

# Stellungnahme zur Wirksamkeit des Mammographie- screenings in der Schweiz

C. Bouchardy<sup>a</sup>, L. Raymond<sup>a</sup>, C. de Wolf<sup>b</sup>, T. Abel<sup>c</sup>, U. Ackermann-Liebrich<sup>d, e</sup>, A. Goldhirsch<sup>f</sup>, F. Gutzwiller<sup>g</sup>, J.-M. Haefliger<sup>h</sup>, F. Levi<sup>i</sup>, G. Nosedà<sup>j</sup>, R. Obrist<sup>k</sup>, F. Paccaud<sup>l</sup>, N. Probst-Hensch<sup>d</sup>, A. Rougemont<sup>a</sup>, R. Stahel<sup>l</sup>, M. Tubiana<sup>m</sup>, W. Weber<sup>h</sup>

- <sup>a</sup> Institut de médecine sociale et préventive, Genf
- <sup>b</sup> Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, Köln, Deutschland
- <sup>c</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern, Bern
- <sup>d</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel, Basel
- <sup>e</sup> Société suisse de santé publique, Bern
- <sup>f</sup> Groupe Suisse de Recherche Clinique contre le Cancer SAKK, Bern
- <sup>g</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich, Zürich
- <sup>h</sup> Ligue Suisse contre le Cancer, Bern
- <sup>i</sup> Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne
- <sup>j</sup> Oncosuisse – Union Suisse contre le Cancer USCC, Bern
- <sup>k</sup> Société Suisse d'Oncologie médicale SGIO, Sion
- <sup>l</sup> Institut Suisse de Recherche Appliquée sur le Cancer SIAK, Bern
- <sup>m</sup> Centre Antoine-Béclère, Faculté de Médecine, Paris, Frankreich

## Zusammenfassung

Im Januar 2000 publizierte «The Lancet» einen von Gøtzsche und Olsen verfassten Artikel [1], der die Wirksamkeit des Mammographiescreenings anzweifelte. Die Schweizerische Krebsliga, zu deren Aufgaben die Ausarbeitung nationaler Krebsbekämpfungsprogramme gehört, beauftragte eine Arbeitsgruppe, eine epidemiologische Analyse dieses Artikels zu erstellen. Aufgrund dieser Analyse und nach erneuter vertiefter Sichtung der Literatur zur Wirksamkeit dieser Vorsorgeuntersuchung nehmen die Verantwortlichen und die Fachexperten der schweizerischen Institute für Sozial- und Präventivmedizin sowie der wichtigsten Organisationen in der Krebsbekämpfung zu den aufgeworfenen Fragen Stellung.

Korrespondenz:  
 Dr. med. Christine Bouchardy  
 Centre médical universitaire  
 Institut de médecine sociale et préventive  
 CH-1211 Genf 4

In den Industrieländern ist Brustkrebs ein vor-dringliches Problem im Gesundheitswesen: Die Wirksamkeit des Mammographiescreenings wurde weltweit nicht nur in zahlreichen randomisierten Studien an insgesamt fast einer halben Million Frauen untersucht, sondern auch in anderen epidemiologischen Studien (Kohorten- oder Fallkontrollstudien). Obschon jede der durchgeführten Studien methodische Mängel aufweist (die ausführlich diskutiert wurden), lässt letztlich die Übereinstimmung der Ergebnisse den Schluss zu, dass das systematische und wiederholte Screening mittels Mammographie die Brustkrebsmortalität bei Frauen ab 50 Jahren deutlich senkt. Diese präventive Intervention entspricht damit den Kriterien der «Evidence-based Medicine».

Alle Länder der Europäischen Union haben angefangen, Pilotprojekte einzuführen (ausgenommen Österreich), wobei auf kostenlosen freien Zugang und auf eine qualitätsgesicherte Untersuchung geachtet wurde. Durch Einhaltung der europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographiescreenings und dank den von den beteiligten Fachpersonen gewonnenen Erfahrungen konnten die negativen Wirkungen des Screenings, vor allem die Rate unnötiger Folgeuntersuchungen wegen falsch positiver Resultate, erheblich reduziert werden.

Obschon die Wirksamkeit des Brustkrebsscreenings bei Frauen über 50 Jahren für die Mehrheit der Fachleute ausser Frage steht, bestreiten einige Opponenten dessen Nutzen und stellen die negativen Wirkungen des Screenings (hauptsächlich die falsch positiven Ergebnisse) und die als prohibitiv beurteilten Kosten in den Vordergrund. Ein von Gøtzsche und Olsen im Januar 2000 publizierter Artikel [1] zweifelt sogar die Wirksamkeit der Mammographie an: Die Autoren kritisierten die methodische Qualität jener randomisierten Studien, auf die sich die wichtigsten Wirksamkeitsbelege des Screenings stützen. Die Argumente und Schlussfolgerungen dieses Artikels wurden unverzüglich von zahlreichen Fachleuten widerlegt. Dennoch hat diese Publikation in der Schweiz die Einführung weiterer kantonaler Programme und eines nationalen Screeningprogramms zusätzlich verzögert.

Nach eingehender Prüfung der von Gøtzsche und Olsen vorgebrachten Argumente drängt sich die Schlussfolgerung auf, dass sie die Wirksamkeit des Mammographiescreenings nicht in Frage stellen können.

