

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

**Aktualisierte Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates
der Kooperationsgemeinschaft Mammographie**

Dezember 2017

Der Wissenschaftliche Beirat der Kooperationsgemeinschaft Mammographie:

Zur wissenschaftlichen Begleitung und Weiterentwicklung des Programms wurde durch die Gesellschafterversammlung der Kooperationsgemeinschaft Mammographie ein unabhängiges Sachverständigengremium, der Wissenschaftliche Beirat, bestellt, das externe Fachkompetenz gewährleistet. Das Sachverständigengremium setzt sich aus Experten unterschiedlicher Fachdisziplinen zusammen und berät und unterstützt die Gesellschafterversammlung und die Geschäftsstelle aus fachlicher und unabhängiger Sicht.

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic (Vorsitz)
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität Lübeck und
Registerstelle Krebsregister Schleswig-Holstein

Prof. Dr. med. Tanja Fehm
Universitätsfrauenklinik am Universitätsklinikum Düsseldorf

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

Prof. Dr. med. Markus Müller-Schimpfle
Klinik für Radiologie, Neuroradiologie & Nuklearmedizin, Klinikum Frankfurt Höchst GmbH

Prof. Dr. med. emeritus Per Skaane
Norwegen

Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH
Zentrum für Klinische Epidemiologie (ZKE), Universitätsklinikum Essen

Mammographie-Screening für die Früherkennung von Brustkrebs

Das qualitätsgesicherte Mammographie-Screening-Programm wird deutschlandweit allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren seit 2009 flächendeckend angeboten. Auf Basis europäischer Qualitätsstandards soll qualitativ oftmals ungenügendes und nicht evaluierbares graues Screening ersetzt werden. Ziel der systematischen Brustkrebsfrüherkennung ist die Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität in der anspruchsberechtigten Bevölkerung. Neben dieser positiven Eigenschaft und weiteren Vorteilen (z.B. schonendere Therapie durch Diagnosevorverlegung) haben Früherkennungsuntersuchungen 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. Mit Ergebnissen zur Entwicklung der Mortalität kann ab 2021 gerechnet werden. In der Zwischenzeit kann anhand kurzfristigerer Anhaltspunkte (Surrogatparameter) argumentiert und auf der 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 hat zum Beispiel die Evaluation der Intervallkarzinome [7, 8] sowie erste Ergebnisse zur Entwicklung der stadienspezifischen Inzidenz durch die epidemiologischen Krebsregister gebracht [9]. 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 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%, eine durch die Einführung des Screenings hervorgerufene generelle Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik sowie die laufende Verbesserung der Therapie. Neben dem Mortalitätseffekt auf die komplette Bevölkerung bezogen, sollte zukünftig auch der Effekt der Mortalitätsreduktion unter den Teilnehmerinnen fokussiert werden.

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 wissenschaftlichen Förderorganisationen, sich mit diesen Fragen ernsthaft zu beschäftigen.

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

1. **Überdiagnosen:** Die objektive Diskussion und Bewertung von Überdiagnosen wird durch die sehr unterschiedlichen Berechnungsmethoden in den vorliegenden Studien deutlich erschwert. Der WB spricht sich dafür aus, dass wissenschaftlich eine einheitliche Berechnungsmethodik für Überdiagnosen konsentiert wird.
2. **Übertherapie:** Insbesondere die vermehrte Anzahl von detektierten DCIS wird im Hinblick auf Überdiagnosen und Übertherapie kritisch diskutiert. Um die nachteiligen Effekte der Früherkennung zu minimieren wäre daher die Frage „Für wen brauchen wir wie viel Therapie?“ zu stellen und zu beantworten.
3. **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.
4. **Erfassung der Häufigkeit und Qualität in der kurativen Diagnostik:** In Anlehnung an die Evaluation im Mammographie-Screening-Programm sollte auch die kurativen Mammographien hinsichtlich Ihrer Quantität und Qualität ausgewertet werden:
 - a. Anzahl kurativer Mammographie, rechtfertigende Indikation und zeitliche Abstände
 - b. Qualitätsindikatoren wie Rate weitergehender Maßnahmen (entsprechend Abklärungsrate), Biopsierate, Verhältnis benignen zu malignen Biopsien.
5. **Lebensqualität:** Einfluss der Therapieoptionen bei frühen Tumorstadien auf die Lebensqualität (qualitativ, nicht nur quantitativ)
6. **Stadienspezifische Inzidenz** insb. in Assoziation zu anderen Parametern wie Teilnehmerate
7. **Klinisches Management von B3-Läsionen:** B3-Läsionen machen nur 6-12% der Diagnosen bei den minimal-invasiven Biopsien im Screening aus und spielen damit rein quantitativ eine untergeordnete Rolle. Allerdings stellen sie eine Gruppe sehr unterschiedlicher Läsionen dar inklusive Läsionen mit einem Risiko begleitender maligner Läsionen und Läsionen mit dem Risiko eines unvollständigen Samplings durch die Biopsie.

