

Wie gross ist der Nutzen, wie gross der Schaden der Brustkrebs-Früherkennung? - Früherkennungs-Credo gegenüber Wirklichkeit in der Praxis

Dr. Johannes G. Schmidt

Allgemeinpraxis & Institut für Klinische Epidemiologie

Stiftung «Paracelsus Heute», Einsiedeln/Schweiz

Die Früherkennung bei Frauen unter 50 Jahren kann die Brustkrebssterblichkeit nicht und bei Frauen über 50 nur wenig beeinflussen. Eine «Überlebenszeit-Verlängerung» durch eine Früherkennung ist in vielen Studien das Resultat statistischer Artefakte. Oft hat eine «Späterkennung» den grössten Nutzen. Bei der Früherkennung ist es unvermeidbar, dass einige Frauen eine Krebsdiagnose bekommen, obwohl sie ohne Screening gesund geblieben wären. Ein Brustkrebs-Screening hat auch bedeutende Nachteile, ein «Netto»-Nutzen ist höchst fraglich.

Interpretation von Überlebens-Statistiken

Zwei Fallberichte:

Eine 50jährige Frau leidet seit zwei Wochen unter Inappetenz und Brechreiz. Seit dem Alter von 40 Jahren hatte sie regelmässig an einer Mammographie-Vorsorge teilgenommen. Mit 44 Jahren wurde ein Mammakarzinom im Stadium I entdeckt und konnte so frühzeitig behandelt werden. Die jetzige Ultraschall-Abklärung bestätigte dennoch die vermuteten Lebermetastasen. In schlechtem Allgemeinzustand und bereits deutlich abgemagert wurde die Patientin nun (6 Jahre nach Diagnosestellung) hospitalisiert.

Im Nachbarbett befand sich eine Leidensgenossin im gleichen Alter. Diese Patientin litt ebenfalls an einem Mammakarzinom. Dieses hatte sich vor 3 Jahren im Alter von 47 durch einen tastbaren, wachsenden Knoten in der Brust bemerkbar gemacht. Damals zögerte diese Patientin zuerst, ging dann aber zwei Monate nach der beunruhigenden Entdeckung zu ihrem Arzt. Die damaligen Abklärungen ergaben die Diagnose eines Mammakarzinoms im Stadium III. Ultraschall und Knochenszintigraphie ergaben keine Anhaltspunkte für eine Dissemination über die Axilla hinaus, und eine Mastektomie wurde unverzüglich durchgeführt. Vor kurzem waren dann (3 Jahre nach Diagnosestellung) heftige Schmerzen im Gesässbereich aufgetreten. Die weiteren Abklärungen ergaben die Diagnose von Knochen-Metastasen.

Bei beiden Patientinnen führte eine zytostatische Behandlung zu keiner Remission, und sie starben kurz hintereinander nach wenigen Wochen Krankenhausaufenthalt im Alter von nur 50 Jahren an ihrem Mammakarzinom. Dank der Vorsorge hatte die erste Patientin *6 Jahre* überlebt, die zweite war bereits *3 Jahre* nach dem Auftreten ihres Karzinoms gestorben.

Die altbekannte Beobachtung, dass in einem frühen Stadium entdeckte Malignome eine bessere Prognose aufweisen und dass die Früherkennung die Überlebenszeit verlängert, findet sich auch in diesen beiden unterschiedlichen Krankengeschichten bestätigt. Somit scheint die Früherkennung der ersten Patientin einen fassbaren Nutzen gebracht zu haben.

Der statistische Zusammenhang zwischen Früherkennung und längerer Überlebenszeit in unserem Beispiel lässt sich aber ohne grosse Mühe als *Trugschluss* erkennen. Wenn wir annehmen, dass beide Frauen an einem Mammakarzinom mit identisch aggressivem Verlauf litten, so lässt sich zwanglos die Möglichkeit vorstellen, dass bei der ersten Patientin der Krebs ohne Früherkennung auch erst im Alter von 47 Jahren im Stadium III erkennbar geworden wäre. Hätte umgekehrt die zweite Patientin an der Vorsorge teilgenommen, so wäre gut möglich, dass deren Karzinom ebenfalls bereits im Stadium I im Alter von 44 entdeckt worden wäre. Dieser statistische Artefakt ist als *«lead-time bias»* beschrieben worden.