Dank Daten aus Finnland, England und den Niederlanden weiss man heute, dass Screeningprogramme die Brustkrebsmortalität tatsächlich und in Übereinstimmung mit den Beobachtungen aus den randomisierten Studien senken können.

Die dringendste Frage in der Schweiz ist deshalb, wie diese Untersuchung in grossem Massstab, sozial gerecht und wirtschaftlich akzeptabel angeboten werden kann. Dabei ist die Entscheidungsfreiheit der Frau zu respektieren, und optimale Qualitätskontrollen und permanente Evaluation der Wirksamkeit müssen gewährleistet sein. Die dafür notwendigen Massnahmen müssen unverzüglich eingeführt werden. Ganz konkret geht es darum, jedes Jahr mehrere hundert Brustkrebstodesfälle zu vermeiden.

## Einführung

Im Januar 2000 publizierte «The Lancet» einen von Gøtzsche und Olsen verfassten Artikel, der die Wirksamkeit des Mammographiescreenings anzweifelte [1].

Diese Publikation hatte keine Auswirkungen in Ländern, wo das Brustkrebscreening in einem öffentlichen Programm angeboten wird, wie in Schweden, Grossbritannien, Finnland, Frankreich und in den Niederlanden. Sie beeinträchtigte auch die Projekte in Norwegen und Irland nicht, Länder, welche die Einführung dieser Präventionsform innerhalb des Gesundheitsdienstes auf nationaler Ebene in Angriff genommen haben. In Deutschland und in der Schweiz (genauer gesagt in der deutschen Schweiz) verstärkte diese Publikation hingegen den Widerstand jener Personenkreise im Gesundheitswesen, die einer bevölkerungsbezogenen Vorgehensweise zur Kontrolle der Wirksamkeit und der Kosten von Massnahmen im Gesundheitswesen wenig positiv gegenüberstehen. In Deutschland wurde der wissenschaftliche Ausschuss des Büros zur Koordination des Mammographiescreenings mit der Erarbeitung einer Stellungnahme zum Artikel von Gøtzsche und Olsen beauftragt [2]. In der Schweiz behindert der Lancet-Artikel die Einführung eines nationalen Screeningprogramms zusätzlich. Die Sanitätsdirektorenkonferenz hat beschlossen, die Einführung weiterer kantonaler Programme nicht zu empfehlen. Aus diesem Grund hat die Schweizerische Krebsliga, in deren Aufgabebereich die Ausarbeitung nationaler Krebsbekämpfungsprogramme liegt, eine epidemiologische Analyse dieses Artikels in Auftrag gegeben.

Auf Grundlage dieser [3] Analyse und der verfügbaren Kenntnisse auf diesem Gebiet nehmen die Verantwortlichen und die Fachexperten der Schweizerischen Institute für Sozial- und Präventivmedizin sowie der für die Krebsbekämpfung zuständigen Organisationen Stellung zu Gunsten des systematischen Mammographiescreenings.

## Brustkrebs in der Schweiz

In den Industrieländern ist Brustkrebs heute ein vorrangiges Gesundheitsproblem. Die Schweiz gehört weltweit zu den Regionen mit besonders hoher Krebshäufigkeit [4]. In den Kantonen mit hoher Inzidenz (besonders Basel, Genf und Waadt) entwickelt sich bei jeder zehnten Frau ein Brusttumor, falls sie das Alter von 80 Jahren erreicht. Damit ist dies in der Schweiz von allen Krebsarten bei Frauen der weitaus häufigste (30% der neuen Fälle), schätzungsweise werden jedes Jahr 4000 neue Fälle diagnostiziert, etwa zwei Drittel davon bei Frauen über 60 Jahre [5]. Trotz therapeutischer Fortschritte ist Brustkrebs in der Schweiz die häufigste Todesursache bei älteren Frauen geblieben. Jedes Jahr sterben etwa 1600 Frauen daran [5].

## Stand des Wissens

Gemäss aktuellem Wissensstand gibt es keine wirksame Primärprävention, und nur durch Mammographie-Reihenuntersuchungen könnten die tödlichen Folgen der Krankheit in der Bevölkerung gesenkt werden [6]. Die Wirksamkeit von Mammographiescreening wurde in verschiedenen Regionen und Ländern an umfangreichen Gruppen von Frauen untersucht und evaluiert. So wurde in prospektiven Studien die Brustkrebsmortalität verglichen zwischen Frauen mit und ohne Einladung zur Teilnahme an regelmässigen Screenings. In retrospektiven Fallkontrollstudien wurde die Teilnehmerrate an Screeninguntersuchungen verglichen zwischen Frauen, die an Brustkrebs starben, und noch lebenden Frauen.

### Randomisierte prospektive Studien

Die auf diesem Gebiet durchgeführten prospektiven Studien sind randomisierte Interventionsstudien, in denen Frauen nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Frauen der Interventionsgruppe wurden systematisch zur Screeningteilnahme eingeladen; in der zweiten Gruppe erfolgte keine Einladung, die Frauen konnten aber selbstverständlich freiwillig am Screening teilnehmen. Genaugenommen wurden somit die Auswirkungen der Einladung zur Teilnahme untersucht, und nicht das Screening als solches. In den letzten 30 Jahren wurden weltweit 8 randomisierte Studien dieser Art mit insgesamt fast 500 000 Frauen durchgeführt [7–18]. Die Ergebnisse dieser Studien wurden ausführlich in mehreren Übersichtsartikeln und Metaanalysen beschrieben [7, 9, 19–25].

