

# **Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs**

*Stellungnahme des Wissenschaftlichen Gremiums des Beirates der  
Kooperationsgemeinschaft Mammographie*

**17.10.2011**

---

Sachverständige  
des Wissenschaftlichen Gremiums:

Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense (Vorsitz)

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

PD Dr. med. Annette Lebeau

Prof. Dr. med. Markus Müller-Schimpfle

Prof. Dr. med. Per Skaane

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

# Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs

*Stellungnahme des Wissenschaftlichen Gremiums des Beirates der Kooperationsgemeinschaft Mammographie*

## Mammographie-Screening für die Früherkennung von Brustkrebs

Das Kernkonzept der Früherkennung beruht auf der Erwartung, dass die Entdeckung eines Krebses in einem Stadium, in dem der Tumor noch klein und lokal nur sehr beschränkt gewachsen ist, zu einem prognostisch günstigeren Verlauf der Erkrankung führt, als wenn dies in einem späteren Stadium geschieht. Insbesondere soll dadurch der tödliche Verlauf der Krebserkrankung verhindert werden. Verbesserung der Lebensqualität unter Behandlung, schonendere und evtl. effizientere therapeutische Verfahren sind als Nachweis der Wirkung einer Früherkennung alleine nicht geeignet [1; 2]. Auch der Nationale Krebsplan der Bundesregierung sieht das Hauptziel eines Krebsfrüherkennungsprogramms und damit auch seinen Hauptnutzen in der Senkung der krankheitsbezogenen Sterblichkeit (Zielepapier 3).

Für den Nachweis der grundsätzlichen Wirksamkeit des Mammographie-Screenings bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, stehen primär die Ergebnisse aus den internationalen Randomisierten Kontrollierten Studien (=RCT) früherer Jahre zur Verfügung. Die IARC Working Group [1] berechnete 2002 auf der Grundlage einer Meta-Analyse der relevanten RCTs, die relative Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs durch Mammographie-Screening mit 25% (95% Vertrauensbereich 15-33%). Diese Berechnungen sind Gegenstand intensiver Diskussionen und Kritiker gehen aktuell eher von einer Reduktion der Sterblichkeit um nur 15% aus [4]. Neuere Modellierungsansätze kamen auf der Basis von sechs Modellen aus verschiedenen Ländern zu vergleichbaren Resultaten, da sie unter den Gegebenheiten konkreter Screening Programme in diesen Ländern eine Reduktion um 16.5% (95%-VB 15% bis 23%) vorhersagen [5]. Andere Arbeitsgruppen fanden aber auch Hinweise auf größere Effekte [6, 7, 8, 9].

Neben dem Nachweis der grundsätzlichen Wirksamkeit durch RCT spielt die Abschätzung potenziell unerwünschter Nebenwirkungen und Schädigungen der Screening-Teilnehmerinnen eine große Rolle. Da in einer Screening-Population der allergrößte Teil der untersuchten Frauen nicht die Zielerkrankung Brustkrebs besitzt (in der ersten Screeningrunde (Prävalenzrunde) etwas mehr als 1% aller untersuchten Frauen, kumulativ über die 20 Jahre der Screeningdauer etwa 6% aller Teilnehmerinnen), andererseits aber die unerwünschten Nebenwirkungen und Schädigungen alle, also auch die mehr als 90% gesunden Frauen betreffen können, wird bei einem Screening-Programm gerade einer Minimierung der unerwünschten Wirkungen besonders hohe Aufmerksamkeit geschenkt: die Nutzen-Risiko-Abwägung muss also eindeutig positiv ausfallen. Hier stehen beim Mammographie-Screening neben den psychologischen Folgen einer Wiedereinladung zur Nachuntersuchung oder der Durchführung einer Biopsie, ohne dass ein maligner Befund bestätigt wird, und dem Problem von Überdiagnose mit nachfolgender Übertherapie vor allem die Belastung aller Teilnehmerinnen durch ionisierende Strahlen im Vordergrund. Um die Strahlenexposition, theoretisch fast aller deutschen Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zu rechtfertigen, muss der wissenschaftliche Nachweis einer effektiven Senkung der Brustkrebssterblichkeit durch das Mammographie-Screening auch für Deutschland geführt werden.

