

Prävention und Screening beim Mammakarzinom

Pro und Kontra des Mammografiescreenings

Für Frauen mit Brustkrebsrisiko ist – mangels genereller Möglichkeiten in der Primärprävention – die Früherkennung mittels Mammografie eine wichtige Strategie in der Sekundärprävention. Im Folgenden werden Risikofaktoren sowie Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention erläutert. Das Mammografiescreening, als wichtiges Instrument der Brustkrebsfrüherkennung, wird ausführlich diskutiert.

CORNELIA LEO, DANIEL FINK



Cornelia Leo



Daniel Fink

Jährlich erkranken in der Schweiz zirka 5250 Frauen an einem Mammakarzinom, und mehr als 1300 Frauen sterben daran. Obwohl es bekannte Risikofaktoren gibt, lassen sich die meisten dieser Faktoren nicht beeinflussen. Dazu gehören das Alter, die positive Familienanamnese, aber auch die frühe Menarche respektive späte Menopause. In rund 10 bis 15% der Mammakarzinome liegt eine genetische Komponente zugrunde, wobei sich bei der Hälfte dieser Fälle Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 nachweisen lassen.

Beeinflussbare Risikofaktoren – Lebensstil

Als *beeinflussbare Risikofaktoren* wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Aspekte des Lifestyles untersucht. So konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität das Brustkrebsrisiko senkt (1), wobei dieser Präventiveffekt stärker bei post- als bei prämenopausalen Frauen ausgeprägt war. *Fetteiche Ernährung* hingegen führte zu einer geringfügigen

Erhöhung des individuellen Brustkrebsrisikos. *Übergewicht und Adipositas* weisen eine starke Assoziation zu einem erhöhten Risiko für das Mammakarzinom auf (2). Während Untersuchungen zeigten, dass moderater *Alkoholkonsum* das Brustkrebsrisiko erhöht (3), ist der Einfluss des Zigarettenrauchens – auch trotz mehr als 100 epidemiologischer Studien in den letzten 30 Jahren – nicht ganz klar. Es ist anzunehmen, dass das Risiko durch Tabakkonsum nicht abnimmt, sondern tendenziell zunimmt, vor allem bei *starkem, langjährigem Nikotinabusus* (4).

Primäre Prävention

Entsprechend den beeinflussbaren Risikofaktoren kann eine *gesunde Lebensweise* mit ausgewogener Ernährung und körperlicher Aktivität zu einer Reduktion des individuellen Mammakarzinomrisikos beitragen.

Zur *Frage einer möglichen Chemoprävention* haben verschiedene grössere Studien auch den Einsatz von Medikamenten in der Prävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Risiko untersucht. In der NSABP-P1-Studie wurde Tamoxifen versus Placebo bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko untersucht. *Tamoxifen* konnte das Auftreten von invasivem Brustkrebs und DCIS signifikant reduzieren (5). Im STAR-Trial konnte auch für *Raloxifen* eine Reduktion des Brustkrebsrisikos gezeigt werden (6). In einer aktuellen Studie wurde ebenfalls für den Aromatasehemmer *Exemestan* eine präventive Wirkung nachgewiesen (7). Obwohl damit mehrere chemopräventive Substanzen bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko zur Verfügung stehen, sollten diese nur nach umfassender und individueller Beratung eingesetzt werden. Das jeweilige Nebenwirkungs-

ABSTRACT

Prevention and screening of breast cancer

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. There are no established primary prevention strategies for women who are at a basic risk for breast cancer. Therefore, early detection of breast cancer by use of mammography is an important secondary prevention strategy. Large trials demonstrated that systematic mammography screening reduces breast cancer-associated mortality. However, since screening mammography is accompanied by a high rate of false-positive results and the risk of overdiagnosis, the potential screening candidate has to be comprehensively informed about potential benefits and potential harms associated with mammography screening.

Keywords: breast cancer, risk factors, prevention, mammography screening.

profil der Medikamente ist – bei der ansonsten gesunden Frau – nicht zu vernachlässigen. Der Nutzen dieser Substanzen ist abhängig von Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für diese Nebenwirkungen.