Sämtliche Studien mit Ausnahme der kanadischen (siehe insbesondere [26]) zeigen eine Abnahme der Brustkrebsmortalität bei der Gesamtheit der eingeladenen Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren. Diese Senkung ist nur in 2 Studien von 8 statistisch signifikant (HIP, Two-County), aber die meisten Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass eine statistisch signifikante Mortalitätsabnahme in dieser Altersgruppe eintritt. Die quantitativen Schätzungen der Mortalitätsabnahme schwanken leicht von einer Metaanalyse zur andern, je nach Kriterien, die zur Auswahl der Studien verwendet wurden. So wird beispielsweise die Abnahme von Kerlikowske et al. [21] auf 26% geschätzt (95%-Vertrauensintervall [CI 95%]: 17 bis 34%), und von Elwood et al. [23] auf 34%. Werden nur die effektiv teilnehmenden Frauen der Interventionsgruppe berücksichtigt, ist die geschätzte Abnahme der Brustkrebsmortalität deutlich höher und liegt 5 Jahre nach Beginn des Screenings über 40% (Mittelwert: 43%, CI 95%: 23–58%) [27–29]. Dies wird im übrigen auch durch die Fallkontrollstudien bestätigt, in denen die Teilnahme per definitionem 100% beträgt (siehe «Fallkontrollstudien» weiter unten). Bei Frauen unter 50 Jahren ist die Senkung der Mortalität weniger hoch und kann bestenfalls auf 18% (CI 95%: 5–29%) geschätzt werden [21, 22, 30–33].

### *Nicht randomisierte prospektive Studien*

Bei den prospektiven Studien ohne eigentliche Kontrollgruppe wurde die Wirksamkeit des Screenings durch Vergleich mit anderen verfügbaren epidemiologischen Daten gemessen. Sie sind zwar weniger zuverlässig als die auf dem Vergleich zweier Gruppen basierenden Interventionsstudien, zeigen aber gleichfalls eine Senkung der Mortalität um 24% (CI 95%: -46% bis +8%) in der britischen Studie [34] beziehungsweise um 25% (CI 95% nicht angegeben) in der BCDDP-Studie [35].

### *Fallkontrollstudien*

Diese Studien gehen von der Annahme aus, dass, falls Screening Todesfälle verhindert, die an Brustkrebs verstorbenen Frauen in der gleichen Beobachtungsperiode deutlich seltener gescreent worden waren als Frauen, die noch leben. Fallkontrollstudien evaluieren somit die Wirksamkeit der Screeningmammographie als solche und nicht die Wirksamkeit der Einladung zur Teilnahme am Screening. Es überrascht daher nicht, dass diese Studien eine grössere Senkung der Mortalität zeigen als die prospektiven Studien [36–38]. Entsprechend wird die Senkung der Brustkrebsmortalität bei Frauen ab 50 Jahren auf durchschnittlich 55% (CI 95%: -71 bis -30%) geschätzt [21].

### *Übereinstimmung positiver Ergebnisse*

Spezifische methodische Probleme, welche sich durch die unterschiedlichen Typen der vorliegenden Studien ergeben, wurden ausführlich diskutiert [25]. Die randomisierten Interventionsstudien sind zwar dank ihres experimentellen Charakters am verlässlichsten, aber der Wirksamkeitseffekt der Mammographie wird darin wegen der Non-Compliance eines Teils der eingeladenen Frauen und der Spontanteilnahme nicht eingeladener Frauen verwässert («Kontaminations-effekt»). Die Screeningmodalitäten, die Qualität der Mammographiegeräte, die Qualifikation der Radiologen sind auch Elemente, die von einer Studie zur anderen variieren und die Ergebnisse beeinflussen können. Auch die Art der Randomisierung ist zu berücksichtigen. In den Studien HIP, Malmö, Stockholm und Kanada erfolgte die Randomisierung auf individueller Ebene, während die Randomisierung in den Studien Edinburg, Schweden und Two-County in Gruppen (Cluster-Randomisierung) durchgeführt wurde. Die Randomisierung der Two-County-Studie wurde im Detail untersucht und für adäquat befunden [8, 39]; diejenigen von Edinburg und Kanada wurden stärker kritisiert [40–46]. Schliesslich weist auch die Todesfallererfassung von Brustkrebs von Studie zu Studie Unterschiede auf: klinische und pathologische Kriterien in den Studien HIP, Two-County, Malmö, Stockholm und Kanada; Haupt- oder Nebentodesursache gemäss Totenschein von der Edinburgstudie; «blinde» Zuordnung (ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit) bei den Studien HIP, Malmö und Kanada, nicht aber bei der Two-County-Studie. Trotz dieser Unterschiede lässt letztlich die Übereinstimmung der Ergebnisse der prospektiven und der retro-