## Das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland

Beim Mammographie-Screening-Programm in Deutschland handelt es sich um ein seit dem Jahr 2005 in die gesetzliche Krankenversicherung eingeführtes Programm. Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren besteht alle zwei Jahre Anspruch auf eine Screening-Mammographie. Durch die bereits stattgehabte Einführung des Programms, steht für den Nachweis einer Mortalitätsreduktion beim Brustkrebs in der Folge des Programms, die aus wissenschaftlicher Sicht zu präferierende Option eines „quasi“-experimentellen Studiendesigns mit Randomisierung und Kontrollgruppe in Deutschland nicht mehr zur Verfügung. Aus diesem Grund können ausschließlich beobachtende epidemiologische Studienalternativen durchgeführt werden, um Hinweise auf die Wirksamkeit des laufenden Screening-Programms zu erhalten. Dabei werden bereits vorhandene Datenquellen wie die Prozessdaten des Mammographie-Screenings selbst, die brustkrebsbezogenen Daten der deutschen bevölkerungsbezogenen Krebsregister und die Daten der offiziellen Mortalitätsstatistik genutzt werden müssen. Zur Nutzung solcher Daten für die Mortalitätsevaluation sieht die Früherkennungsrichtlinie bereits spezifische Datenflüsse vor. Diese routinemäßig erhobenen Informationen sollten für spezifisch ausgerichtete Studien genutzt und durch Begleitstudien gezielt flankiert und ergänzt werden.

## Ansätze zu einer Evaluation der Wirksamkeit des Mammographie-Screening-Programms

Es ist zurzeit unklar, ob das Mammographie-Screening auch in Deutschland zu der erhofften Senkung der Brustkrebssterblichkeit führen wird. Bei der wissenschaftlichen Beantwortung dieser Frage sind verschiedene Aspekte zu bedenken und zu berücksichtigen.

Vor der Einführung des systematischen, qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings war in Deutschland die Häufigkeit der Brustkrebsfrüherkennung im Rahmen des sogenannten ‚opportunistischen‘ oder ‚grauen‘ Screenings bereits verhältnismäßig hoch [3]. Es könnte deshalb sein, dass der Unterschied in der Brustkrebsmortalität nach Einführung des Mammographie-Screenings im Vergleich zur früheren Versorgung mit dem grauen Screening geringer ausfällt als in anderen Ländern beschrieben, wo das graue Screening weniger häufig oder gar nicht vorhanden war. Allerdings bestätigen die Ergebnisse aus den früheren Modellprojekten und insbesondere auch aktuell aus den Krebsregistern in Nordrhein-Westfalen, Schleswig-Holstein und Sachsen [10,11,12] diese Vermutung eher nicht, denn von ihnen wird nach Einführung des Mammographie-Screening-Programms von deutlich ansteigenden Inzidenzraten in der Bevölkerung berichtet – ein Phänomen, das in diesem Ausmaß nach einem vorhergehenden effektiven grauen Screening nicht zu erwarten gewesen wäre. Des Weiteren ist zu bedenken, dass Sterbefälle nach Beginn des Mammographie-Screening-Programms auftreten, die noch Folge eines vor dem Screeningbeginn diagnostizierten Brustkrebses sind. Diese Sterbefälle sind somit anfangs in den offiziellen Sterblichkeitsziffern enthalten und müssen aufwändig eliminiert werden (sog. Inzidenz-basierte Mortalität oder refined mortality [15]). Hinzu kommt, dass organisatorisch bedingt das Mammographie-Screening-Programm zeitlich und regional gestuft eingeführt wurde; entsprechend sind auch die einsetzenden Effekte auf die Mortalität zeitlich und örtlich unterschiedlich zu erwarten. Dies kann in der Auswertung des Einflusses auf die Sterblichkeit sehr komplexe Analysestrategien erforderlich machen, die zudem durch die stringente Anwendung des Datenschutzes erschwert werden.

