



Bundesamt
für Strahlenschutz

Bericht

**Brustkrebsfrüherkennung mittels
Röntgenmammographie
bei Frauen ab 70 Jahren**

**Wissenschaftliche Bewertung
des Bundesamtes für Strahlenschutz
gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz**

BfS-44/22

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: ePost@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

urn:nbn:de:0221-2022102634826

Oktober/2022

Der vorliegende wissenschaftliche Bericht des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) zur Früherkennung von Brustkrebs mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren wurde gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) in Verbindung mit der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung) erarbeitet. Dabei wurde das BfS gemäß StrlSchGVwV-Früherkennung Nr. 4 von einer interdisziplinär besetzten Gruppe von Sachverständigen beraten, die ihre Beratungstätigkeit weisungsfrei ausüben und die Regeln eines wissenschaftlichen Diskurses wahren. Die Sachverständigengruppe hat unter dem Vorsitz des BfS dreimal getagt, alle relevanten Aspekte diskutiert und den Empfehlungen des BfS im Konsens zugestimmt. Abschließend wurden die im Rahmen eines Konsultationsverfahrens übermittelten Stellungnahmen einschlägiger Fachkreise geprüft und soweit möglich berücksichtigt.

Die Mitglieder dieser Sachverständigengruppe waren (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Stefan Delorme	Deutsches Krebsforschungszentrum
Prof. Dr. Nadia Harbeck	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Sylvia H. Heywang-Köbrunner	Referenzzentrum Mammographie München
Dr. Vanessa Kääh-Sanyal	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
Dr. Norbert Loskamp	Verband der privaten Krankenversicherung e.V.
Prof. Dr. Stefan Sauerland	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dipl.-Ing. Stephan Schopphoven	Referenzzentrum Mammographie SüdWest
Prof. Dr. Evelyn Wenkel	Universitätsklinikum Erlangen
Prof. Dr. Hajo Zeeb	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS
	Der Gemeinsame Bundesausschuss war durch ein Mitglied der Geschäftsstelle vertreten.

Seitens des Bundesamtes für Strahlenschutz waren folgende Personen an der Erstellung des Berichts beteiligt (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Gunnar Brix	Abteilung „Medizinischer und beruflicher Strahlenschutz“
Dr. Augusto Giussani	
Dr. Theresa Hunger	
Dr. Erik Mille	
Dr. Elke Nekolla	
Dr. Helmut Schlattl	
Dr. Eva Wanka-Pail	
Dr. Stella Winter	

Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) war durch Herrn Oliver Piel bei den gemeinsamen Sitzungen von BfS und Sachverständigengruppe vertreten.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	7
Abstract	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Hintergrund zur Erkrankung.....	9
1.2 Hintergrund zur Röntgenmammographie.....	9
1.3 Mammographie in der Früherkennung.....	10
2 Nutzen-Risiko-Bewertung anhand von RCT	10
2.1 Forschungsfrage und Herangehensweise	10
2.2 Systematische Literaturübersicht.....	11
2.2.1 Methoden.....	11
2.2.1.1 Literaturrecherche	11
2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion	12
2.2.1.4 Informationssynthese	13
2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche	13
2.2.2.1 Literaturselektion	13
2.2.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	14
2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien	16
2.2.2.4 Ergebnisse der Suche in Studienregistern.....	17
2.2.3 Ergebnisse zu Endpunkten	17
2.2.3.1 Mortalität	17
2.2.3.2 Morbidität	18
2.2.3.3 Lebensqualität.....	19
2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential.....	19
2.2.4 Diskussion.....	20

3	Zusätzliche Evidenz aus nicht-RCT	21
3.1	Mammographie-Screening-Programm in den Niederlanden	21
3.2	Mammographie-Screening-Programm in Deutschland.....	22
3.3	Mammographie-Screening-Programm in den USA.....	23
3.4	Diskussion.....	24
4	Strahlenrisiko und Nutzen-Risiko-Verhältnis	25
4.1	Hintergrund	25
4.1.1	Basis-Risikomodelle.....	25
4.1.2	Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten	26
4.1.3	Risikomodelle für Brustkrebs	27
4.2	Verwendeter Ansatz zur Abschätzung des zusätzlichen Lebenszeitrisikos für Brustkrebs	28
4.3	Verwendete Ansätze zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnis.....	29
4.4	Ergebnisse.....	29
4.5	Diskussion.....	32
5	Bedingungen und Anforderungen an die Brustkrebsfrüherkennung	33
6	Zusammenfassende Bewertung	33
Anhang	35	
A.1	Recherchesyntax	35
A.2	In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen	36
A.3	Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht ausgeschlossene Volltexte mit Begründung ..	36
	Abkürzungsverzeichnis	41
	Abbildungsverzeichnis.....	43
	Tabellenverzeichnis.....	44
	Literaturverzeichnis	45