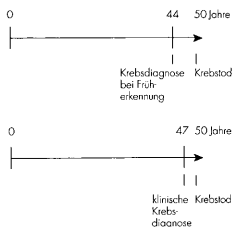
Tatsächlich wissen wir heute, dass die Früherkennung bei Frauen unter 50 Jahren die Brustkrebssterblichkeit, d.h. den «natürlichen» Verlauf eines Mammakarzinoms, nicht beeinflussen kann. Durch die Früherkennung wird nur die Krankheits- oder Leidensphase verlängert bzw. die krankheitsfreie Zeit abgekürzt. Die Früherkennung in dieser Altersgruppe hat somit nur negative Auswirkungen ohne Nutzen.

Dass in einem Vorsorge-Programm entdeckte Karzinome durchschnittlich immer eine bessere Prognose aufweisen **müssen** als Karzinome, die sich durch ihre bereits fortgeschrittene Grösse selbst bemerkbar machen, ist eine zwingende Folge einer Reihe weiterer *Fallstricke* und *Verfälschungs-Effekte* (Abb. 1).

Personen, welche an Vorsorge-Programmen teilnehmen, sind oft gesünder als die «Verweigerer». Screening-entdeckte Karzinome sind somit bei einer Auswahl von Patienten zu finden, die allgemein eine bessere Prognose haben. In der HIP-Früherkennungsstudie (*Health Insurance Plan of Greater New York*) wiesen die Verweigerinnen eine Gesamtsterberate von 77 pro 10'000 auf; die entsprechende Zahl in der Kontrollgruppe betrug 54 und 42 bei den Teilnehmerinnen. Dies bedingt einen *Healthy Sreenee Bias*.

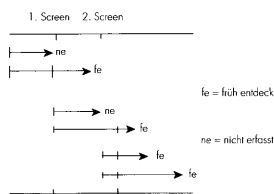
I. LEAD-TIME BIAS

Verlängerung der Ueberlebenszeit (\rightarrow) durch Diagnose-Vorverlegung.



II. LENGTH BIAS

Schnell wachsende Karzinome (\rightarrow) mit schlechter Prognose werden im Gegensatz zu langsam wachsenden (\rightarrow) durch die Vorsorgeuntersuchung oft nicht erfasst, weil sie bereits im Intervall zwischen zwei Screening-Untersuchungen zu klinisch erfassbaren Tumoren auswachsen können. Im Screening werden folglich selektiv die langsam wachsenden, prognostisch günstigen Karzinome erfasst.



III. HEALTHY SCREENEE BIAS

siehe Text

IV. OVERDIAGNOSIS BIAS

siehe Text

Abb. 1: Statistische Artefakte in der Früherkennung

Aus dem Bestreben, kein Karzinom zu verpassen, können fraglich maligne Atypien und Frühstadien im Rahmen eines Screening-Programmes als Mammakarzinome überdiagnostiziert werden. Zudem können histologisch bösartige Karzinome manchmal klinisch stumm und gutartig verlaufen. Solche frühentdeckten «Nicht-Karzinome» und stumme Karzinome weisen natürlich eine gute Prognose auf. In der *BCDDP-Früherkennungsstudie* war in einer Nachbeurteilung bei 17% der kleinen bzw. bei 6% aller entdeckten «Brustkrebs» strittig, ob es sich wirklich um Karzinome handelte. Eine dänische Autopsiestudie fand bei einem Viertel aller Frauen malignes Brustdrüsengewebe, wovon nur ein Drittel während Lebzeiten zu einer manifesten Brustkrebs-Erkrankung geführt hatte. Die dadurch bedingte Überdiagnose führt zu einem *Overdiagnosis Bias*.

Eine «Überlebenszeit-Verlängerung» durch die Vorsorge ergibt sich daher *automatisch* auch dann, wenn die Früherkennung am Krankheitsverlauf nichts verändert. Aus diesem Grund ist es wichtig, allen Studien zur Früherkennung zu

misstrauen, die nicht das «Studien-Design» einer *randomisierten, kontrollierten Langzeitstudie* aufweisen.