Als weitere ‚Störeffekte‘, die analytisch bei epidemiologischen Beobachtungsstudien bewältigen zu sein werden, sind unter anderem der langfristige Hintergrundtrend mit generell sinkenden Mortalitätsraten für Brustkrebs in Europa zu erwähnen [13], sowie der konkurrenz vorhanden Effekt von Verbesserungen in der Therapie oder allgemeine Kohorteneffekte mit insgesamt verbessertem Überleben [1, 2]. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass die erwartete Reduktion der Sterblichkeit vor allem auch in späteren Lebensaltersgruppen

eintreten wird als im Alter bei Screening; dies ist durch entsprechend angepasste Analysen, die weit über das Alter von 69 Jahren hinausgehen müssen, zu bewerkstelligen. Auch stellt sich insgesamt die Frage, für welche Studienziele die gesamte Bevölkerung der 50-69jährigen Frauen als Zielgruppe gelten muss und wann nur die Untergruppen der gescreenten, der eingeladenen oder auch der nicht-teilnehmenden Frauen von Interesse für bestimmte Aussagen sind. Letztlich kann es auch sein, dass die regelmäßige Teilnahme an der Screening-Untersuchung alle 2 Jahre eher die Ausnahme denn die Regel sein könnte und wie dies in den Analysen zu berücksichtigen sein wird.

Andererseits arbeitet das deutsche Mammographie-Screening-Programm weitgehend mit modernster digitaler Aufnahmetechnik und unter höchsten Qualitätsanforderungen, welche in dieser Intensität in anderen Programmen bisher nicht verfügbar waren. Eine höhere Senkung der Sterblichkeit an Brustkrebs als andernorts beobachtet, könnte vor diesem Hintergrund ebenfalls eintreten.

Um diese methodisch anspruchsvolle und komplexe Evaluation der Wirksamkeit des deutschen Mammographie-Screening-Programms wissenschaftlich adäquat und möglichst optimal vornehmen zu können, hält das Wissenschaftliche Sachverständigen-gremium des Beirats der Kooperationsgemeinschaft Mammographie ein im Vorhinein abgestimmtes, strukturiertes Evaluationsprogramm für sinnvoll und erforderlich. Dabei ist zu berücksichtigen, welche Evaluationsstudien unter den aktuellen Rahmenbedingungen mit verhältnismäßig geringem Aufwand und mit den vorhandenen Datenflüssen durchführbar wären und welche Studien zwar wünschenswert wären, deren Datenflüsse aber erst noch zu schaffen wären.

Die nachfolgende Darstellung der verschiedenen Phasen dieses Evaluationsprozesses soll diesem Zweck dienen und dazu beitragen, einen einheitlichen Konzeptrahmen für ein allgemein konsentiertes Studiendesign zu definieren, an dem sich die zukünftigen wissenschaftlichen Projekte zur Evaluation des Mammographie-Screenings orientieren können.

### **Phasenmodell der Evaluation des Mammographie-Screening-Programms**

Die nachfolgende Tabelle unterteilt den langfristigen Prozess einer Wirksamkeitsbeurteilung in verschiedene Phasen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Effekte eines Screening-Programms im zeitlichen Verlauf spezifische Auswirkungen auf unterschiedliche Programm-Indikatoren haben müssten; diese betreffen sowohl die Prozess- als auch die Ergebnisqualität. Während die Auswahl der Indikatoren, die in der Vergangenheit wissenschaftlich identifizierten relevanten Bereiche der Wirksamkeitsbeurteilung (bis hin zur letztlich erforderlichen Analyse der Mortalitätssenkung) abdecken, entsprechen die hier a priori formulierten Zeitfenster aus der Erfahrung anderer Programme abgeleiteten Hypothesen, die es im Laufe der Zeit konsekutiv zu prüfen gilt. Abweichungen von diesem Zeitstrahl sind deshalb nicht per se bereits als Hinweise auf Probleme bei der Zielerreichung des Programms zu missdeuten.