Sekundäre Prävention – Mammografiescreening

Da für die Verhinderung eines Mammakarzinoms keine generellen primären Präventionsmassnahmen zur Verfügung stehen, liegt der Fokus auf der sekundären Prävention. Dabei ist die Rolle des *systematischen Mammografiescreenings* zur Früherkennung der Erkrankung in den vergangenen Jahrzehnten weltweit in 8 randomisierten Studien untersucht worden. An diesen Trials haben in den letzten 50 Jahren zirka 500 000 Frauen teilgenommen. Jede dieser Studien umfasst eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren. Trotz allem wird das Mammografiescreening – und damit die Implementierung entsprechender Screeningprogramme – nach wie vor kontrovers diskutiert. Für eine Bewertung ist immer das *systematische vom opportunistischen Screening zu unterscheiden*, da verschiedene Zielsetzungen und Charakteristika vorliegen (vgl. Definitionen im Kasten)

Ziel des Screenings und Problematik

Das Ziel des Mammografiescreenings ist die Detektion kleiner Mammakarzinome, die durch die Behandlung in einem frühen Stadium bessere Heilungschancen haben, woraus langfristig eine Senkung der Brustkrebsmortalität resultiert. Allerdings geht diese frühzeitige Erkennung

Kasten:

Definition: Systematisches Mammografiescreening

Das systematische Screening ist auf die gesunde Bevölkerung fokussiert. Die Zielgruppe ist definiert und schliesst Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren ein, welche alle 2 Jahre systematisch zur Untersuchung eingeladen werden.

Charakteristika:

- ▲ Die Screeningmammografie muss hohen Qualitätsanforderungen entsprechen.
- ▲ Eine Doppelbefundung der Mammografien wird gefordert.
- ▲ Die Untersuchungsdaten werden zentral erfasst und evaluiert.

Definition: Opportunistisches Mammografiescreening

Im Gegensatz zum systematischen Mammografiescreening ist das opportunistische Mammografiescreening auf das Individuum und dessen Risiken respektive die Situation fokussiert.

Charakteristika:

- ▲ Es erfolgt keine systematische Untersuchungseinladung an definierte Risikopersonen.
- ▲ Eine Qualitätssicherung ist nicht gewährleistet.
- ▲ Untersuchungsdaten werden weder erfasst noch evaluiert.

der Erkrankung einher mit einer hohen Rate an unnötigen Abklärungen bei falschpositiven Resultaten sowie mit dem Risiko einer Übertherapie bei Karzinomen, die möglicherweise nie klinisch auffällig geworden wären. Bei der Diskussion über das Mammografiescreening geht es also um die Abwägung zwischen moderatem Nutzen und moderatem Schaden.

Daten und Diskussion des systematischen Mammografiescreenings (Meta-)Analysen

In einer Metaanalyse der EUSOMA aus dem Jahr 2003, die 6 grosse Studien einbezog, wurde eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 22% berichtet und die Einführung von Screeningprogrammen generell empfohlen (8). In *Tabelle 1* sind die einzelnen Studien aufgeführt.

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2009 hat 8 randomisierte Trials bis 2008 analysiert (9). Auch hier wurde gezeigt, dass das Screening zu einer Reduktion der brustkrebsassoziierten Mortalität von zirka 15% führt, was einer absoluten Risikoreduktion von 0,05% entspricht. In 30% der Fälle wurde mit einer Überdiagnose und entsprechender Übertherapie gerechnet. Das heisst, pro 2000 Frauen, die über 10 Jahre zum Screening eingeladen werden, wird eine von einer Lebensverlängerung (infolge ihres Brustkarzinoms) profitieren. Dafür werden 10 gesunde Frauen, deren Tumor ohne Screening nicht diagnostiziert worden wäre, unnötig (chirurgisch) behandelt. Mehr als 200 Frauen erfahren psychischen Stress über viele Monate wegen falschpositiver Befunde. Diese Cochrane-Analyse kommt zu dem Fazit, dass es nicht klar ist, ob das

Tabelle 1:

Randomisierte kontrollierte Studien zum Mammografiescreening bei Frauen im Alter von 40-74 Jahren (8)