Der Nutzen der «Späterkennung»

Fallbericht:

Eine 79jährige Patientin musste ich notfallmässig aufsuchen, weil sie zu Hause am Boden aufgefunden worden war. Eine einseitige Muskelschwäche und eine Fazialisparese auf der Gegenseite liessen einen zerebralen Insult annehmen, und ich hospitalisierte die alleinstehende Frau. Schwerere Erkrankungen waren früher nie aufgetreten. Vor fünf Jahren war der Patientin einmal ein einseitiger Flüssigkeitsabgang aus der linken Mammille aufgefallen, der jedoch nach wenigen Tagen spontan verschwand. Weil die Patientin keine weiteren Abklärungen wünschte, wurde auch der sich entwickelnden geringfügigen Einziehung der Brustwarze nur «zugeschaut». Im Krankenhaus verschlimmerte sich nun die Situation des Insultes, die Patientin wurde bewusstlos und starb bereits am nächsten Morgen. Wegen des schnellen tödlichen Verlaufs wurde eine Autopsie durchgeführt, die dann eine ischämische Genese des Insultes ergab. Die gleichzeitige histologische Brustuntersuchung ergab, dass sich hinter der seit fünf Jahren bestehenden Mamma-Symptomatik ein Karzinom verborgen hatte.

Vom Standpunkt der Frühdiagnostik mag es bedauerlich erscheinen, dass sich die Patientin jeglicher früheren Abklärung ihres Brustkrebses entzogen und ich sie auch nicht dazu überredet hatte. Wenn wir aber die Sache pragmatisch betrachten, dann hätte in **diesem** Fall eine frühere Diagnose der Patientin nichts als Leid und eine Operation gebracht, ohne ihr damit in irgend einer Form zu nützen. Das vorher schon vermutete Mammakarzinom hatte kein Unheil angerichtet, weil eine sogenannte *kompetitive Mortalitätsursache* dem Karzinom eine fatale Auswirkung vorwegnahm. Die *Späterkennung post mortem* war in diesem Fall sicher die glücklichste Lösung für unsere Patientin.

Tatsächlich müssen wir davon ausgehen, dass solche Konstellationen unerkannter, «stummer» Mammakarzinome nicht selten sind. Im weiblichen Autopsiegut fanden sich bei der in einer Studie vorgenommenen detaillierten histologischen Gewebsanalyse bei einem Viertel der verstorbenen Frauen maligne Brustdrüsenveränderungen; nur knapp ein Drittel dieser Malignome war jedoch vor dem Tod dieser Frauen bereits bekannt. Eine möglicherweise erfolgreiche Früherkennung der Karzinome bei den übrigen zwei Dritteln dieser Karzinom-Trägerinnen durch eine aggressive Vorsorge hätte letzteren somit nur unnötiges Leid ohne Nutzen zugefügt.

Dem Postulat der Früherkennung müssen wir somit das Postulat der «Späterkennung» gegenüberstellen. Eine nützliche und subtile Medizin besteht also nicht nur in der Kunst, einen heilbaren Krebs frühzeitig zu erkennen, sondern ebenso in der Kunst, möglichst vielen Patienten mit okkultem Krebs eine Diagnostik zu ersparen, wenn sie an anderen Krankheiten sterben werden. (Dass diese Überlegungen praktisch relevant und nicht nur eine theoretische Spielerei sind, werden wir weiter unten noch sehen.) Mit dieser Einsicht gerät die Früherkennungs-Medizin schlagartig in ein kompliziertes Spannungsfeld, in dem sich die Entscheidungsfindung des Arztes gegenüber Krebs-Diagnose und Krebs-Früherkennung eigentlich bewegen sollte.

Richtigkeit von Screening-Resultaten

Als Mass für die Richtigkeit eines positiven Test-Resultats kennen wir den «positiven Vorhersagewert» (engl. «positive predictive value», siehe *Abb. 2*).