BRUSTKREBSFRÜHERKENNUNG MITTELS RÖNTGENMAMMOGRAPHIE BEI FRAUEN AB 70 JAHREN

Kurzfassung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland. Fortgeschrittene Mammakarzinome werden oft als Knoten oder Verhärtungen in der Brust wahrgenommen, gerade im Frühstadium machen sie sich jedoch klinisch oft nicht bemerkbar. Die Prognose für Mammakarzinome in den Stadien I und II ist deutlich günstiger als in späteren Stadien, so dass der Früherkennung eine wichtige Rolle zukommt. In Deutschland wurde daher bundesweit ein organisiertes Mammographie-Screening-Programm (MSP) für 50- bis 69-jährige Frauen eingeführt. Grundlage dafür waren Studien aus den späten 1970er Jahren, in denen gezeigt wurde, dass ein MSP die Brustkrebssterblichkeit in dieser Altersgruppe um etwa 20-30 % reduzieren konnte. Im vorliegenden Bericht soll nun bewertet werden, welchen Nutzen und welche Risiken die Fortführung des MSP bei Frauen über 70 Jahren in Deutschland hätte.

Für diese Nutzen-Risiko-Bewertung der Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren wurden in einer systematischen Literaturübersicht zwei randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) aus Schweden identifiziert. Die Malmö I-Studie und die Two-County-Studie wurden 1976 bzw. 1977 initiiert und luden Frauen zu zwei bzw. sieben Mammographieuntersuchungen im Abstand von 18-33 Monaten ein. Zusammengenommen umfassten die beiden Studien 18.233 Frauen im Alter von 70 Jahren und älter, davon 10.635 in der Screening-Gruppe und 7.598 in der Kontrollgruppe. Die Metaanalyse der Brustkrebstodesfälle ergab eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 23 % (risk ratio=0,77; 95%-Konfidenzintervall: 0,54-1,09). In den wenigen verfügbaren Daten unterscheidet sich die Brustkrebsinzidenz zwischen Screening- und Kontrollgruppe nur bezüglich Tumoren im Stadium I statistisch signifikant, nicht aber für die fortgeschrittenen Tumorstadien. Zu Effekten des Screenings auf die Lebensqualität und mögliche Schäden durch invasive Abklärungsmaßnahmen oder Überdiagnose wird keine Aussage gemacht. Es ist aber anzunehmen, dass vor allem unter den im Frühstadium diagnostizierten Tumoren in der Screening-Gruppe einige klinisch nie in Erscheinung getreten wären und daher als Überdiagnose zu werten sind. Das Risiko für eine Überdiagnose kann auf ca. 17 % aller diagnostizierten Tumoren geschätzt werden. Insgesamt ist bei der Bewertung der Ergebnisse der RCT der technische Fortschritt und der gesellschaftliche Wandel seit den 1970er Jahren, insbesondere die gestiegene Lebenserwartung, zu berücksichtigen.

Ergänzend zu den beiden RCT wurden Daten aus dem niederländischen MSP herangezogen, welches Frauen bis 74 Jahre umfasst, sowie Erkenntnisse über die älteren Kohorten im deutschen MSP. Beide etablierten Programme stützen die Ergebnisse der RCT, dass auch ältere Frauen von der Früherkennung profitieren können.

Das strahlenbedingte Krebsrisiko nimmt mit zunehmendem Alter bei Exposition ab und spielt für Screening-Untersuchungen ab 70 Jahren praktisch keine Rolle. Die minimal erforderliche Reduktion der Brustkrebsmortalität, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erhalten, liegt für ein Screening bis 75 Jahre unterhalb von vier Prozent.

Frauen, welche eine Fortführung der Früherkennungsmammographie wünschen, sollte diese Möglichkeit im qualitätsgesicherten MSP angeboten werden, auch, um einem opportunistischen Screening in der genannten Altersgruppe vorzubeugen.

Aufgrund der – wenn auch schwachen – Hinweise auf einen Nutzen und unter Berücksichtigung des geringen Strahlenrisikos erscheint aus Sicht des Strahlenschutzes eine Fortführung des Mammographie-Screenings bis zum Alter von 75 Jahren im Rahmen des bereits etablierten, organisierten und qualitätsgesicherten MSP gerechtfertigt. Für Frauen über 75 Jahre finden sich keine validen Studiendaten für eine Fortsetzung des Mammographie-Screenings.

BREAST CANCER SCREENING BY X-RAY MAMMOGRAPHY IN WOMEN AGED 70 AND OVER

Abstract

Breast cancer is the most common cancer and also the most common cause of cancer death in women in Germany. Advanced breast cancer is often perceived as a lump or hardening in the breast, but early stages in particular are often clinically occult. The prognosis for breast cancer in stages I and II is significantly better than in later stages, thus early detection plays an important role. In Germany, an organized nationwide mammography screening program (MSP) for 50 to 69-year-old women has therefore been established. This was based on studies from the late 1970s, which showed that an MSP could reduce breast cancer mortality in this age group by around 20-30 %. In the present report, the aim is to assess the benefits and risks of continuing the MSP for women older than 70 years in Germany.