spektiven Studien mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit den Schluss zu, dass das systematische und wiederholte Mammographiescreening die Brustkrebsmortalität bei Frauen über 50 Jahren deutlich senkt. Die kanadische Studie ist die einzige, die keine Senkung der Brustkrebsmortalität bei den Frauen mit Mammographiescreening fand. Wie erwartet sind auch die jüngsten, kürzlich publizierten Ergebnisse dieser Studie negativ [26]; diese Ergebnisse stellen die aus den übrigen Studien gesamthaft gewonnenen Erkenntnisse jedoch nicht in Frage. In diesem Zusammenhang bekräftigte die American Cancer Society in einer Mitteilung vom 19. September 2000 ihre Position zu Gunsten des Screenings und erinnerte daran, dass diese einzelne – übrigens stark umstrittene – Studie nichts am gewonnenen Wissen ändere (<http://www.cancer.org>). Deshalb kann diese präventive Massnahme mit gutem Recht zu den medizinischen Praktiken gezählt werden, die sich auf eine «Evidence-based Medicine» stützen.

In Finnland, England und in den Niederlanden wurden 1986, 1988 beziehungsweise 1990 nationale Programme unter Einhaltung der europäischen Normen eingeführt. Heute kann eine signifikante Abnahme der Brustkrebsmortalität bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren beobachtet werden, die mit den Erwartungen aus den randomisierten Studien übereinstimmen [47–51]. In Schweden, wo das Screening 1986 eingeführt wurde und seit 1997 das ganze Land abdeckt, wird die Wirksamkeit des Screenings bei Frauen über 50 Jahre evaluiert [52].

### **Aktueller Stand**

Ab 1988 wurde vom Rat der Gesundheitsminister der Europäischen Gemeinschaft auf Empfehlung des Expertenkomitees für Krebs Mammographiescreening für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Grundsatz angenommen [53], und seit 1990 empfehlen alle internationalen Richtlinien auf diesem Gebiet diese Form der Vorsorgeuntersuchung, zumindest ab 50 Jahren (siehe insbesondere [54–56]). In allen Ländern der Europäischen Union mit der Ausnahme von Österreich sind Screeningprogramme auf regionaler oder nationaler Ebene eingeführt worden [57, 58]. In allen europäischen Programmen ist die Screeningmammographie kostenlos. Österreich bietet den Frauen die Screeningmammographie bereits kostenlos an und plant in Anbetracht des Erfolgs der Spontanteilnahme die Einführung eines nationalen Programms [59]. Die im Rahmen der Pilotaktionen der europäischen Union durchgeführten Studien zeigten, dass die Qualität der Ergebnisse von drei Faktoren abhängig ist: Ausbildung und Erfahrung der Radiologen und Pathologen, Einführung eines Qualitätssicherungsprogramms, Nachbeobachtung der Frauen und Ergebnisevaluation (besonders der Prozentsatz der entdeckten Tumoren mit einem Durchmesser kleiner als 10 mm). Wenn diese Vorgaben erfüllt sind, können gute Ergebnisse erzielt werden, unabhängig davon, wie das Screening organisiert ist (in speziellen Einrichtungen oder in den Praxen der zugelassenen Radiologen). Aus diesem Grund unterliegt die

Qualitätssicherung der europäischen Programme strengen Richtlinien, und das Screening ist eine der wenigen ärztlichen Tätigkeiten, die sehr aufmerksam und standardisiert evaluiert werden [60]. Durch Einhaltung der europäischen Richtlinien und dank der von den beteiligten Fachpersonen im Laufe der Jahre gewonnenen Erfahrungen konnten die Nachteile des Screenings erheblich reduziert werden. Wichtigster Nachteil sind die falsch positiven Ergebnisse, die zusätzliche Untersuchungen nach sich ziehen (weitere klinische oder radiologische Untersuchungen, Feinnadelpunktionen und chirurgische Biopsien), aber nur gutartige Befunde ergeben [61, 62]. Nach den neuesten Daten aus den holländischen nationalen Programmen können heute mit dem Screening 4 bis 5 bösartige Brusttumoren pro 1000 Mammographien entdeckt werden, und nur 1,2% der teilnehmenden Frauen wird wiedereinbestellt [48]. Das Verhältnis benigne/maligne chirurgische Biopsien nahm über den gleichen Zeitraum von über 2:1 auf unter 1:4 ab (siehe insbesondere [10–12, 25, 27, 48, 63–65]). In der Mitte 1990 wurden in der Schweiz die negativen Effekte und die verursachten Kosten im Rahmen des Antrags auf Aufnahme der mammographischen Brustkrebsfrüherkennung ins KVG evaluiert [62, 66, 67], aber sie sollten entsprechend neueren Daten aktualisiert werden.