- **Phase 0 (5 Jahre vor Einführung des Screenings)**

Die Daten zu Inzidenz und Mortalität des Brustkrebses bei Frauen zwischen dem 50 und 69 Lebensjahr bilden die Grundlage (Referenzpunkt) für die Evaluation der mit der Einführung des Mammographie-Screening-Programms einsetzenden Effekte. Die durchschnittliche Inzidenz der letzten Jahre vor Programmbeginn werden als Hintergrundinzidenz für die jeweiligen Regionen aus den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern ermittelt. Die Hintergrundinzidenz, wie auch der Anstieg der Brustkrebsinzidenz, lässt sich ausschließlich über die bevölkerungsbezogenen Krebsregister ermitteln, so dass ihre flächendeckende und vollzählige Funktion in allen Regionen gewährleistet sein muss, in denen eine Evaluation

stattfinden soll. Die Daten zur Brustkrebsmortalität können dagegen auch aus der offiziellen Mortalitätsstatistik der jeweiligen Landesämter gewonnen werden.

- **Phase I (Jahr 1-2 nach Einführung des Screenings)**

Ein effektives Mammographie-Screening-Programm sollte kurz nach seiner Einführung zunächst zu einem Anstieg der Inzidenzraten (Neuerkrankungsfälle pro 1000 Frauen) in der Zielbevölkerung der 50 bis 69jährigen Frauen führen. Hierbei werden vornehmlich asymptomatische Tumoren der Brust entdeckt, die sich in allen Stadien befinden können (sog. Prävalenz-Screening). Die beobachtete Inzidenzrate sollte dabei unter Screening-Teilnehmerinnen etwa das 3-fache der zuvor in der Region bestehenden Hintergrundinzidenz betragen [14].

Die Fälle von Brustkrebs, die nach dem Beginn eines Screening-Programms in der gesamten Bevölkerung entdeckt werden, stellen eine Mischung dar: Die im Mammographie-Screening entdeckten Brustkrebsfälle sollten eine günstigere Tumorstadienverteilung aufweisen als die Fälle, die außerhalb des Screenings entdeckt werden [14]. Dies lässt sich im Vergleich der Daten zu den TNM-Stadien unter Teilnehmerinnen des Screenings mit den Daten der Nicht-Teilnehmerinnen aus dem Krebsregister zeigen [10, 11, 12].

**NB:** Da die bevölkerungsbezogenen Krebsregister mit einer zeitlichen Verzögerung („registration time lag“) von ca. 18 bis 24 Monaten eine vollzählige Meldung der betreffenden Brustkrebsfälle realisieren können, wird die Beurteilung der Inzidenzveränderungen de facto frühestens etwa drei bis fünf Jahre nach Screening-Beginn durchführbar sein. Um Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen unter den im bevölkerungsbezogenen Krebsregister gespeicherten Brustkrebspatientinnen identifizieren zu können, ist zusätzlich ein Abgleich der Teilnehmerinnen des Mammographie-Screenings mit dem Krebsregister (gemäß Krebsfrüherkennungsrichtlinie) erforderlich. Gesetzliche Grundlagen in den Ländern sind dazu überwiegend noch zu treffen.

- **Phase II (2-4 Jahre nach Einführung des Screenings)**

In der Zeit zwischen einer Screening-Untersuchung und der Einladung bzw. Teilnahme an der nächsten Screeninguntersuchung können sich bei Screening-negativen Teilnehmerinnen Intervallkarzinome entwickeln. Da diese Fälle von Brustkrebs nicht im Mammographie-Screening entdeckt werden, ist ihre Identifikation grundsätzlich an das Vorhandensein eines vollzähligen bevölkerungsbezogenen Krebsregisters gebunden. Die erwartete Rate an Intervallkarzinomen sollte dabei in den Monaten 0-11 nach der Teilnahme nicht höher sein als  $0.3 \cdot \text{Hintergrundinzidenzrate}$ , in den Monaten 12-23 nicht höher als  $0.5 \cdot \text{Hintergrundinzidenzrate}$  [14].

**NB:** Da die bevölkerungsbezogenen Krebsregister nur mit einer zeitlichen Verzögerung („registration time lag“) von ca. 18 bis 24 Monaten eine vollzählige Meldung der betreffenden Brustkrebsfälle realisieren können, wird die vollständige Beurteilung der Intervallkarzinomrate de facto frühestens etwa vier bis sechs Jahre nach Screeningbeginn durchführbar sein.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass dazu die Grundlagen in jedem der auf Länderebene gültigen individuellen Krebsregistergesetze geschaffen werden müssen.