For this risk-benefit assessment of breast cancer screening using X-ray mammography in women aged 70 and over, two randomized controlled trials (RCT) from Sweden were identified in a systematic review of the literature. The Malmö I study and the Two County study were initiated in 1976 and 1977, respectively, and invited women to two and seven mammography examinations at 18-33 months intervals, respectively. Taken together, the two studies included 18,233 women aged 70 years and older, 10,635 in the screening group and 7,598 in the control group. The meta-analysis of breast cancer deaths revealed a statistically non-significant reduction in breast cancer mortality by 23 % (risk ratio=0.77; 95% confidence interval: 0.54-1.09). In the few data available, the breast cancer incidence between the screening and control groups differs statistically significantly only for stage I tumours, but not for advanced tumour stages. No statement is made on the effects of screening on the quality of life and possible harm from invasive diagnostic measures and overdiagnosis. However, it can be assumed that some of the tumours detected at early stages in particular in the screening group would never become clinically apparent and should therefore be regarded as overdiagnosis. The risk of overdiagnosis can be estimated at about 17 % of all diagnosed tumours. Overall, the technical progress and social changes since the 1970s, particularly the increased life expectancy, must be considered when evaluating the results of the RCT.

In addition to the two RCT, data from the Dutch MSP, which includes women up to the age of 74, and information about the older cohorts in the German MSP were used. Both established programs support the results of the RCT that older women can also benefit from screening.

The radiation-related cancer risk decreases with increasing age and is practically irrelevant for screening examinations after the age of 70. For this age group, the minimum required reduction in breast cancer mortality to obtain a risk/benefit ratio of 10 is less than four percent when women are screened until 75 years.

Women who wish to continue screening mammography should be offered this option in the quality-assured MSP, also to prevent opportunistic screening in this age group.

Due to the – albeit weak – indications of a benefit and considering the low radiation risk, continuation of mammography screening up to the age of 75 within the established, organized and quality-assured MSP seems justified from the perspective of radiation protection. There are no valid study data for the continuation of mammography screening for women over 75 years of age.

1 Einleitung

Nach § 83 Absatz 2 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) sind Strahlenanwendungen am Menschen nur zulässig, wenn der Nutzen das Strahlenrisiko überwiegt. Dieses Rechtfertigungsprinzip gilt für jede Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen. Früherkennungsuntersuchungen stellen für die Rechtfertigung allerdings eine besondere Herausforderung dar, da die überwiegende Anzahl der untersuchten Personen nicht erkrankt ist und somit keinen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen aus der Früherkennung zieht. Weiterhin ist die Früherkennung mittels ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten nach dem StrlSchG nur zulässig, wenn eine Rechtsverordnung nach § 84 Absatz 2 StrlSchG dies vorsieht. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) ist ermächtigt, durch Rechtsverordnung festzulegen, welche Früherkennungsuntersuchungen unter welchen Voraussetzungen für eine besonders betroffene Personengruppe zulässig sind. Dabei sind die Ergebnisse der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) zu berücksichtigen. Das Verfahren der wissenschaftlichen Bewertung durch das BfS ist in der *Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten* (StrlSchGVwV-Früherkennung) geregelt [1]. Danach beinhaltet die ausführliche Begutachtung eine Nutzen-Risiko-Bewertung sowie die Darlegung von Bedingungen und Anforderungen an die Durchführung der Früherkennungsuntersuchung (Nummer 3.2 StrlSchGVwV-Früherkennung).

Der vorliegende Bericht enthält die ausführliche Begutachtung für die Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie für Frauen ab 70 Jahren, welche das BfS unter Beteiligung von Sachverständigen erstellt hat. Der Entwurf des Berichts wurde im Rahmen eines Konsultationsverfahrens zur Stellungnahme an einschlägige Fachkreise übermittelt. Die Stellungnahmen wurden geprüft und soweit möglich berücksichtigt.

1.1 Hintergrund zur Erkrankung

Als Brustkrebs (Mammakarzinom) werden bösartige Neubildungen der Brustdrüse bezeichnet. Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland [2]. Fortgeschrittene Mammakarzinome werden oft als Knoten oder Verhärtungen in der Brust wahrgenommen, gerade Frühstadien machen sich jedoch oft nicht bemerkbar.

Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 69.900 Frauen an Brustkrebs und 18.591 starben daran, der Großteil davon mit 70 Jahren oder älter. Das Lebenszeitrisiko für Frauen an Brustkrebs zu erkranken beträgt 12,4 %, d. h., etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 88 % (10-Jahres-Überlebensrate: 83 %) [2] und ist abhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung. Die Prognose für Mammakarzinome in den Stadien I und II ist deutlich günstiger als in den Stadien III und IV. Für die Stadien I und II liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 95 % und mehr [2].

