

Früherfassung von Brustkrebs

Jean-François Delaloye^{a, b}, Jean-Yves Meuwly^{b, c}, Cyril Ducros^d

^a Département de Gynécologie-Obstétrique et de Génétique

^b Centre du sein, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

^c Service de Radiodiagnostic, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

^d Fondation pour le dépistage du cancer du sein, Lausanne

Quintessenz

- Die Selbstpalpation ist als Methode zur Früherfassung nicht anerkannt.
- Bei Frauen unter 40 ist in der allgemeinen Bevölkerung ohne familiäres Risiko im Prinzip die klinische Brustuntersuchung die einzige sinnvolle Vorsorgeuntersuchung. Bei Frauen über 40 sollte die Palpation der Brüste zu jeder gynäkologischen Kontrolle gehören.
- Trotz gewisser Kontroversen ist die Mammographie die einzige Vorsorgeuntersuchung, durch die sich die Mortalität an Brustkrebs in der Allgemeinbevölkerung mit einem durchschnittlichen Risiko anerkanntermassen senken lässt.
- In Kombination mit Mammographie können mittels Ultraschalluntersuchung zusätzliche Krebsfälle erkannt werden; es gibt jedoch weder randomisierte Studien noch Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, die zeigen würden, dass damit die Mortalität an Brustkrebs abnimmt.
- Es gibt weder randomisierte Studien noch Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, die zeigen würden, dass Vorsorgeuntersuchungen mittels MRI die Brustkrebsmortalität senken. Diese Untersuchung ist lediglich bei jungen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko angebracht.

Einleitung

Ziel des Brustkrebsscreenings ist es, die Krankheit bereits im asymptomatischen Stadium zu erkennen [1]. Dies rechtfertigt sich dadurch, dass sich ein Brustkrebs im Frühstadium wirksamer behandeln lässt als in einem weiter fortgeschrittenen Stadium und dass der Nutzen einer solchen Frühbehandlung höher ist als das Risiko der Vorsorgeuntersuchung selbst [2]. Als Methoden stehen Selbstpalpation, klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren zur Verfügung. Der Nutzen dieses Screenings – für die Gesamtbevölkerung gesehen – misst sich am Einfluss auf die Mortalität des Brustkrebses [3]. Als einzige Methode, durch die sich eine Senkung der Brustkrebsmortalität erreichen lässt, hat sich bisher die Mammographie erwiesen. Dies konnte in zahlreichen randomisierten Studien sowie Metaanalysen bei Frauen über 50 nachgewiesen werden [4]. Trotzdem bleibt die Mammographie umstritten. Ausgelöst wurde diese Kontroverse durch Gøtzsche und Olsen im Jahr 2000, als diese Autoren einen aufsehenerregenden Artikel mit dem Titel «*Is screening for breast cancer with mammography justifiable?*» [5] publizierten. Sie kritisierten die Methoden der kontrollierten Studien und machten geltend, dass Fehler in der Randomisierung (Biases) die Resultate verfälscht hätten, und zogen den Schluss, dass

Die Autoren erklären, dass sie in Zusammenhang mit diesem Artikel keinerlei finanzielle Unterstützung erhalten haben noch sonst irgendein Interessenkonflikt vorliegt.

sich das Brustkrebsscreening mittels Mammographie nicht rechtfertige. In der Folge publizierten schweizerische Wissenschaftler aus den fünf Instituten für Sozial- und Präventivmedizin sowie weiteren Institutionen unseres Landes, wie der Schweizerischen Krebsliga, 2001 eine eingehende Übersicht über dieses Thema [6]. Darin kommen sie zum Schluss, dass es aus wissenschaftlicher Sicht nicht vernünftig erscheint, die Wirksamkeit des Screenings mittels Mammographie in Frage zu stellen. 2002 bestätigte eine Gruppe von 24 vom Centre International de Recherche sur le Cancer ernannten Experten aus 11 Ländern, dass genügend wissenschaftliche Beweise für die Wirksamkeit des Screenings mittels Mammographie bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren vorliegen [7].