- **Phase I/II (2-6 Jahre nach Einführung des Screenings)**

Parallel zu Phase I und II können Zusammenhangsanalysen durchgeführt werden, mit denen die im Qualitätssicherungskonzept des Mammographie-Screening-Programms festgelegten Prozessindikatoren mit den epidemiologischen Indikatoren in Beziehung gesetzt werden. Dies dient vor allem zur frühzeitigen Identifizierung von Problemen bzw. Defiziten in der Programmdurchführung, die sich auf die potenziell mortalitätsrelevanten erwarteten Effekte auswirken. Hierzu sind primär regionale Vergleiche der Prozess- und Effektindikatoren im Rahmen sogenannter Ökologischer Studien vorstellbar.

NB: Voraussetzung dazu ist, dass das Mammographie-Screening für solche Studien die erforderlichen Prozessindikatoren in entsprechender räumlicher Auflösung zur Verfügung stellt.

- **Phase III (4-7 Jahre nach Einführung des Screenings)**

In Phase III (beginnend etwa vier Jahre nach Einführung des Screenings) sollte durch die vorverlegte Entdeckung kleiner, prognostisch günstiger Tumoren die Inzidenzrate für fortgeschrittene, prognostisch ungünstige Tumorstadien (T2+) unter den Screening-Teilnehmerinnen (und bei ausreichender Teilnehmerate später auch in der Gesamtbevölkerung) langsam zurückgehen.

Dies ist ein relevanter Hinweis auf eine mögliche zukünftige Mortalitätsreduktion, da gerade die ungünstigen Tumorstadien entscheidend für die tumorspezifische Sterblichkeit sind. Aus Daten zur Abnahme der T2+-Inzidenzrate (teilweise unter Nutzung der Daten aus Phase I/II wie z.B. Teilnehmerate, Detektionsrate (evtl. auch standardised detection ratio und Intervallkarzinominzidenz) lassen sich mathematische Prädiktionsmodelle erstellen, mit denen eine Abschätzung der zukünftig erwarteten Brustkrebssterblichkeit erfolgen kann. Zu diesem Zeitpunkt wird eine erste quantitative Abschätzung des Effekts des Mammographie-Screenings ableitbar sein.

NB: Da die bevölkerungsbezogenen Krebsregister nur mit einer zeitlichen Verzögerung („registration time lag“) von ca. 18 bis 24 Monaten eine vollzählige Meldung der betreffenden Brustkrebsfälle realisieren können, wird die Beurteilung der T2+-Intervallkarzinomrate, insbesondere in der Gesamtbevölkerung, de facto frühestens etwa fünf bis zehn Jahre nach Screeningsbeginn durchführbar sein.

- **Phase IV (7-10 Jahre nach Einführung des Screenings)**

Schließlich sollte sich als wichtigster Endpunkt einer Evaluation der Wirksamkeit des Mammographie-Screening-Programms ein Abfall der Brustkrebssterblichkeit einstellen. Diese kann auf verschiedene Weisen ermittelt werden. Konsistenz von Richtung und Größenordnung der mit verschiedenen Studienansätzen gefundenen Effekte sind dabei ein wichtiges Argument für die Gültigkeit der geschätzten Mortalitätsreduktion [15].

Ein regionaler Vergleich mit einer Gruppe von Frauen, denen gleichzeitig kein Mammographie-Screening-Programm angeboten wurde, wird in Deutschland nicht möglich sein. Die zeitlichen Verzögerungen bei der regionalen Einführung des Programms haben zwar bedingt, dass nicht überall im Lande unmittelbar parallel mit dem Screening begonnen wurde, aber die Zeiträume der Verzögerung waren relativ kurz und regional nicht klar abgrenzbar, so dass Vergleichsgruppen von angemessener Größe (d.h. mit belastbarer

Anzahl von Personenjahren) nicht zu generieren waren. Auch ein Vergleich zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen des Programms bietet sich nicht als primäre Analysestrategie an (siehe dazu weiter unten). Damit werden für die Evaluation des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland vor allem historische Kontrollen (Vorher-Nachher-Vergleiche) möglich sein.