1.2 Hintergrund zur Röntgenmammographie

Die 2D-Mammographie (im Folgenden: Mammographie) ist eine Röntgenuntersuchung der Brust. Unter Kompression der Brust wird mithilfe niederenergetischer Röntgenstrahlung das Brustgewebe dargestellt. Die Untersuchung erfolgt in der Regel in zwei Ebenen (craniocaudal und mediolateral oblique, kurz: oblique). Mammographiesysteme machen Dichte und Zusammensetzung des Gewebes auf den Aufnahmen erkennbar, so dass zwischen Fettgewebe, Drüsengewebe und Verkalkungen unterschieden werden kann. Mikrokalk ist ein wichtiger Hinweis auf entstehenden Brustkrebs.

Bei dichtem Brustgewebe erschwert der hohe Anteil an Drüsengewebe die Brustkrebsentdeckung und somit die Früherkennung. Meist nimmt die Dichte der Brust nach der Menopause ab [3], so dass dieser Aspekt dann eine geringere Rolle spielt.

Die Mammographie, heutzutage meist als digitale Vollfeldmammographie, wird als Standardverfahren der Mamma-Diagnostik und insbesondere auch zur Brustkrebsfrüherkennung eingesetzt. Auch die Tomosynthese wird für die Brustkrebsfrüherkennung angewendet, jedoch derzeit nicht als Standardverfahren. Zur Abklärung bei der Brustkrebsfrüherkennung können weitere bildgebende Verfahren wie z. B. Tomosynthese, Magnetresonanztomographie, Ultraschall sowie Biopsien zum Einsatz kommen.

1.3 Mammographie in der Früherkennung

Der Nutzen der Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie wurde anhand mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien (randomized controlled trial, RCT) gezeigt. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) schließt in ihrem Bericht aus 2016 aus den Metaanalysen der RCT, dass bei Frauen im Alter von 50-69 Jahren die Brustkrebsmortalität um etwa 23 % reduziert wird [4].

Nach einer Implementierungsphase ab 2005 existiert in Deutschland seit 2009 für die Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen Frauen flächendeckend ein organisiertes Mammographie-Screening-Programm (MSP), in welchem die betreffenden Frauen im Abstand von zwei Jahren zur Teilnahme eingeladen werden [5].

Die World Health Organization (WHO) empfiehlt in ihrem Positionspapier von 2014 ein organisiertes, populations-bezogenes MSP für Frauen zwischen 70 und 75 Jahren nur dann, wenn es durch Forschung begleitet wird, das Gesundheitssystem bestimmte Voraussetzungen erfüllt und die Frauen eine selbstbestimmte Entscheidung treffen können (bedingte Empfehlung basierend auf niedriger Evidenz), allerdings besteht Unsicherheit bezüglich der Balance von Nutzen und Schaden [6].

Die Guidelines Development Group (GDG) der European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) empfiehlt für asymptomatische Frauen von 70-74 Jahren mit einem durchschnittlichen Risiko für Brustkrebs im Rahmen eines organisierten Programms das Mammographie-Screening (bedingte Empfehlung, moderate Evidenz) alle drei Jahre (bedingte Empfehlung, sehr niedrige Evidenz) [7]. Aktuelle Beratungen der EU-Kommission betonen auch das Potential risikoadaptierter Screening-Strategien [8].

Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) empfiehlt Frauen von 50-74 Jahren seit 2016 ein zweijährliches Screening mittels Mammographie (hohe Sicherheit, dass der Nettonutzen moderat ist, oder moderate Sicherheit, dass der Nettonutzen moderat oder beträchtlich ist) [9]. Die Empfehlungen der USPSTF werden derzeit überarbeitet.

Nur in wenigen europäischen Ländern existieren flächendeckend MSP für Frauen älter als 70 Jahre [4, 10]: lediglich in drei Ländern wird ein Screening bis 74 oder 75 Jahre angeboten (Frankreich, Niederlande, Schweden). Zusätzlich gibt es in Italien und Portugal einige Regionen, in denen auch Frauen bis 74 Jahren am Mammographie-Screening teilnehmen können. In Tschechien gibt es formal keine obere Altersgrenze. In einigen Ländern der EU ist eine Selbsteinladung nach Erreichen des offiziellen oberen Screening-Alters möglich.

2 Nutzen-Risiko-Bewertung anhand von RCT

2.1 Forschungsfrage und Herangehensweise

Die Fragestellung der Nutzen-Risiko-Bewertung lautet: Welchen Nutzen und welche Risiken hat die Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren? Dabei ist in erster Linie das Fortsetzen des Mammographie-Screenings nach dem 69. Lebensjahr gemeint, nicht der Neueinstieg in ein Screening ab dem Alter von 70 Jahren.

Die Betrachtung des Nutzens fokussiert sich auf positive Effekte der Früherkennungsuntersuchung, die relevant für die Zielgruppe sind. Das Risiko umfasst sowohl den Schaden durch unerwünschte Wirkungen als auch das Strahlenrisiko. Die unerwünschten Wirkungen können aus der Früherkennungsuntersuchung selbst sowie aus der nachfolgenden Abklärungsdiagnostik resultieren.