Studie	Screeningintervall (Monate)	Alter (Jahre)	Zahl (eingeladene Frauen)	Follow-up (Jahre)	Zahl Brustkrebstode im Trial	RR brustkrebsass. Mortalität (95%-KI)
New York	12	40-64	31 000	10	228	0,71 (0,55-0,91)
Edinburgh	24	45-64	23 000	10	217	0,85 (0,65-1,12)
Schweden						
Two-County	24, 33	40-74	77 000	11	481	0,78 (0,65-0,93)
Malmö	18-21	45-70	21 000	9	195	0,81 (0,62-1,07)
Stockholm	28	40-65	39 000	7	93	0,76 (0,50-1,14)
Göteborg	18	40-59	21 000	5	74	0,81 (0,50-1,29)
Alle Trials		40-74	212 000		1288	0,78 (0,70-0,87)

Screening mehr Nutzen oder mehr Schaden bringt.

Um die psychische Komponente des Mammografiescreenings zu analysieren, haben Schwartz et al. (10) die Wahrnehmung des Screenings aus Sicht der Screeningkandidatinnen untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass gegenüber falschpositiven Befunden vonseiten der Frauen eine hohe Toleranz bestand: 63% der befragten Frauen würden 500 oder mehr falschpositive Befunde akzeptieren, um ein Leben zu retten.

Eine aktuelle Arbeit von Kalager et al. (11) hat den Einfluss des norwegischen Mammografiescreeningprogramms auf die Senkung der Brustkrebsmortalität in einem sehr guten Studiendesign untersucht. Die Autoren zeigten, dass die Screeningmammografie nur zu einer 10%-igen Reduktion der brustkrebsassoziierten Mortalität bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren führte.

Beim Vergleich zwischen opportunistischem und systematischem Screening in der Schweiz konnten Bulliard et al. (12) zeigen, dass beide Modelle vergleichbar effektiv sind. Zwar waren Karzinome mit günstigeren Prognosemarkern häufiger in Kantonen mit Screeningprogrammen, aber je höher die Rate des opportunistischen Screenings war, desto günstiger waren auch dort die Prognosemarker. Daher liesse die Ausweitung von systematischen Screeningprogrammen eine Verbesserung der Prognose in einer kosteneffektiven Weise erwarten.

Bewertung im Kontext mit weiteren Faktoren

Systematische Screeningprogramme wurden über die letzten Jahre in verschiedenen Ländern weltweit implementiert, darunter in den skandinavischen Ländern, in den Niederlanden, Deutschland, England, Frankreich, Australien und den USA. In der Schweiz gibt es zum jetzigen Zeitpunkt Mammografiescreeningprogramme in den Westschweizer Kantonen, im Berner Jura, in den Kantonen St. Gallen, Thurgau und Graubünden (s. *Tabelle 2*). Sowohl die Cochrane-Analyse von Gøtzsche und Nielsen (9) als auch die Arbeit von Kalager et al. (11) zeigen, dass das systematische Mammografiescreening zwar zu einer Reduktion der brustkrebsassoziierten Mortalität führt, dass jedoch

Tabelle 2:

Auflistung von Ländern mit Mammografiescreeningprogrammen sowie der Schweizer Kantone mit solchen Programmen

Länder mit national organisierten Screeningprogrammen	Länder mit regional organisierten Screeningprogrammen	Schweizer Screeningprogramme
Dänemark	Belgien	Freiburg
Schweden	Italien	Genf
Norwegen	Griechenland	Jura
Finnland	Irland	Neuenburg
Niederlande	Portugal	Waadt
Deutschland	Spanien	Wallis
England	Schweiz	Berner Jura
Frankreich		St. Gallen
Australien		Thurgau
USA		Graubünden