Im Vordergrund sollten dabei Vergleiche stehen, bei denen unter allen eingeladenen Frauen der Zielbevölkerung die „inzidenz-basierte“ Sterblichkeit (refined mortality; also unter Ausschluss aller Todesfälle, die auf einen vor Beginn des Screenings diagnostizierten Brustkrebs zurückgehen) ermittelt wird. Die Sterberaten werden über das obere Grenzalter von 69 Jahren hinaus bis in die höheren Lebensjahre analysiert, um Mortalitätseffekte bei älteren Frauen vollständig zu erfassen. In Abhängigkeit von den Prozessparametern (vor allem Teilnahme, Detektionsrate, Intervallkarzinomrate) wird die Sterblichkeit unter Brustkrebsfällen, die nach Einführung des Programms aufgetreten sind, niedriger erwartet als die Sterblichkeit unter Brustkrebsfällen, die vor Einführung des Programms erkrankt sind. Für diese Analysen sind Daten des Mammographie-Screenings (Screeningstatus, Diagnose, etc.) mit jenen der bevölkerungs-bezogenen Krebsregister (Intervallkarzinome, Brustkrebs unter Nicht-Teilnehmerinnen des Screenings, Vitalstatus und Todesursache) zu verknüpfen. Die beobachteten Effekte betreffen die gesamte Zielbevölkerung und sind entsprechend durch die Qualität und Performance des Mammographie-Screening-Programms, wie auch durch Mischeffekte mit z.B. therapeutischen oder Versorgungsverbesserungen, beeinflusst. Ein spezifischerer Vergleich wird möglich, wenn man Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen des Screenings hinsichtlich ihrer Brustkrebssterblichkeiten vergleicht. Dies ist der einzig mögliche Parallelgruppenvergleich, der im deutschen Mammographie-Screening-Programm machbar sein könnte. Allerdings ergibt sich hierbei eine Reihe von Schwierigkeiten, die vor allem aus der Tatsache resultieren, dass das Teilnahmeverhalten – unabhängig vom Screening - direkt mit der Sterblichkeit an Brustkrebs in Verbindung stehen kann (Selektions-Bias [16]). Gründe hierfür sind unter anderem Sozialschichtzugehörigkeit, Gesundheitsverhalten, Teilnahme am grauen Screening, etc.. Für diese Analysen sind ebenfalls Daten des Mammographie-Screenings (Teilnahme, Screeningstatus, Diagnose, etc.) mit jenen der bevölkerungsbezogenen Krebsregister (Intervallkarzinome, Brustkrebs unter Nicht-Teilnehmerinnen des Screenings, Vitalstatus und Todesursache) zu verknüpfen. Die beobachteten Effekte stellen eine Maximalschätzung des Effektes auf die Mortalität dar und werden sowohl durch die Qualität und Performance des Mammographie-Screening-Programms selbst, wie auch durch Mischeffekte mit anderen Versorgungsstrukturen (z.B. graues Screening) beeinflusst.

Schließlich kann mit den Daten der offiziellen Mortalitätsstatistik eine Zeittrendanalyse durchgeführt werden, die eine Reduktion der Brustkrebsmortalität nach Einführung des Mammographie-Screening-Programms in der Zielbevölkerung ohne Unterscheidung von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen vornimmt. Dieser Vergleich kann sich auch an mathematischen Prädiktionen orientieren, die eine erwartete Mortalität auf der Basis der in der Vergangenheit beobachteten Trends modellieren. Untersuchungen auf der Basis der Vitalstatistik sind aber problematisch, da sie nicht auf der inzidenz-basierten Mortalität beruhen und die Vermischung mit langfristigen Hintergrundtrends (siehe oben) eine Interpretation bzw. Zuordnung zum Screening sehr erschwert.

In Phase IV können schließlich auch zusätzlich geplante, gezielte Begleitstudien durchgeführt werden. Diese erfordern in der Regel die Erhebung zusätzlicher Individualdaten, die außerhalb der routinemäßig anfallenden Sekundärdaten aus Mammographie-Screening, bevölkerungsbezogenen Krebsregistern und offizieller

Mortalitätsstatistik erhoben werden müssen. Hierbei kommen Fall-Kontroll-Studien, bei denen Sterbefälle an Brustkrebs mit adäquat ausgewählten Kontrollen verglichen werden, sowie Prospektivstudien (Kohorten) in Betracht, bei denen Sub-gruppen der Zielbevölkerung auf spezifische Endpunkte (Mortalität, aber auch Lebensqualität und Morbidität) hin analysiert werden. Diese Studien können zwar im Allgemeinen erst nach längerer Zeit (> 10 Jahre) ausgewertet werden, müssen aber bereits frühzeitig geplant und initialisiert werden.