Seither wurden weitere Studien veröffentlicht, welche diese Schlussfolgerung bestritten. Die häufigste Kritik gegen ein systematisches Brustkrebsscreening betrifft insbesondere dessen bescheidenen Einfluss auf die Brustkrebssterblichkeit [8] einerseits und häufige Überdiagnose und Überbehandlung von malignen Brusttumoren andererseits [9, 10].

Welche Screeningmethoden?

Selbstpalpation

Die Selbstpalpation ist für die Frauen selbst schwer zu interpretieren. Zwei grosse randomisierte Studien aus Russland und China zeigten, dass damit zwar die Anzahl der Biopsien zunimmt, aber die Mortalität an Brustkrebs nicht sinkt [11, 12]. Auch weitere Studien bestätigen, dass die Selbstpalpation die Mortalität an Brustkrebs nicht senkt, jedoch eine Verdoppelung der Biopsien zumeist wegen benigner Läsionen zur Folge hat [13, 14]. Die Selbstpalpation der Brust ist daher als Methode zur Früherkennung von Brustkrebs nicht anerkannt [15]. Sie ist nun aus den meisten Empfehlungen sogar ganz gestrichen worden [3, 16, 17]. Auch die Schweizerische Krebsliga hat kürzlich beschlossen, sie nicht mehr zu empfehlen, auch wenn in einzelnen Fällen eine Frau davon profitieren mag [18].

Klinische Brustuntersuchung

Bei der Palpation der Brüste durch einen Spezialisten wird eine Sensitivität von 26 bis 59% und eine Spezifität von 57 bis 99% erreicht [19–24]. Die Sensitivität ist bei dichten Brüsten tiefer (Odds Ratio 0,21; [95% CI: 0,10–0,46]) [23] und variiert stark zwischen verschiedenen Untersuchern [25]. Die Untersuchung muss strukturiert und standardisiert sein [1]. Am wichtigsten für den

Erfolg beim Aufspüren von Läsionen ist offenbar die dafür eingesetzte Zeit [19].

Wie weit ein Screening durch klinische Brustuntersuchung allein die Brustkrebsmortalität beeinflusst, ist unklar, denn dazu gibt es keine Studien [17]. Bei Frauen unter 40 Jahren ohne erhöhtes familiäres Risiko ist die klinische Untersuchung im Prinzip die einzige

Die Selbstpalpation der Brust ist als Methode zur Früherfassung von Brustkrebs nicht anerkannt

Bestandteil der gynäkologischen Kontrolluntersuchung sein [17, 26], weil manche palpablen Tumoren in den Röntgenuntersuchungen nicht zur Darstellung kommen [27, 28]. Bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren wurde bei einer Kombination von klinischer Untersuchung und Mammographie eine höhere Sensitivität als bei Mammographie allein nachgewiesen (95 vs. 89%) [24]. Die Schweizerische Krebsliga empfiehlt, die Brüste regelmässig zu kontrollieren [29].

Mammographie

Zahlreiche Länder haben systematische Mammographie-Screening-Programme eingeführt [30, 31]. Diese grossangelegten Public-health-Aktionen richten sich an Frauen zwischen 50 und 69, manchmal auch 74 Jahren. Ausschlusskriterien bilden bestimmte Risikofaktoren sowie positive persönliche oder Familienanamnese. Der Nutzen solcher Programme hängt von der Teilnahme der Zielpopulation, aber auch von der technischen Qualität der Mammographien ab [31, 32].

Sensitivität und Spezifität der Mammographie sind mit 77 bis 95% bzw. 94 bis 97% gut [1]. Die Sensitivität hängt von Faktoren wie Alter sowie Typ und Lokalisation der Läsion ab. Bei jungen Frauen mit höherer Dichte an fibroglandulärem Gewebe ist sie weniger gut [33–35]. Trotzdem ist die Mammographie auch bei jungen Frauen von Nutzen, denn es lassen sich damit sonst nicht feststellbare Mikrokalzifikationen entdecken [36]. Dank digitaler Technologien hat sich die Sensitivität der Mammographie auch bei Frauen unter 40 verbessert [37].