dieser Effekt geringer ausfällt als in den früheren Metaanalysen angenommen (8). Da trotz weltweit steigender Inzidenz des Mammakarzinoms etwa seit den Neunzigerjahren eine Abnahme der brustkrebsassoziierten Mortalität zu verzeichnen ist (13), scheinen zusätzlich zum Screening weitere Faktoren für diesen Rückgang verantwortlich zu sein. Wesentlich ist hier sicherlich die Verbesserung der adjuvanten Therapie, aber auch ein verändertes Brustkrebsbewusstsein, welches die betroffene Frau heute eher zu einer Abklärung führt. Auch nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass ein ausgedehntes opportunistisches Screening zur Unterschätzung des Nutzens der systematischen Screeningmammografie führt. Neben der Reduktion der brustkrebsassoziierten Mortalität gibt es einen weiteren wichtigen Aspekt der frühen Detektion von Mammakarzinomen mittels Mammografiescreening: Die Diagnose von Brustkrebs in einem frühen Stadium ermöglicht weniger belastende Therapien. So kann beispielsweise ein brusterhaltendes chirurgisches Vorgehen gewählt werden und je nach Situation gegebenenfalls auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Da mit den heutigen diagnostischen Möglichkeiten (wie z.B. der stereotaktischen oder ultraschallgestützten Vakuumbiopsie) eine schnelle und minimalinvasive Abklärung von suspekten Befunden möglich ist, kann die Zeit bis zum Vorliegen der definitiven Histologie verkürzt und damit auch der begleitende

psychische Stress bei der betroffenen Patientin reduziert werden.

Fazit

Generelle etablierte primäre Präventionsstrategien stehen für das Mammakarzinom nicht zur Verfügung. Daher kommt der Früherkennung der Erkrankung ein hoher Stellenwert zu. Das Mammografiescreening reduziert die brustkrebsassoziierte Mortalität, der Effekt ist jedoch geringer als erwartet. Die Ursachen hierfür liegen

- ▲ in einer Verbesserung der adjuvanten Therapie
- ▲ in einem gesteigerten Brustkrebsbewusstsein der Frauen und
- ▲ in der parallelen Durchführung von opportunistischem Screening, wo-

Merksätze

- ▲ **Generelle etablierte primäre Präventionsstrategien** für Frauen mit normalem Mammakarzinomrisiko stehen derzeit nicht zur Verfügung.
- ▲ **Daher kommt der Früherkennung** mittels Mammografie ein grosser Stellenwert zu. Systematische Mammografiescreeningprogramme senken die brustkrebsassoziierte Mortalität, jedoch in geringerem Umfang als erwartet.
- ▲ **Eine gute Aufklärung** der Screeningpopulation über Nutzen und Risiko des Screenings (Abklärungen bei falschpositiven Resultaten, Risiko einer Übertherapie) muss erfolgen.

durch der Nutzen der Mammografiescreeningprogramme unterschätzt wird.

Neben der Senkung der Mortalität muss als weiterer Nutzen des Mammografiescreenings auch gesehen werden, dass die Diagnose kleinerer Mammakarzinome für die Patientin weniger belastende Therapien ermöglicht.

Ein individueller möglicher Schaden im Sinne einer Überdiagnose oder falsch-positiver Befunde ist jedoch nicht zu vernachlässigen. Es muss daher eine gute Aufklärung der Screeningpopulation über Nutzen und Risiko des Screenings erfolgen. ▲

PD Dr. med. Cornelia Leo
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: cornelia.leo@usz.ch

Prof. Dr. med. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. Monninkhof EM, Elias SG, et al.: Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18(1): 137–57.
2. Smith-Warner SA, Stampfer MJ.: Fat intake and breast cancer revisited. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 418–19.
3. Zhang SM, Lee IM, et al.: Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 667–76.
4. Terry PD, Rohan TE.: Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 953–71.
5. Fisher B, Costantino JP, et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–88.
6. Vogel VG, Costantino JP, et al.: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–41.
7. Goss PE, Ingle JN, et al.: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381–91.
8. Hackshaw A.: EUSOMA review of mammography screening. *Ann Oncol* 2003; 14: 1193–95.
9. Gøtzsche PC, Nielsen M.: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001877.
10. Schwartz LM, Woloshin S, et al.: US women's attitudes to false positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: cross sectional survey. *BMJ* 2000; 320: 1635–40.
11. Kalager M, Zelen M, Let al.: Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363: 1203–10.
12. Bulliard JL, Ducros C, et al.: Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Ann Oncol* 2009; 20: 1199–202.
13. Hübbel, V. F. et al.: Aktuelle Entwicklung der Inzidenz und Mortalität beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe* 2003; 36: 746–52.