In der Schweiz setzen sich das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Schweizerische Krebsliga (SKL) für die Förderung dieser Untersuchung bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ein, und zwar unter Rahmenbedingungen, welche die Qualität der Untersuchung und deren Evaluation gewährleisten [68, 69]. Auch die verschiedenen betroffenen Spezialisten sind sich der Notwendigkeit bewusst geworden, Qualitätssicherungsmassnahmen auf allen Stufen der Vorsorge und der Behandlung einzuführen und die unternommenen Schritte zu evaluieren; sie gaben zu diesem Zweck im Rahmen von Konsensuskonferenzen Empfehlungen heraus [69]. In der Schweiz nimmt die Häufigkeit des Mammographiescreenings gleich wie anderswo in Europa tendenziell zu, aber leider ist diese spontane Zunahme nicht immer gekoppelt mit einer wirksamen Qualitätssicherung und häufig mit einer bedeutenden Rate falsch positiver Ergebnisse verbunden. Die Beteiligung an dieser Untersuchung kann aus den *Schweizerischen Gesundheitsbefragungen* abgeschätzt werden, die 1992–93 und 1997 vom Bundesamt für Statistik bei einer Stichprobe von etwa 8000 erwachsenen Frauen durchgeführt wurden [70, 71]. Diese Spontanteilnahme ist in der französischen und italienischen Schweiz viel grösser als in der deutschen Schweiz [70]. Neben dem opportunistischen Screening gibt es in der Schweiz drei regionale Screeningprogramme, und zwar in den Kantonen Waadt, Wallis und Genf. Zudem wurde eine schweizerische Stiftung zur Früherkennung von Krebs gegründet, mit dem prioritären Ziel, ein nationales Mammographiescreeningprogramm einzuführen. In der Schweiz sind die Kosten für eine Screening-Mammographie ab 1. Januar 2001 von den Krankenkassen unter gleichzeitiger Befreiung von der

Franchise rückvergütet, sofern die Mammographie im Rahmen eines kantonalen oder nationalen Programmes durchgeführt wird, welches den festgelegten Qualitätskriterien entspricht. Um eine vollständige Kostenbefreiung der Untersuchung zu erreichen, muss angestrebt werden, dass die Untersuchung auch vom 10%-Selbstbehalt für ambulante Untersuchungen befreit wird.

#### Artikel von Gøtzsche und Olsen

Obschon die Wirksamkeit eines gut durchgeführten Mammographiescreenings von der überwiegenden Mehrheit der Spezialisten auf dem Gebiet, zumindest für Frauen über 50 Jahre, nicht mehr bestritten wird, wird sie von einigen Opponenten immer noch abgelehnt [26, 72–76]. Diese stellen vor allem die mit dieser Präventionsform verbundenen negativen Wirkungen des Screenings in den Vordergrund, insbesondere die falsch positiven Resultate und die Kosten. Die daraus erwachsene Polemik ist um so bedeutungsvoller, als Artikel, welche die Mammographie in Frage stellen, meist in auflagestarken wissenschaftlichen Zeitschriften erscheinen.

Ein von Gøtzsche und Olsen im «Lancet» vom 8. Januar 2000 publizierter Artikel zweifelt die Wirksamkeit der Mammographie an sich an [1]. Die beiden dänischen Autoren, Direktor und Co-Direktor eines Cochrane-Zentrums, stellten die methodische Qualität der publizierten randomisierten, prospektiven Studien sowie der Metaanalyse der schwedischen Studien in Frage und unterzogen sie einer eigenen Analyse. Sie kommen zum Schluss, dass die Ergebnisse der genannten Studien nicht gültig seien, hauptsächlich wegen einer nicht «optimalen» Randomisierung der Frauen. Sie folgern daraus, dass das Brustkrebscreening mittels Mammographie unwirksam und deshalb nicht gerechtfertigt ist.

Zahlreiche Aspekte des Artikels von Gøtzsche und Olsen wurden sofort von zahlreichen Fachleuten angefochten, besonders von denjenigen, die seit langem an der Organisation und Evaluation von Screenings beteiligt sind [77–86]. Schon das gleichzeitig mit dem Artikel erschienene Editorial von de Koning war sehr kritisch gehalten. Der Lancet entschied in der Folge leider, die Diskussion abzubrechen.

Die schweizerische Krebsliga beauftragte eine fachkundige Epidemiologengruppe, eine detaillierte Analyse des Artikels von Gøtzsche und Olsen durchzuführen [3]. Nach eingehender Prüfung der von Gøtzsche und Olsen vorgebrachten Argumente kam diese Gruppe zur Schlussfolgerung, dass man die Wirksamkeit des Mammographiescreenings nicht in Frage stellen könnte. Die von Gøtzsche und Olsen vorgenommene statistische Auswertung genügt den für einen solchen Artikel verlangten methodischen Anforderungen nicht, ihr Ansatz ist zu einschränkend, um die seit Jahrzehnten gesammelte Erfahrung, das heisst die Ergebnisse zahlreicher, weltweit durchgeführter Forschungsarbeiten in Frage zu stellen sowie die Schlussfolgerungen zahlreicher Komitees

mit den international bedeutendsten Experten auf dem Gebiet, welche die vorliegenden Resultate bereits genau geprüft haben. Eine solche Publikation erschüttert mit der von ihr ausgelösten Publizität in den Medien das Vertrauen der Bevölkerung in die medizinischen Institutionen, in das Gesundheitswesen und in die Forschung. Aus dem Zusammenhang gerissen, liefert sie den Frauen letztlich eine verzerrte Information, die sie daran hindert, eine «informierte» Entscheidung über die Anwendung oder Nichtanwendung dieser Vorbeugungsmethode zu treffen [62, 87, 88]. Daneben verstärken die Fehlschlüsse des Artikels von Gøtzsche und Olsen die Zweifel gewisser Fachleute, die nicht die Zeit hatten, sich eine fundierte Meinung zu bilden.