Grundlage der Nutzen-Risiko-Bewertung in diesem Kapitel ist eine systematische Literaturübersicht (Kapitel 2.2). Zur Beurteilung der Strahlenexposition und des damit verbundenen Strahlenrisikos wurden eigene Analysen durchgeführt (Kapitel 4).

2.2 Systematische Literaturübersicht

2.2.1 Methoden

Die Forschungsfrage wurde anhand einer systematischen Literaturübersicht nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin untersucht. Als Grundlage für das Vorgehen dienen das PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11] sowie das Handbuch der Cochrane Collaboration [12]. Um möglichst effizient vorzugehen, wurden in der ersten Stufe systematische Übersichtsarbeiten zum Thema gesucht, auf deren Basis anschließend in der zweiten Stufe nach weiteren, neueren Publikationen zu RCT gesucht wurde.

Um die Forschungsfrage im Hinblick auf die Literatursuche und -auswahl zu präzisieren, wurden ihre Kernelemente nach dem PICOS-Schema (Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen) in der untenstehenden Tabelle näher definiert (Tabelle 2.2-1).

Tabelle 2.2-1 Forschungsfrage im PICOS-Schema

Population	<ul style="list-style-type: none">- Alter: ab 70 Jahren- Geschlecht: Frauen- Asymptomatisch bzgl. Brustkrebs- Kein früherer Brustkrebs
Intervention	<ul style="list-style-type: none">- Mammographie-Screening
Komparator	<ul style="list-style-type: none">- Kein Screening mit bildgebenden Verfahren- Übliche Versorgung
Outcome	Primär: <ul style="list-style-type: none">- Krankheitsspezifische Mortalität Sekundär: <ul style="list-style-type: none">- Gesamtmortalität- Krankheitsspezifische Morbidität (Inzidenz und Stadienverteilung)- Invasive Abklärung falsch-positiver Befunde- Komplikationen bei invasiver Abklärung- Überdiagnose- Lebensqualität
Studientypen	<ul style="list-style-type: none">- 1. Stufe: Systematischer Review- 2. Stufe: RCT

RCT: randomized controlled trial

2.2.1.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die erste Stufe wurde am 17.06.2021 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (via PubMed®) und Cochrane Database of Systematic Reviews durchgeführt. Die Suchstrategie beinhaltete Thesaurus- und Klartextbegriffe für Brustneoplasien, Bevölkerungs-Screening, Mammographie und systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen, die mit geeigneten Operatoren verknüpft wurden (Anhang A.1 – Tabelle 1-1). Publikationszeitraum und Sprache wurden auf Ebene der Datenbankabfrage nicht eingegrenzt. In der Literaturrecherche wurden systematische Reviews mit oder ohne Metaanalyse gesucht, welche die Forschungsfrage zu Nutzen und Risiken des Mammographie-Screenings für Frauen ab 70 Jahren adressieren.

Die Literaturrecherche für die zweite Stufe wurde am 21.06.2021 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (via PubMed®) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Der Suchzeitraum

wurde mit Beginn im April 2016 so gewählt, dass er an den letzten Suchzeitpunkt des Ausgangsreviews anschloss. Die Suchstrategie war bis auf einen Filter für die Selektion nach RCT statt Klartextbegriffen für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen identisch zu dem der ersten Stufe (Anhang A.1 – Tabelle 1-2).

Zusätzlich zur elektronischen Datenbanksuche wurden die Referenzlisten eingeschlossener Publikationen hinsichtlich möglicher weiterer relevanter Veröffentlichungen gesichtet. Außerdem wurde in Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Deutsches Register Klinischer Studien) nach bisher unveröffentlichten Studien zum Thema recherchiert.

2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Literaturstellen aus der Datenbankrecherche orientierten sich für die Endpunkte Mortalität und Morbidität an der PICOS-Fragestellung (Tabelle 2.2-2). Für die Analyse der weiteren Endpunkte wurden ebenfalls die Referenzen der elektronischen Datenbankrecherche herangezogen.

Die Zielpopulation sind Frauen im Alter ab 70 Jahren, daher wurden nur Studien eingeschlossen, die Ergebnisse für die (Sub-)Gruppe von Frauen berichten, die zu Studienbeginn 70 Jahre alt waren oder im Laufe der Screening-Phase das 70. Lebensjahr erreichten. Gemäß Tabelle 2.2-1 wurde als Intervention das Mammographie-Screening definiert. Dabei ist im Sinne des „intention-to-treat“-Prinzips die Einladung einer Frau zum Screening entscheidend, nicht die tatsächliche Durchführung der Mammographie. Die Vergleichsintervention sollte aus keinem Screening mit bildgebenden Verfahren bzw. üblicher Versorgung bestehen. Das primäre Zielkriterium war die brustkrebsspezifische Mortalität. Weitere Zielkriterien waren Gesamtmortalität, Morbidität und Stadienverteilung sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schaden in Form von Überdiagnose, falsch-positiven Ergebnissen und invasiven Eingriffen. Studien mit dem Endpunkt Testcharakteristika bzw. diagnostische Güte der Mammographie tragen nicht direkt zur Beantwortung der Forschungsfrage bei, so dass reine Diagnostikstudien nicht eingeschlossen wurden.