Die Mammographie als Krebserkennungs-Test ist in den Händen geübter Radiologen für medizinische Begriffe eine recht spezifische Untersuchung; die

		Krankheit vorhanden	
		+	-
Test Resultat	+	richtig positiv A	falsch positiv B
	-	falsch negativ C	richtig negativ D

Sensitivität = richtig Positive : Kranke = $A : (A + C)$

Spezifität = richtig Negative : Gesunde = $D : (B + D)$

Positiver Vorhersagewert = Kranke : Testpositive = $A : (A + B)$

Negativer Vorhersagewert = Gesunde : Testnegative = $D : (C + D)$

Vor-Test-Wahrscheinlichkeit [Prävalenz] = Kranke : Alle = $(A + C) : (A + B + C + D)$

Abb. 2: Vierfelder-Tafel

Spezifität liegt bei hohen 95%, d. h. auf 95 richtig negative Untersuchungsergebnisse sind 5 falsch positive Ergebnisse zu gewärtigen. Was bedeutet das für die Richtigkeit einer krebsverdächtigen Mammographie, mit wie grosser Wahrscheinlichkeit steckt hinter einer «positiven» Mammographie tatsächlich ein Karzinom? Diese Frage lässt sich auf einfache Art beantworten, wenn wir die Vierfelder-Tafel zu Hilfe nehmen. Voraussetzung für die Berechnung ist die Kenntnis der Prävalenz undiagnostizierter Mammakarzinome in der Zielgruppe, die rund 1 pro 150 Frauen beträgt. Wir fragen uns gleichzeitig, wie hoch der positive Vorhersagewert einer Mammographie im Falle eines klinisch festgestellten verdächtigen Mamma-Knotens ist. Hinter einem solchen klinischen Befund steckt etwa in 1 von 5 Fällen ein Karzinom. Die Art der Berechnung und Ergebnisse sind in *Abb. 3* dargestellt.

Es lässt sich erkennen, dass beim Screening unweigerlich recht viele «verdächtige» Individuen herausgefiltert werden, bei denen die gesuchte Krankheit gar nicht vorliegt. Die zunächst vielleicht noch naheliegende Schlussfolgerung, eine krebsverdächtige Mammographie würde kraft der 95%igen Spezifität mit 95% Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom anzeigen, wäre also weit verfehlt. Beim Mammographie-Screening liegt diese Wahrscheinlichkeit bei unter 10%, während die mammographische Abklärung eines klinisch verdächtigen Knotens mit rund 80% Wahrscheinlichkeit eine richtige Karzinom-Diagnose vermittelt.

Beispiel 1: Klinische Situation		Beispiel 2: Screening-Situation																								
Pre-test likelihood von 1 : 5		Pre-test likelihood von 1 : 150																								
⇒ In die Tafel werden (als Beispiel) 100 Kranke und 400 Gesunde eingesetzt.		⇒ In die Tafel werden (als Beispiel) 100 Kranke und 14 900 Gesunde eingesetzt.																								
	Mammakarzinom + -		Mammakarzinom + -																							
Mammo- graphie	<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: none; padding-right: 5px;">+</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">75</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">20</td> <td style="border: none; padding-left: 5px;">95</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding-right: 5px;">-</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">25</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">380</td> <td style="border: none; padding-left: 5px;">405</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none; text-align: center;">100</td> <td style="border: none; text-align: center;">400</td> <td style="border: none; text-align: center;">500</td> </tr> </table>	+	75	20	95	-	25	380	405		100	400	500	<table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: none; padding-right: 5px;">+</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">75</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">745</td> <td style="border: none; padding-left: 5px;">820</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding-right: 5px;">-</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">25</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">14155</td> <td style="border: none; padding-left: 5px;">14180</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none; text-align: center;">100</td> <td style="border: none; text-align: center;">14900</td> <td style="border: none; text-align: center;">15000</td> </tr> </table>	+	75	745	820	-	25	14155	14180		100	14900	15000
+	75	20	95																							
-	25	380	405																							
	100	400	500																							
+	75	745	820																							
-	25	14155	14180																							
	100	14900	15000																							
Spezifität: 95 %		Spezifität: 95 %																								
(380 richtig-negative : 400 gesunde)		{14155 richtig-negative : 14900 gesunde}																								
Positiver Vorhersagewert = 79 % (75 richtig-positive : 95 Test-positive)		Positiver Vorhersagewert = 9 % (75 richtig-positive : 820 Test-positive)																								