### Schlussfolgerungen

Aus wissenschaftlicher Sicht ist es ungerechtfertigt, unter Bezugnahme auf den Artikel von Gøtzsche und Olsen die Wirksamkeit des Mammographiescreenings in Frage zu stellen. Ihre statistische Auswertung genügt den Anforderungen nicht, die man zu Recht von Studien erwarten darf, die eine Massnahme von solch praktischer Tragweite evaluieren. Dieser Artikel stellt keinesfalls die seit Jahrzehnten gesammelten Erkenntnisse in Frage, besonders nicht diejenigen aus Fallkontrollstudien und randomisierten, prospektiven Studien, deren Gültigkeit unbestritten bleibt [89, 90]. Sie wird von den internationalen Experten auf dem Gebiet der Brustkrebsvorsorge und durch eine schweizerische Expertengruppe, welche den Auftrag hatte, die wissenschaftliche Qualität zu untersuchen [3], stark kritisiert und ist einer Randdebatte von Screeninggegnern auf der Suche nach Publizität zuzuordnen.

Unter dem Gesichtspunkt von Public Health kann nur die Abnahme der Brustkrebsmortalität in den Ländern, die über ein qualitativ gutes Screening verfügen, den einwandfreien Beweis für den Nutzen der frühzeitigen Diagnose und der damit verbundenen verbesserten Therapiemöglichkeiten liefern. Die gemeinsame und konsequente Anwendung qualitätsgeprüfter Präventionsprogramme auf Bevölkerungsebene und ebensolche breit abgesicherte Therapieansätze erlauben es heute, die Brustkrebsmortalität effizient zu senken [91]. Die Wirksamkeit von Screeningprogrammen muss nicht mehr bewiesen werden. Es darf als gesichert gelten, dass eine signifikante Abnahme der Brustkrebsmortalität bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren durch Screening erzielt werden kann, wie dies aus randomisierten Studien zu erwarten war [47–51].

In der Schweiz geht es in erster Linie darum zu entscheiden, wie die mammographische Früherkennungsuntersuchung allen Gesellschaftsschichten zugänglich gemacht werden kann, und darum, die Untersuchung kostenlos zu gestalten, indem sie vom Selbstbehalt befreit wird. Zudem ist wichtig, dass den für eine Screeningmammographie eingeladenen Frauen ein freier Entscheid ermöglicht wird, und dass

dieser respektiert wird. Dies kann durch eine klare und ehrliche Aufklärung in bezug auf Nutzen und Risiken der Mammographie erreicht werden. Es muss eine optimale Qualitätssicherung gewährleistet sein, und die involvierten Fachpersonen müssen ihre kontinuierliche Weiterbildung unter Einbezug der technologischen Fortschritte (z.B. digitale Mammographie) sicherstellen. Die Prozesse und Ergebnisse müssen systematisch evaluiert werden. Die Zeit drängt. Die zuständigen Gesundheitsbehörden und die ausgewählten Experten müssen dringend zusammenkommen, um die Position der Schweiz auf diesem Gebiet klar zu definieren und die einzuschlagende Strategie eindeutig festzulegen.

Schliesslich und vor allem muss aber daran erinnert werden, wieviel auf dem Spiel steht. Mit der optimistischen, aber nicht unrealistischen Hypothese, dass die Beteiligung der 50- bis 70jährigen Frauen in der Grössenordnung von 60% liegt, könnten in der Schweiz, mit hoher Wahrscheinlichkeit, jedes Jahr mehrere hundert Todesfälle durch Brustkrebs vermieden werden.

### Literatur

- 1 Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
- 2 Abholz HH, Andersson I, Bjurström N, Böcker W, Codd M, Dronkers D, et al. Statement of the Scientific Committee of the German Mammography Screening Coordinating Office on the effectiveness of mammography screening. An evaluation of the reports of Gøtzsche and Olsen, and Sjönell and Stähle. Köln: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland; 2000.
- 3 Bouchardy C, Raymond L, Levi F, Probst-Hensch N, Tubiana M, de Wolf C. L'efficacité du dépistage mammographique est-elle vraiment contestable? Une revue critique de l'article de Gøtzsche et Olsen. *Bull Med Suisses* 2001;81(13):648-54.
- 4 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. IARC Scientific Publications N° 143*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
- 5 Levi F, Raymond L, Schüler G, Fisch T, Bouchardy C, Allemann J, Joris F, Torhorst J. *Cancer en Suisse. Faits et commentaires*. Berne: Ligue Suisse contre le Cancer; 1998.
- 6 Henderson BE, Pike MC, Bernstein L, Ross RK. *Breast Cancer*. In: Schottenfeld D, Fraumeni, Jr JF (eds.). *Cancer epidemiology and prevention*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1022-39.
- 7 Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(20):1644-56.
- 8 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341(8851):973-8.
- 9 Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A. On behalf of the evaluation committee. Consensus statement: report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Committee. *Breast* 1993;2:209-16.
- 10 Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast screening study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147(10):1459-76.
- 11 Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147(10):1477-88.