Tabelle 2.2-2 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Frauen ab 70 Jahren, auch wenn sie nur eine Subgruppe der Studienpopulation darstellen - Intervention: systematisches Screening mittels Mammographie - Studiendesign: RCT 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Ergebnisse zum primären Outcome krankheitsspezifischer Mortalität - Vergleich von Mammographie mit anderen bildgebenden Screening-Verfahren - Keine Angaben zu Outcomes separat für Frauen ab 70 Jahren - Kein Vergleich mit Kontrollgruppe - Besondere Risikofaktoren neben Alter (z. B. genetische Disposition) - Vorangegangene Brustkrebssdiagnose oder vorhandene brustkrebsspezifische Symptome - Keine volle Publikation verfügbar

RCT: randomized controlled trial

2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion

Die Literaturstellen aus der Datenbankrecherche wurden in einem zweistufigen Prozess geprüft und selektiert. In der ersten Selektionsrunde wurden auf der Ebene von Titel und Abstract alle Referenzen ausgewählt, die zunächst relevant für die Forschungsfrage erschienen. Dazu selektierten zwei Personen mit epidemiologischer Expertise unabhängig voneinander Referenzen aus der Trefferliste der Datenbankabfrage. Die ausgewählten Referenzen wurden im Volltext beschafft. In der zweiten

Selektionsrunde wurden von einer Person anhand des Volltextes die Artikel ausgewählt, die alle Einschlusskriterien erfüllen. Eine zweite Person prüfte unabhängig die Auswahl. Gründe für den Ausschluss von Artikeln wurden dokumentiert. Das Vorgehen bei der Literaturselektion verlief für die erste und zweite Stufe der Recherche identisch.

Da methodische Mängel der Studien zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können, wurde das Verzerrungsrisiko anhand der Kriterien des Cochrane Risk of Bias-Tool (Version 2) [13] bewertet.

Anhand eines festgelegten Extraktionsschemas wurden aus allen eingeschlossenen Artikeln relevante Daten zum Studiendesign, den Teilnehmenden, der Intervention und dem Vergleich sowie zu den Endpunkten extrahiert. Bei Dopplung von Informationen zu einer Studie in mehreren Artikeln wurden nur die jeweils neuesten Angaben berücksichtigt.

2.2.1.4 Informationssynthese

Für die Endpunkte brustkrebspezifische Mortalität und Gesamtmortalität wurde eine Metaanalyse mit Zufallseffekten (random effects model) mit der Software Review Manager 5 der Cochrane Collaboration durchgeführt. Alle anderen Outcomes wurden in Evidenztabelle und narrativer Evidenzsynthese zusammengeführt.

2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

2.2.2.1 Literaturselektion

Die Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken ergab 1.106 Treffer, die Handsuche lieferte 34 Referenzen. Nach Ausschluss von Duplikaten, Sichtung und Selektion wurden neun Publikationen zu zwei RCT für die Evidenzsynthese eingeschlossen (Abbildung 1, Tabelle 2.2-3). Eine Liste mit ausgeschlossenen Volltext-Publikationen inklusive Begründung ist in Anhang 1A.3 zu finden.

