung der Stadienspezifischen Inzidenz bringen. Auch aktuelle Ergebnisse der regulären Evaluation des Mammographie-Screening-Programms (Evaluations- und Qualitätsberichte der Kooperationsgemeinschaft Mammographie) können stärker in der wissenschaftlichen Kommunikation genutzt werden.

Es besteht zudem die Möglichkeit, dass das Ergebnis der Mortalitätsreduktion in der anspruchsberechtigten Bevölkerung niedriger ausfällt als erwartet. Gründe hierfür sind die mäßige Teilnehmerate von nur gut 54%, die laufende Verbesserung der Therapie sowie eine durch die Einführung des Screenings hervorgerufene generelle Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik. Neben dem Mortalitätseffekt auf die komplette Bevölkerung bezogen, sollte zukünftig auch der Effekt der Mortalitätsreduktion unter den Teilnehmerinnen fokussiert werden. Da das Ziel des Programms nicht mehr hohe Teilnehmeraten sind, ist dadurch auch der zu erwartende Bevölkerungseffekt absehbar kleiner.

Der Wissenschaftliche Beirat sieht es als eine seiner zentralen Aufgaben an, Fragestellung und Parameter zu definieren, die etwas zum Nutzen (über eine reine Mortalitätsreduktion hinaus) oder Schaden des Mammographie-Screening-Programms aussagen.

Dabei wird klar, dass nicht alle Themen durch den Wissenschaftlichen Beirat bearbeitet werden können. Der Wissenschaftliche Beirat hat in der Vergangenheit mit großem Engagement die einseitig negative Berichterstattung zum Mammographie-Screening-Programm sachlich begleitet und auf

Basis einer umfassenden Evidenzberücksichtigung korrigiert. Dies ist auch zukünftig eine wichtige Aufgabe, da weitere Angriffe auf das Screening absehbar sind. Dies beinhaltet insbesondere ad-hoc Stellungnahmen und Kommentare zu aktuellen Studien (Bsp. Bericht des Swiss Medical Board, Canada-Studie, etc.).

Der Wissenschaftliche Beirat der Kooperationsgemeinschaft Mammographie hat folgenden Forschungsbedarf identifiziert und verbindet diesen mit dem Appell an die Träger des Programms und die wissenschaftliche Community, sich mit diesen Fragen ernsthaft zu beschäftigen.

Forschungsbedarf zur Bewertung des Mammographie-Screening-Programms (Surrogatparameter für Mortalitätsreduktion)

1. **Überdiagnosen – Übertherapie:** DCIS: Für wen brauchen wir wie viel Therapie? Methoden zur Berechnung von Überdiagnosen
2. **Vergleich Brustkrebsmortalität bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen** (Hintergrund: das Ziel einer hohen Teilnahme von über 70% ist der informierten Teilnahme gewichen. Daher kann eine bevölkerungsbezogene Reduktion der Brustkrebsmortalität nicht mehr als Ziel gefordert werden. Patientenrelevant ist aber weiterhin der Nutzen im Sinne einer Mortalitätsreduktion für die Teilnehmerinnen.) Solche Auswertungen werden trotz möglicher Selektionsverzerrungen für sinnvoll gehalten.
3. **Erfassung der Häufigkeit und Qualität in der kurativen Diagnostik** im Vergleich zum Mammographie-Screening-Programm. Bewertung kurativer Mammographien, bzw. grauen Screenings aber auch Ultraschall im Hinblick auf:
 - a. Auswirkungen der Empfehlung des Cochrane Instituts, nicht am Screening teilzunehmen
 - b. Überdiagnosen
 - c. Weitere negative Effekte wie zusätzliche bildgebende Untersuchungen, Biopsien, Übertherapie, übersehene Karzinome.

Folgende Ansätze werden hierfür diskutiert:

- a. Die Entwicklung der Häufigkeit und Qualität der kurativen Mammographie – darunter wahrscheinlich zum relevanten Teil „graue“ Screening-Mammographien – ist unbekannt. Eine Analyse der Häufigkeit kurativer Mammographien auf Basis von KV- und/oder Kassendaten (sowohl in der Screening-Altersgruppe, wie auch unter jüngeren und älteren Frauen) ist seit der Einführung des MSP von großer Wichtigkeit für die Beurteilung der epidemiologischen Effekte und der Intervallkarzinomrate.
- b. Studie mit einer repräsentativen Stichprobe von Frauen (z.B. 10.000 bevölkerungsbezogen) mit jährlichem Follow-up. Dokumentation von Arztkontakten zur Mammadiagnostik/Früherkennung oder zu Brustkrebs – Erhebung von Anlässen, Maßnahmen, Ergebnissen. Im Falle eines Ereignisses: Erlaubnis zum Arztkontakt und Aufarbeitung geeigneter Qualitätskriterien.
- c. Über Brustzentrum oder Krebsregister, rückwirkend von Brustkrebspatientinnen den Entdeckungsmodus, Diagnostik und geeignete Qualitätskriterien erfassen.

4. **Lebensqualität:** Einfluss der Therapieoptionen bei frühen Tumorstadien auf die Lebensqualität (qualitativ, nicht nur quantitativ)
5. **Stadienspezifische Inzidenz** insb. in Korrelation zu anderen Parametern wie Teilnehmerate

Forschungsbedarf zur Weiterentwicklung des Mammographie-Screening:

6. **Dichtes Drüsengewebe** als Risikofaktor.
7. **Tomosynthese im Primärscreening.** Grundsätzlich liegt bereits eine positive Studienlage zur Tomosynthese vor. Weitere Evidenzbewertung erforderlich. Verschiedene Möglichkeiten von einem RCT im Rahmen des MSP bis hin zum HTA-Report werden diskutiert.

Literatur

- [1] Lauby-Secretan B et al. Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2015; 372:2353-2358.
- [2] Health Council of the Netherlands (2014): Population Screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01E.
- [3] EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. 2012. J Med Screen 19 Suppl 1: 5–13.
- [4] Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD001877.
- [5] Miller AB et al. (2014): Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014; 348:g366.
- [6] Phasen der Evaluation des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland: http://fachservice.mammo-programm.de/download/Phasen_der_Evaluation_des_Mammographie-Screening-Programms_in_Deutschland%20.pdf