- 12 Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grøntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992;30:187-210.
- 13 Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening: preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18(1):49-56.
- 14 Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335(8684):241-6.
- 15 Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two-county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:107-14.
- 16 Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Br Med J* 1988;297(6654):943-8.
- 17 Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Periodic screening for breast cancer. The health insurance plan project and its sequelae, 1963-1986. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1988.
- 18 Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39(suppl 6):2772-82.
- 19 Bouchardy C, Raymond L. Les enjeux du dépistage du cancer du sein par la mammographie, en Suisse. *Bull Suisse Cancer* 1996;4:152-6.
- 20 Rey P, Pagani-Santoro O. Le dépistage mammographique du cancer du sein. *Bull Suisse Cancer* 1996;4:157-60.
- 21 Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(2):149-54.
- 22 Eckhardt S, Badellino F, Murphy GP. UICC meeting on breast-cancer screening in pre-menopausal women in developed countries. *Int J Cancer* 1994;56:1-5.
- 23 Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials (Serial on line)* 1993;2: doc. no 32.
- 24 Morrison AS. Screening for cancer of the breast. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):244-55.
- 25 Hurley SF, Kaldor JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992; 14:101-30.
- 26 Miller AB, To T, Cornelio J, Baines CJ, Wall C. Canadian national breast screening study: 2. 13-years results of a randomized trial in women age 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1490-9.
- 27 Day NE. Screening for breast cancer. *Br Med Bull* 1991;47(2): 400-15.
- 28 Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec. Dépistage du cancer du sein au Québec: estimations des coûts et des effets sur la santé. Rapport soumis au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Québec: Bibliothèque Nationale; 1990.
- 29 Van der Maas PJ, de Koning HJ, Van Ineveld BM, Van Oortmarssen GJ, Habbema JD, Lubbe KT, et al. The cost-effectiveness of breast cancer screening. *Int J Cancer* 1989; 43:1055-60.
- 30 Reith-Chatton J, Raymond L, Bouchardy C. Le dépistage systématique du cancer du sein avant 50 ans: une question encore en suspens. *Bull Suisse Cancer* 1998;3:155-8.
- 31 Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:87-92.
- 32 National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1015-26.
- 33 Report of the Organizing Committee and Collaborators. Falun Meeting, Falun, Sweden (March 1996). Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. *Int J Cancer* 1996;68:693-9.
- 34 Moss SM, Summerley ME, Thomas BT, Ellman R, Chamberlain JOP. A case control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:362-4.
- 35 Morrison AS, Brisson J, Khalid N. Breast cancer incidence and mortality in breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(19):1540-7.
- 36 Collette HJA, de Waard F, Collette C, Day NE. Further evidence of benefits of a (non randomized) breast screening programme: the DOM project. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:382-6.
- 37 Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, Ciatto S, Crocetti E, Paci E. Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case control study in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:241-8.
- 38 Verbeek ALM, Hendricks JHCL, Holland R, Mravunak M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: age specific effects in Nijmegen project, 1975-82. *Lancet* 1985;1:865-6.
- 39 Duffy SW, South MC, Day NE. Cluster randomization in large public health trials: the importance of antecedent data. *Stat Med* 1992;11(3):307-16.
- 40 Kopans DB. Canadian National Breast Screening Study. *Lancet* 1997;350(9080): 810.
- 41 Tarone RE. The excess of patients with advanced breast cancer in young women screened with mammography in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1995; 75(4):997-1003.
- 42 Baines CJ. A different view on what is known about breast screening and the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1994;74(4):1207-11.
- 43 Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Statistical power in breast cancer screening trials and mortality reduction among women 40-49 years of age with particular emphasis on the National Breast Screening Study of Canada. *Cancer* 1994; 74(4):1196-203.
- 44 Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Mammography screening for breast cancer. Reply to the commentaries. *Cancer* 1994; 74(4):1212-6.
- 45 Day NE, Duffy SW. Breast screening in women under 50. (Letter). *Lancet* 1991;338:113-4.
- 46 Alexander F, Roberts MM, Lutz W, Hepburn W. Randomisation by cluster and the problem of social class bias. *J Epidemiol Community Health* 1989;43(1):29-36.
- 47 Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb J. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *Br Med J* 2000;321:665-9.
- 48 LETB (Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar borstkanker): Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Broeders MJM, Baan CA, Verbeek ALM, et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (VIII) Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2000.
- 49 Nyström L. How effective is screening for breast cancer? Reductions in mortality should not be the only marker for success. *Br Med J*, 2000;321:647-8.
- 50 Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *Br Med J* 1997; 314:864-7.
- 51 Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *Br Med J* 1995;311:1391-5.
- 52 Jonsson H, Törnberg S, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden. Evaluation of effects from screening in age group 40-49 years on the breast cancer mortality. *Acta Oncol* 2000;39(5):617-23.