In einer randomisierten Studie [38] konnte klar gezeigt werden, dass die Untersuchung aus zwei Richtungen (kranio-kaudal und schräg, also mit 4 Bildern insgesamt) derjenigen aus lediglich einer Richtung (schräg, 2 Bilder insgesamt) überlegen ist. Es resultierte eine 24%-ige Erhöhung der Detektionsrate an Krebs und eine 19%-ige Erniedrigung der Recall-Rate für Ergänzungsuntersuchungen. Mit Aufnahmen aus zwei Richtungen können kleinere Tumoren erkannt werden [31, 39], speziell bei Frauen mit dichten Brüsten [31, 40]. Mammographien aus zwei Richtungen gehen auch mit einem verringerten Risiko für Intervallkarzinome in den 12 (0,46 [95% CI: 0,23–0,92]) bzw. 24 (0,64 [95% CI: 0,46–0,88]) darauffolgenden Monaten einher [41].

Die Sensitivität der Mammographie wird auch durch eine gute Position der Brüste bei der Aufnahme beeinflusst. Bei optimaler Position beträgt die Sensitivität 84%, bei suboptimaler hingegen nur 66% [42]. Wenn beim

Mammographiescreening Karzinome übersehen werden, kann das auch an einer mangelhaften technischen Ausführung liegen. Auch eine weniger gute Interpretation durch den Radiologen kann daran schuld sein, wenn verdächtige Befunde, Befunde bei schlechter Positionierung oder nur in einer Strahlenrichtung sichtbare Befunde übersehen werden [43]. Im Rahmen organisierter Screening-Programme wurden Studien durchgeführt, die untersuchten und schliesslich bestätigten, dass eine Beurteilung durch zwei unabhängige Radiologen das Risiko falsch negativer Befunde vermindert [44, 45]. Dieses Vorgehen wird nun europaweit empfohlen [46]. In organisierten Programmen lässt sich dank Doppelbeurteilung eine optimale Sensitivität erreichen; die Zahl der entdeckten Karzinome erhöht sich so um 6 bis 8% [47].

In der Schweiz übernehmen die Krankenversicherungen gemäss einer Bundesverordnung über die Leistungen aus der Krankenversicherung aus dem Jahr 1995 [48] bei Frauen ab 50 Jahren alle zwei Jahre die Kosten für eine mammographische Untersuchung, sofern diese im Rahmen eines Programms erfolgt, das in einer Bundesverordnung von 1999 [49] festgelegte Qualitätsnormen garantiert. Auf diese Leistung wird keine Franchise erhoben. Es bestehen derzeit sieben aktive kantonale oder interkantonale Programme, die ältesten (Waadt, Genf und Wallis) bereits seit über 10 Jahren. Ihre Leistungen werden regelmässig gemäss den Anforderungen der schweizerischen Bundesverordnung sowie den europäischen Empfehlungen evaluiert [50].

Die europäischen Richtlinien zum Brustkrebscreening durch Mammographie verlangen, dass den Frauen die Nebenwirkungen dieser Untersuchung auf einfache und verständliche Weise erklärt werden müssen [51]. Diese Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich Zusatzuntersuchungen und die Exposition mit ionisierender Strahlung. Man muss auch darauf hinweisen, dass die Wartezeit bis zum Vorliegen des Untersuchungsbefundes (höchstens 10 Tage, bis auch die zweite, möglicherweise auch noch eine dritte Befundung vorliegen) mit Ängsten verbunden sein kann. Dasselbe gilt natürlich auch in den Fällen, wo Zusatzuntersuchungen vorgenommen werden müssen (etwa 5% der Fälle in organisierten Screening-Programmen).

Zusatzuntersuchungen werden dann nötig, wenn die Aufnahmen die radiologischen Kriterien für einen Verdacht auf ein Karzinom erfüllen (zwischen 1 und 10%) [1], wodurch es manchmal auch zu Biopsien an benignen Läsionen kommen kann. Dies führt bei den betroffenen Frauen zu Angst und Unwohlsein. Zudem erhöht es die Kosten erheblich und bringt das Risiko von Überdiagnose mit sich [17]. Durch Mammographie können auch In-situ-Karzinome entdeckt werden, die sich nie weiterentwickelt

und nie zu Konsequenzen für die Patientinnen geführt hätten [52, 53]. Wiederholte Exposition mit ionisierenden Strahlen erhöht das Risiko der Onkogenese, trotz der sehr niedrigen verwendeten Dosen [31]. Im Alter

In Studien wurde bestätigt, dass eine Beurteilung durch zwei unabhängige Radiologen das Risiko falsch negativer Befunde vermindert

unter 30 sind die Brüste besonders empfindlich gegenüber ionisierenden Strahlen, nach 40 weniger [31, 54].