- **Phase V (>10 Jahre nach Einführung des Screenings)**

Eine letzte Fragestellung betrifft die Überdiagnose im Rahmen des deutschen Mammographie-Screening-Programms. Unter Überdiagnose versteht man die Entdeckung von Brustkrebs-erkrankungen, die ohne das Screening klinisch nicht diagnostiziert und deshalb auch nicht behandelt worden wären. Überdiagnosen sind ein unerwünschter Effekt des Screenings. Über die Abschätzung der Größenordnung der Überdiagnose beim Mammographie-Screening bestehen in der Literatur erhebliche Differenzen, die Angaben reichen von 3% [13] bis 33% [18]. Die Bestimmung des Ausmaßes der Überdiagnosen sind erst nach einem längeren Zeitraum (>10 Jahre und mehr) sinnvoll und möglich. Hier ist insbesondere die bei einem aktiv laufenden Screening zu erwartende Vorverlagerung der Diagnose (Lead Time etwa 4,5 Jahre [19]) zu bedenken. Hinzu kommt das Problem, dass ein Anteil der Überdiagnosen auf die durch eine Mammographie vermehrt entdeckten in-situ-Karzinome zurückzuführen ist. Die Zeit bis diese sich klinisch manifestieren ist noch einmal als deutlich länger anzusetzen. Abschließende Einschätzungen werden deshalb erst nach 10-15 Jahren oder noch später möglich sein.



## Phasen der Evaluation des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland

	Eintritt *	Feststellbarkeit**	Erwarteter Effekt	Zielpopulation	Indikator(en)	Studiendaten
<b>Phase 0</b>	-5 – 0	0	Brustkrebs : Hintergrundinzidenz /Mortalität, vor Beginn des Programms	Alle ***	Hintergrundinzidenzrate [HIR] (C50 und in-situ) und Mortalitätsrate (C50)	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ Vitalstatistik
<b>Phase I</b>	0-2 (und später)	3-5 (und später)	Anstieg der Inzidenz	Alle***	Inzidenzrate > 3*HIR unter Teilnehmerinnen, bevölkerungsbezogen je nach Teilnahmerate	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ MX-Screening
	0-2 (und später)	3-5 (und später)	Günstigere Stadienverteilung bei Teilnehmerinnen vs. Nicht- Teilnehmerinnen	Programm-Teilnehmerinnen / Nicht-Teilnehmerinnen (ggf. Population)	Stadienverteilung (TNM)	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ MX-Screening
<b>Phase II</b>	2-3	4-6	Intervallkarzinome (IK)	Programm-Teilnehmerinnen	IK < 0.3*HIR (0-11 Monat) IK < 0.5*HIR (12-23 Monat)	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ MX-Screening
<b>Phase I-II</b>	2-7 (und später)	4-10	Korrelation von Prozessindikatoren und epidemiologischen Phase I-II Indikatoren	Alle*** / Programm-Teilnehmerinnen	Assoziationen	Ökologische / räumliche Vergleichsstudien
<b>Phase III</b>	4-7 (und später)	5-10 (und später)	Abnahme der Inzidenz von prognostisch ungünstigen Tumorstadien	Alle*** / Programm-Teilnehmerinnen	Inzidenzrate für T2+-Tumoren	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ MX-Screening
	6-7	7-8	Erwartete Mortalitätsenkung aufgrund Stadienverschiebung	Alle*** / Programm-Teilnehmerinnen	Mathematische Prädiktions- Modelle	Bevölkerungsbezogene Krebsregister/ MX-Screening
<b>Phase IV</b>	7-10 (und später)	9-12	Abnahme der Mortalität durch Brustkrebs nach Einführung MX- Screening	Alle***	Inzidenz-basierte Brustkrebs – Mortalität, bis 75 Jahre, historischer Vergleich	MX-Screening / Bevölkerungsbezogene Krebsregister
	7-10 (und später)	9-12	Abnahme der Mortalität durch Brustkrebs nach Einführung MX- Screening	Programm-Teilnehmerinnen vs. – Nicht-Teilnehmerinnen	Inzidenz-basierte Brustkrebs – Mortalität, bis 75 Jahre, historischer Vergleich Selektions-Bias	MX-Screening / Bevölkerungsbezogene Krebsregister
	9-12	9-12	Abnahme der Mortalität durch Brustkrebs vor/nach Einführung MX- Screening	Alle <sup>§</sup>	Brustkrebs-Mortalitätsraten in der Bevölkerung, Abweichung von ‚erwarteter‘ Mortalität bzw. historische Vergleiche	Vitalstatistik
	5-10	7-12	Abnahme der Mortalität durch Brustkrebs	Brustkrebssterbefälle vs. Kontrollen	Odds Ratios	Fall-Kontroll-Studien mit zusätzlichen Individualdaten
	10-15		Abnahme der Mortalität durch Brustkrebs; Unterschiede in, Lebensqualität und Morbidität; Kosteneffekte	Programm-Teilnehmerinnen / Nicht-Teilnehmerinnen	Relative Risiken	Kohortenstudien mit zusätzlichen Individualdaten