- 53 Tubiana M. The European action against cancer. *Cancer Detect Prev* 1993;17(4-5):521-8.
- 54 Boyle P, Veronesi U, Tubiana M, Alexander FE, da Silva F, Denis LJ, et al. European School of Oncology advisory report to the European Commission for the «Europe against cancer programme». *European code against cancer. Eur J Cancer* 1995;31A,9:1395-405.
- 55 National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines. Geneva: World Health Organization; 1995.
- 56 Hayward RS, Steinberg EP, Ford DE, Roizen MF, Roach KW. Preventive care guidelines: 1991. American College of Physicians. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 1991;114:758-83.
- 57 Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473-8.
- 58 Pas L, Robra BP. Overview of European screening programmes. In: Gad A, Rosselli Del Turco M (eds.). *Breast cancer screening in Europe. European School of Oncology Monographs. Veronesi U (series ed.). Berlin: Springer-Verlag; 1993. p. 7-13.*
- 59 Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T. Prevalence of self-reported screening mammography and impact on breast cancer mortality in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110(13-14):485-90.
- 60 De Wolf CJM, Perry NM (eds.). *European guidelines for quality assurance in mammography screening. 2<sup>nd</sup> ed. Luxembourg: European Commission; 1996.*
- 61 Tubiana M. Benefits and limitations of mass screening. The natural history of breast cancer. *Bull Acad Natl Med* 1998;182(8):1593-610.
- 62 Bouchardy C, Raymond L. Avantages et inconvénients du dépistage du cancer du sein par la mammographie. *Med Hyg* 1994;52:2381-5.
- 63 Lyng E. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991–March 1997. *Mammography Screening Evaluation Group. APMIS Suppl* 1998;83:1-44.
- 64 Renaud R, Schaffer P, Gairard B, et coll. Principes et premiers résultats de la campagne européenne de dépistage du cancer du sein dans le Bas-Rhin. *Bull Acad Natl Med* 1991;175(1): 129-47.
- 65 Peeters PHM, Verbeek ALM, Hendriks JHL, Van Bon MJH. Screening for breast cancer in Nijmegen. Report of 6 screening rounds, 1975–1989. *Int J Cancer* 1989;43:226-30.
- 66 Bouchardy C. Requête pour l'adjonction de la mammographie de dépistage aux prestations de prévention à charge de l'assurance-maladie de base. Genève: 1-72; 1997.
- 67 Bouchardy C, Raymond R. Programme de dépistage du cancer du sein à Genève: estimation des coûts et des effets sur la santé. In: [69]. p. 207-27.
- 68 Bouchardy C, Gutzwiller F, Goldhirsch A, Ackerman-Liebrich U, Paccard F, Haller U, et al. Prevention and early detection. In: Rajower I, Sasco AJ, Kleihues P (eds.). *Breast Cancer. Basic Facts and Need for Action. National Cancer Control Program. Berne: Office Fédéral de Santé Publique, Ligue Suisse contre le Cancer; 1996. p. 11-14.*
- 69 Haefliger JM, Weber W (eds.). *Dépistage du cancer du sein. Berne: Ligue Suisse contre le Cancer; 1995.*
- 70 Wanner P, Raymond L, Bouchardy C. Mammography screening and breast self-examination in Switzerland. *Ann Oncol* 2001;(accepté pour publication).
- 71 Raymond L, Bouchardy C, Wanner P. Taux de participation à la mammographie de dépistage, d'après l'enquête suisse de santé 1992–1993. In: [69]. p. 73-93.
- 72 Wright CJ, Barber C. Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet* 1995; 346:29-32.
- 73 Rodgers A. The UK breast cancer screening programme: an expensive mistake. *J Public Health Med* 1990;12:197-204.
- 74 Schmidt JG. The epidemiology of mass breast cancer screening – a plea for a valid measure of benefit. *J Clin Epidemiol* 1990;43:215-24.
- 75 Roberts MM. Breast screening: time for a rethink? *Br Med J* 1989;229:1153-5.
- 76 Skrabanek P. False premises and false promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985;2:216-20.
- 77 Cates C, Senn S. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:750.
- 78 De Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;355:80-1.
- 79 De Landtsheer JP, Delaloye JF, Hessler C, De Grandi P, Paccard F, Levi F. Dépistage organisé du cancer du sein. L'expérience vaudoise. *Rev Med Suisse Romande* 2000; 120:501-10.
- 80 Duffy SW, Tabàr L. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:747-8.
- 81 Hayes C, Fitzpatrick P, Daly L, Buttner J. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:749.
- 82 Law M, Hackshaw A, Wald N. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:750.
- 83 Moss S, Blanks R, Quinn MJ. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:748.
- 84 Nyström L. Screening mammography re-evaluated (letter). *Lancet* 2000;355:748-9.
- 85 Palmieri C, Fishpool S. Breast cancer screening. *Br Med J* 2000;321:567-8.
- 86 Wald N. Populist instead of professional. *J Med Screen* 2000;7:1.
- 87 Bouchardy C, Archinard M, della Valle ML, Frochoux M, Gaillard S, Jost D, et al. Le dépistage du cancer du sein par la mammographie. Le point de vues des femmes. In: [69]. p. 189-206.
- 88 Bouvier P, Doucet H, Jeanneret O, Raymond L, Strasser T. Aspects éthiques du dépistage: réflexions à partir de l'exemple du cancer du sein. *Cah Med Soc* 1994;38:3-118.
- 89 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
- 90 Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2):81-91.
- 91 Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000;355(9217):1822.

La version française a paru dans le no 12/2001

Siehe auch Editorial in Nr. 12/2001