Sonographie

Studien zur Sonographie der Brust wurden hauptsächlich bei Frauen mit dichten Brüsten durchgeführt, und zwar ausschliesslich nach einer negativen Screening-Mammographie. Kombiniert mit einer Mammographie, verbessert die Sonographie die Feststellung von Brustkrebs um 15 bis 37% [51–57]. Randomisierte Studien, Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, die zeigen würden, dass Screening mittels Sonographie allein in einer allgemeinen Bevölkerung zu einer Reduktion der Brustkrebsmortalität führen würde, gibt es nicht [31].

Das *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN) führte eine Studie in einer Population mit erhöhtem familiärem Risiko durch [58]. Unter dem Namen ACRIN 6666 verglich diese Studie den Wert eines jährlichen Screenings mittels kombinierter Mammographie und Sonographie mit demjenigen eines Screenings mit Mammographie allein. Vorläufige Resultate zeigen, dass die Sensitivität unter Mammographie allein 50% (95% CI: 33,8 bis 66,2), unter kombinierter Mammographie und Sonographie dagegen 77,5% (95% CI: 61,55–89,16) betrug [59].

Magnetresonanz (MRI)

Es gibt weder randomisierte Studien noch Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, die zeigen würden, dass Screening mittels MRI die Mortalität an Brustkrebs senken würde [27]. Die bisher publizierten Studien zur Früherfassung von Brustkrebs mittels MRI betreffen junge Patientinnen mit erhöhtem Risiko: (1.) Trägerinnen einer genetischen Mutation *BRCA*, (2.) Patientinnen, die ein Risiko von $\geq 15\%$ für einen Brustkrebs haben oder (3.) Patientinnen, bei denen eine Thoraxbestrahlung wegen M. Hodgkin durchgeführt worden war [60–64]. Es wurde schon empfohlen, das MRI zur Früherfassung zusätz-

lich zur Mammographie einzusetzen. Damit lässt sich die Sensitivität des Screenings auf 93 bis 100% verbessern; im Vergleich dazu beträgt diese bei Mammographie allein 25 bis 59% und bei Mammographie kombiniert mit Sonographie oder klinischer Untersuchung 49 bis 67% [65].

Ein Screening mittels MRI ist nur bei Frauen angebracht, die bestimmten Risikogruppen angehören. Die Abschätzung des kumulativen Brustkrebsrisikos wird durch den onkologischen Genetiker vorgenommen, der sich dabei auf verschiedene auf epidemiologischen Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien basierende Modelle stützt (Claus, Gail, Tiner-Cuzick, BRCAPRO, Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) [66–71]. Die *American Cancer Society* empfiehlt eine jährliche Vorsorgeuntersuchung mittels MRI ab einem Alter von 30 Jahren bei Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko (≥ 20 bis 25%), insbesondere bei Trägerinnen der Mutation *BRCA1* oder *BRCA2* [72]. Die Daten reichen nicht aus, um eine Krebsvorsorge mittels MRI zu propagieren bei mittelhohem Risiko (15 bis 20%), bei Patientinnen, die ein invasives oder In-situ-Karzinom hinter sich haben oder bei denen eine Biopsie wegen lobulärer Neoplasie oder einer proliferativen Läsion vorgenommen wurde, oder schliesslich bei Patientinnen mit sehr dichten Brüsten [3, 17].

Korrespondanz:

Prof. Jean-François Delaloye
Département de Gynécologie-Obstétrique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne
[jean-francois.delaloye\[at\]chuv.ch](mailto:jean-francois.delaloye[at]chuv.ch)

Literatur

Eine vollständige nummerierte Literaturliste findet sich in der Online-Version dieses Artikels unter www.medicalforum.ch.