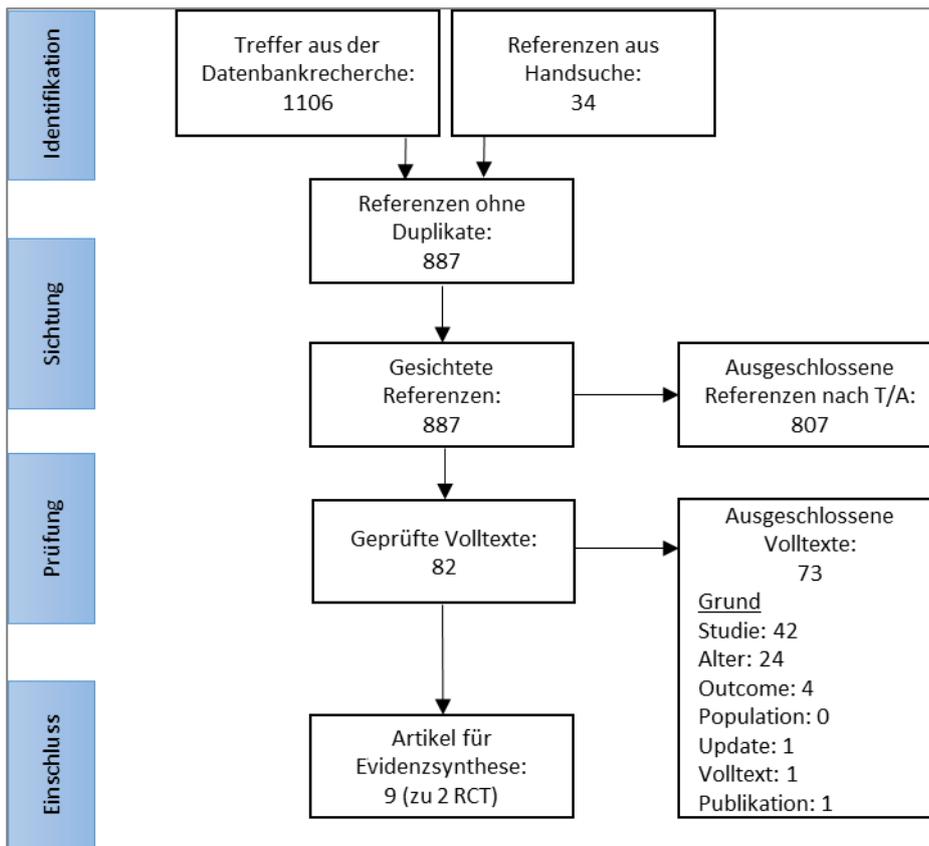


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion

T/A: Titel/Abstract; Studie: kein RCT; Alter: keine Ergebnisse zu Outcomes separat für Frauen ab 70 Jahre; Outcome: keine Ergebnisse für primären Outcome-Parameter; Population: auch Frauen mit Risikofaktoren, vorangegangenen Brustkrebs oder brustkrebspezifischen Symptomen eingeschlossen; Update: es gibt ein Update bzw. neuere Ergebnisse; Volltext: kein Volltext vorhanden; Publikation: z. B. Kurzmitteilung o. ä.

Folgende RCT wurden in die Evidenzsynthese eingeschlossen, wobei Nyström et al. in den hier genannten Publikationen zu beiden Studien Ergebnisse anführen:

- Malmö I-Trial aus Schweden [14-17]
- Two-County-Trial aus Schweden [15, 17-22]

Angaben zur brustkrebspezifischen Mortalität finden sich in sieben von neun Publikationen [15-17, 19-22]. Zur Gesamtmortalität wird in drei Publikationen berichtet [15, 19, 21]. Angaben zu Inzidenz bzw. Überdiagnose [14, 15, 18-20, 22], Stadienverteilung [18] und Intervalltumoren [14, 22] finden sich nur in wenigen Publikationen. In keiner der neun eingeschlossenen Publikationen werden Angaben zur invasiven Abklärung, Komplikationen oder Lebensqualität gemacht.

Bei den ausgeschlossenen Studien handelte es sich entweder nicht um RCT, und/oder es wurden nicht die interessierenden Endpunkte behandelt, und/oder sie umfassten auch andere Populationen als die in der Forschungsfrage spezifizierten. Häufig umfassten diese Populationen Frauen im Alter von 50-69 Jahren in Screening-Programmen.

2.2.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Systematischer Review

Für die erste Stufe wurde im Rahmen der Literaturrecherche ein systematischer Review gesucht (Ausgangsreview), welcher die Forschungsfrage zu Nutzen und Risiken des Mammographie-Screenings für Frauen ab 70 Jahren adressiert. Bei der Sichtung der Trefferliste der Datenbankrecherche hat sich die systematische Übersichtsarbeit von Canelo-Aybar et al. [23] als aktuell und geeignet erwiesen, welche für die ECIBC erstellt wurde, und den Nutzen und Schaden des Mammographie-Screenings für Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko für Brustkrebs untersucht. Die Hauptfragestellung dort lautete: Welches ist der beste Altersbereich, um ein Brustkrebs-Screening durchzuführen? Dabei wurden drei Altersgruppen untersucht: Frauen jünger als 50 Jahre, Frauen von 50-69 Jahren und Frauen von 70-74 Jahren. Die initiale Literatursuche wurde im März und April 2016 durchgeführt. Im Juni 2018 ist die Recherche erneut durchgeführt worden, es konnten jedoch keine relevanten Studien gefunden werden, die möglicherweise die Empfehlungen geändert hätten, weshalb die Literaturübersicht nicht aktualisiert wurde. Die Publikation von Canelo-Aybar [23] umfasst also alle bis März/April 2016 in den durchsuchten Datenbanken veröffentlichten Publikationen. In diese wurden RCT eingeschlossen, welche die Einladung zum Brustkrebs-Screening mit keiner Einladung zum Brustkrebs-Screening verglichen. Wurden zu einem Zielparame-ter keine RCT identifiziert, so wurden systematische Reviews von Beobachtungsstudien eingeschlossen. Die Autor*innen berücksichtigten nur Studien, die innerhalb einer Programmstruktur durchgeführt wurden. Für die Altersgruppe 70-74 Jahre konnten fünf Publikationen zu insgesamt zwei RCT (Malmö I- und Two-County-Trial) eingeschlossen werden [14, 15, 19, 24, 25]. Die Autor*innen kommen zu dem Schluss, dass das Mammographie-Screening die Brustkrebsmortalität von 70-74-jährigen Frauen um 23 % senkt (risk ratio (RR)=0,77; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,54-1,09; hohe Evidenz), und dass die Gesamtmortalität durch das Brustkrebs-Screening nicht beeinflusst werden dürfte (RR=1,01; 95%-KI: 0,91-1,10; niedrige Evidenz).