\* (Jahre nach Einführung des Screeningprogramms), \*\* (wegen registration lag time der EKR und zeitlich/regional verzögerter Einführung des Programms), \*\*\*Wohnbevölkerung 50 – 69 Jahre (Eligibilität: asymptomatisch, kein bekanntes Mamma-Ca), § Altersgruppen 40-49, 60-74, 75+ Jahre

## Literatur

1. Breast Cancer Screening/IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies, IARC Press, Lyon 2002
2. Becker N: Die Rolle der epidemiologischen Qualitätsparameter im Mammographie-Screeningprogramm. *Radiologe* 2006;46:984-992
3. Giersiepen K, Haartje U, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J: Brustkrebsregistrierung in Deutschland: Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(30): A-2117 / B-1769 / C-1701.
4. Gotzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
5. Mandelblatt JS et al: Effects of Mammography Screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Annals of Internal Medicine* 2009;151:738-747.
6. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25-30.
7. van SG, Moss SM, Otten JD et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011;104:910-914.
8. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-742.
9. Tabar L, Vitak B, Chen TH et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-663.
10. Weigel S, Batzler WU, Decker T, Hense HW, Heindel W. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo.* 2009;18:1144-50.
11. Katalinic A, Waldmann A. Brustkrebsfrüherkennung – Auf einem guten Weg, Nordlicht, Mitteilungsblatt der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein. 2010; 21-2
12. Schubotz, B.; Wulff, V.: Die Einführung des Mammografie-Screenings in Sachsen im Spiegel der Daten der Klinischen Krebsregister, Mitteilungsblatt der Sächsischen Krebsgesellschaft für medizinische Fachkreise 3/2010, S. 4-7.
13. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, Heanue M. Autier et al.: Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341:c3620
14. European Guidelines, Fourth Edition.  
[http://www.euref.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5&Itemid=25](http://www.euref.org/index.php?option=com_content&view=article&id=5&Itemid=25)
15. Olsen AH, Njor SH, Lynge E. Estimating the benefits of mammography screening. The impact of study design. *Epidemiology* 2007;18:487-492
16. Olsen AH, Njor SH et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of the mammography screening: a cohort study. *BMJ* 2005; 330:220-222.
17. de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modeling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res.* 2006; 8:202.
18. Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC . Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Women's Health* 2009; 9: 36.
19. Boer R, Warmerdam P, de Koning H, van Oortmarssen G. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994; 343:979.

Sachverständige  
des Wissenschaftlichen Gremiums:

Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense (Vorsitz)  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
PD Dr. med. Annette Lebeau  
Prof. Dr. med. Markus Müller-Schimpfle  
Prof. Dr. med. Per Skaane  
Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

**Kontakt:**

Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense  
Universitätsklinikum Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
Domagkstraße 3  
48149 Münster  
E-Mail: [hense@uni-muenster.de](mailto:hense@uni-muenster.de)