Bei einigen B3-Läsionen gibt es zudem international Dissens zu den therapeutischen Konsequenzen. Eine wissenschaftliche Auswertung der Daten aus dem deutschen Mammographie-Screening-Programm zum Follow-up dieser Läsionen könnte einzigartig hilfreiche Informationen zum optimalen klinischen Management dieser Läsionen liefern.

Forschungsbedarf zur Weiterentwicklung des Mammographie-Screening:

8. **Dichtes Drüsengewebe:** Durch die Aufarbeitung des Themas durch die KoopG [10] und das IQWiG [11] liegen nun differenzierte Informationen zur Brustdichte als Risikofaktor und dem aktuellen Kenntnisstand über ergänzende Maßnahmen vor. Es besteht weiterhin Forschungsbedarf in Bezug auf Verfahren zur standardisierten Bestimmung der Brustdichte (im Sinne der Quantifizierung der Brustdichte im Screening-Kollektiv). Weiter sollten Vor- und Nachteile zusätzlicher bildgebender Maßnahmen (Ultraschall, Tomosynthese, MRT, ...) in Abhängigkeit von der Dichte des Brustdrüsengewebes, zunächst verstärkt bei sehr dichtem Drüsengewebe, untersucht werden [12, 13].
9. **Tomosynthese als Screening-Untersuchung.** Grundsätzlich liegt bereits eine positive Studienlage zur Tomosynthese vor [14, 15]. Weitere Evidenzbewertung ist dennoch erforderlich. Verschiedene Möglichkeiten von einem RCT im Rahmen des MSP bis hin zum HTA-Report werden diskutiert.
10. **Risiko-adaptierte Früherkennung:** International beschäftigen sich derzeit diverse Projekte und Studien damit, Frauen zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Methoden in Risikoklassen einzuteilen und für diese Risikoklassen entsprechende Screening-Strategien zu entwickeln. Ziel ist es jeweils das Verhältnis von Vor- und Nachteilen eines Screenings zu optimieren. Dabei sind jedoch viele Grundsatzfragen noch nicht geklärt. Gibt es für Brustkrebs Indikatoren, die hinreichend aussagekräftig und verlässlich für eine Risikobestimmung sind? Sind Frauen generell bereit, insbesondere bereits in jungen Jahren über ein statistisches Brustkrebsrisiko informiert zu werden (Akzeptanz)? Und wie belastend ist ein solches statistisches Brustkrebsrisiko (Belastung)? Fühlen sich Frauen mit niedrigem Risiko in (falscher) Sicherheit und vernachlässigen sogar nötige Prävention (Folgen)? Sind die erforderlichen Untersuchungen und Screening-Strategien durchführbar (Umsetzbarkeit)? Solche und weitere grundlegenden Fragen sind zunächst zu klären.

Literatur

- [1] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K, Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372:2353-2358.
- [2] Health Council of the Netherlands: 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, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA, 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
- [7] Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, Hense HW, Häufigkeit von Intervallkarzinomen im deutschen Mammographie-Screening-Programm. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 109, Heft 46, 781-787, 16. November 2012, DOI: 10.3238/arztebl.2012.0782
- [8] Urbschat I, Heidinger O, Ermittlung der Rate von Intervallkarzinomen im deutschen Mammographie-Screening-Programm mit Hilfe epidemiologischer Krebsregister, *Bundesgesundheitsblatt* 2014, 57, S.68-76
- [9] Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016, DOI 10.17886/rkipubl-2016-014
- [10] <http://www.mammographie-blog.de/tag/dichte-brust/>
- [11] Gesundheitsinformation.de, „Risikofaktoren für Brustkrebs“ (<https://www.gesundheitsinformation.de/risikofaktoren-fuer-brustkrebs.2276.de.html?part=ursachenundrisikofaktoren-gr>) und „Welche Rolle spielt die Brustdichte?“ (<https://www.gesundheitsinformation.de/welche-rolle-spielt-die-brustdichte.2276.de.html?part=ursachenundrisikofaktoren-5x>)
- [12] Wanders JOP, Holland K, Veldhuis WB, M. Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PHM, van Gils CH, Karssemeijer N, Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography, *Breast Cancer Res Treat* (2017) 162:95–103
- [13] Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heidinger O, Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density, *Eur Radiol* (online 2017) DOI 10.1007/s00330-016-4636-4
- [14] Houssami N, Evidence on Synthesized Two-dimensional Mammography Versus Digital Mammography When Using Tomosynthesis (Three-dimensional Mammography) for Population Breast Cancer Screening. *Clin Breast Cancer*. 2017 Sep 28. pii: S1526-8209(17)30558-X. doi: 10.1016/j.clbc.2017.09.012.
- [15] Hodgson R, Heywang-Köbrunner SH, Harvey SC, Edwards M, Shaikh J, Arber M, Glanville J, Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening, *The Breast* 27 (2016) 52-61