Abb. 3: Positiver Vorhersagewert der Mammographie

Bei der Krebsfrüherkennung ist es folglich nicht zu vermeiden, dass eine grosse Zahl Frauen mit einem Krebsverdacht konfrontiert werden, der sich dann als unbegründet herausstellt. Es ist auch unvermeidbar, dass eine gewisse Zahl Frauen eine Krebsdiagnose bekommen, obwohl sie gesund sind (vgl. *overdiagnosis bias*).

Abstrakter Gruppen-Nutzen und konkreter Individual-Nutzen

Fallbericht:

Eine 55jährige Frau ist wegen eines grippalen Infektes in meiner Behandlung. Am Ende der Konsultation fragt sie nach meiner Meinung zur periodischen mammographischen Brustuntersuchung. Gestern sei im Fernsehen etwas darüber berichtet worden, jetzt sei sie etwas beunruhigt und frage sich, ob sie diese Untersuchung auch machen lassen müsse.

Was können wir einer Frau, die über Nutzen und Notwendigkeit der Brustkrebs-Vorsorge mehr erfahren möchte, in aussagekräftigen und möglichst präzisen Begriffen mitteilen? Wir wissen heute aus einer Reihe grosser randomisierter, kontrollierter Studien, welche frei sind von den oben genannten statistischen Artefakten, dass sich durch eine mammographische Vorsorge die Brustkrebssterblichkeit bei Frauen über 50 Jahren um rund 20% senken lässt. Ist diese Information für meine Patientin sinnvoll und ausreichend, weiss sie aus diesen Angaben nun, was sie von der Vorsorge erwarten kann? Wie sieht denn die Sterblichkeitssenkung aus in Form absoluter Risiken bzw. der Risikodifferenz?

=> Die 20%ige Brustkrebsmortalitäts-Reduktion entspricht einem verhinderten Krebstodesfall in fünfzehntausend Frauenjahren (6 pro 100,000 Frauen jährlich oder 1 pro 1000 Frauen in 15 Jahren).

Diese Zahl lässt sich durch einen Vergleich konkretisieren: Der individuelle Verzicht auf 5000 km Autofahren jährlich brächte einer Frau eine rund zehnmal grössere Reduktion des Mortalitäts-Risikos (80 pro 100'000 Autofahrer-Jahre) als die Teilnahme an der Brustkrebsvorsorge. Diese Angabe in Form des absoluten Risikos sagt unserer 55jährigen Patientin viel konkreter und genauer, was ihr die Brustkrebs-Vorsorge bringen könnte.

Das *absolute Risiko* steht im Gegensatz zum *relativen Risiko*. Die Berechnung beider Grössen ist einfach. Die Sterblichkeitssenkung in Form des absoluten Risikos ist die Differenz zwischen den Sterberaten mit oder ohne Vorsorge, das relative Risiko ist der Quotient dieser beiden Raten.

Das relative Risiko ist ein gutes Mass für die Strenge eines statistischen Zusammenhangs und findet deshalb bei der *theoretischen* Beurteilung der möglichen

kausalen oder ätiologischen Rolle eines Faktors Anwendung. Die Verwendung des relativen Risikos für die *praktische* Bestimmung einer Therapie-Notwendigkeit bzw. eines Therapie-Nutzens – obschon in der Literatur üblich – ist hingegen falsch, wie das Beispiel zeigt.

Nutzen und Aufwand/Risiken einer Früherkennung im Vergleich

Eine Berechnung der durchschnittlichen erwünschten und unerwünschten Auswirkungen der Brustkrebs-Früherkennung auf eine Frau führt zu folgenden Ergebnissen (Tab. 1).

Eine krebsverdächtige Mammographie führt nur in einem von rund 250 Fällen zur Verhütung eines Krebs-Todesfalls, 249mal sind gleichzeitig Verängstigung und weitere Abklärungen in Kauf zu nehmen sowie 10 zusätzliche Krebsdiagnosen (unvermeidliche Fehldiagnosen und Karzinome, die sonst lebenslänglich stumm geblieben wären) und rund 30mal eine Verlängerung der Krankheitsphase. Der Einfluss der Brustkrebs-Vorsorge auf die Gesamt-Mortalität ist ungewiss. Die Erhöhung der Rate an klinisch manifesten Karzinomen sowie Verlängerungen der Krankheitsphase könnten zu einigen Suizid-Fällen führen (die Suizidrate ist bei Krebsdiagnosen deutlich erhöht), welche die wenigen verhüteten Krebs-Todesfälle möglicherweise wettmachen. Diese Frage lässt sich nicht schlüssig beantworten.

Meine Patientin hat sich angesichts der äusserst geringen Nutzen-Chance und der gleichzeitigen Risiko-Bilanz gegen eine Teilnahme an der Brustkrebs-Vorsorge entschieden. (Sie meinte noch, das Autofahren möchte sie trotz des Vergleichs nicht aufgeben.)

Nicht jede Frau bzw. Patientin wird sich hier unbedingt gleich entscheiden. Je nach Ausmass einer oft verbreiteten Krebsangst erhofft man sich von einer Mammographie manchmal eine beruhigende Wirkung, insbesondere wenn Vorsorge-Untersuchungen (fälschlich) als Schutz vor Krebs angesehen werden. Der objektive «Beruhigungswert» einer Mammographie kann berechnet werden.

Im zweiten Beispiel in *Abb. 3* beträgt die Sensitivität (in Übereinstimmung mit den grossen Screening-Studien) 75%; d. h. 25% der Karzinome liessen sich nicht durch die Früherkennung erfassen, sondern traten erst im Screening-Intervall auf, weil sie zum Screening-Zeitpunkt für eine mammographische Erkennung noch zu klein waren. Der negative Vorhersagewert ist, wie sich aus *Abb. 2* unschwer erkennen lässt, ein Mass für die Sicherheit, mit welcher eine unverdächtige Früherkennungs-Untersuchung einen Krebs ausschliesst. Dieser negative Vorhersagewert beträgt in der Screening-Situation 99,8% (14155 : 14180). Die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms vor der Untersuchung (pre-

Art des Nutzens oder Aufwandes	Anzahl der Auswirkungen pro 100 000 Frauenjahre
Verhütete Brustkrebs-Todesfälle	ca. 6
Verminderung von fortgeschrittenen Stadien [Stadium II - IV]	ca. 30
Todesfälle an allen Ursachen	?
Krebsfallzunahme	ca. 50
Screening-Mammographien	ca. 40 000
Krebsverdacht nach Screening-Mammographie	ca. 1 500
Krebsverdacht nach Zusatz-Mammographie, Zytologie/Histologie	ca. 600
Frühentdeckung mit Verlängerung der Krankheitsphase	ca. 180
Verängstigung/Befindlichkeitsstörungen	ca. 20 000

Tab. 1: Nutzen, Aufwand und Risiken im Vergleich

test likelihood) beträgt $1 : 150 = 0,7\%$, die Wahrscheinlichkeit der Karzinom-Freiheit entsprechend $99,3\%$. Der Beruhigungswert einer Mammographie beträgt somit lediglich $0,5\%$, d. h. die Krebswahrscheinlichkeit bei einer durchgeführten unauffälligen Mammographie ist nur um $0,5\%$ geringer als bei Verzicht auf eine Screening-Mammographie.

Mit oder ohne Screening-Mammographie ist das Vorliegen eines Karzinoms sehr unwahrscheinlich, mit oder ohne Mammographie aber nicht hundertprozentig auszuschliessen.

Weiterführende Literatur

NYSTRÖM L, RUTQVIST LE et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973 - 978

MILLER AB, BAINES CJ et al. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Canadian Medical Association Journal* 1992; 147: 1459 - 1476

SCHMIDT JG. Natural history of breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 810.

SCHMIDT JG. The epidemiology of mass breast cancer screening: a plea for a valid measure of benefit. *Journal of Clinical Epidemiology* 1990; 43: 215 - 225 u. 235 - 239