Randomisierte kontrollierte Studien

In der zweiten Stufe der Recherche wurde auf Basis des Ausgangsreviews nach weiteren oder auch neueren Publikationen von RCT gesucht, welche nach dem Suchzeitpunkt des systematischen Reviews [23] publiziert wurden. Es wurden keine neuen RCT identifiziert. Es konnten jedoch weitere Publikation zu den beiden schwedischen Studien Malmö I und Two-County gefunden werden, welche nicht in den systematischen Review von Canelo-Aybar et al. eingeschlossen [17, 18] bzw. erst nach der initialen Recherche von Canelo-Aybar publiziert [16] wurden. Die Publikation von Fagerberg [18] liefert Angaben nach Altersgruppen getrennt für die Stadienverteilung, die Publikation von Nyström [17] liefert keine zusätzlichen Daten, erfüllt aber formal die Einschlusskriterien.

Für die Malmö I-Studie [14-17] wurden zwischen 1976 und 1978 Frauen der Geburtsjahrgänge 1908-1932 (zum Zeitpunkt der Einladung 44-68 Jahre alt) eingeladen, 21.088 für die Screening-Gruppe und 21.195 für

die Kontrollgruppe [14]. Die Randomisierung erfolgte individuell nach Geburtskohorte. Die Teilnahmerate betrug insgesamt 73 %. Mittels analoger Film-Folien-Mammographie wurden in den ersten beiden Screening-Runden Aufnahmen in zwei Ebenen angefertigt (craniocaudal und oblique), danach nur noch bei dichter Brust, ansonsten oblique alleine. Es fand eine Doppelbefundung statt. Für die Malmö I-Studie wurden nur 587 Frauen im Alter von 70 Jahren randomisiert, davon 296 in den Screening-Arm [15]. Allerdings waren aufgrund der langen Studiendauer zu Studienende 15.622 Frauen von den bei Randomisierung 60-70-Jährigen (Geburtskohorten 1908-1917) zwischen 70 und 78 Jahre alt [16]. Im Studienzentrum fanden in Abhängigkeit vom Alter bei Randomisierung sechs bis sieben Screening-Runden im Abstand von 18-24 Monaten statt [16]. Bei einer zufälligen Stichprobe der Kontrollgruppe zeigte sich eine Kontamination von 13 % bei von zu Studienbeginn 65-69 Jahre alten Frauen, d. h. die Frauen in der Kontrollgruppe erhielten auch eine Mammographie [14]. Teilweise bekamen auch Frauen in der Screening-Gruppe Mammographien zwischen den Screening-Terminen außerhalb des Studien-Settings [14]. Das letzte Mortalitäts-Follow-up wurde 2007 durchgeführt [16]. Die Follow-up-Dauer betrug dabei im Median 30 Jahre [16]. Die Autor*innen konnten eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 27 % bei Frauen im Alter von 60-70 Jahren bei Randomisierung zeigen, diese ist jedoch nicht signifikant [16]. Im Anschluss an die Rekrutierungszeit der Malmö I-Studie wurden weitere Frauen im Alter von 45 Jahren zur analog konzipierten Malmö II-Studie eingeladen. Im Jahr 1990 wurde dann ein MSP in Malmö implementiert, so dass hier auch die Kontrollgruppe der Malmö I-Studie bis zum Alter von 70 Jahren am allgemeinen Mammographie-Screening teilnehmen konnte. Dies betraf allerdings nicht die in der vorliegenden Auswertung des BfS analysierten Geburtskohorten, da sie die Altersgrenze dafür bereits überschritten hatten.

Die zweite schwedische Studie [15, 17-22], die Two-County-Studie, wurde Ende der 1970er Jahre in zwei Regionen von Schweden implementiert: Kopparberg, heute Dalarna (Zentralschweden) und Östergötland (Südschweden). Insgesamt wurden 17.646 Frauen im Alter von 70-74 Jahren randomisiert (davon 10.339 in den Screening-Arm) [19]. An mindestens einer von zwei Screening-Runden nahmen 78,8 % der Frauen zwischen 70 und 74 Jahre teil, von den Frauen älter als 75 Jahre waren es nur 46,1 % [18]. Mittels analoger Film-Folien-Mammographie wurden Aufnahmen in einer Ebene angefertigt (oblique). Die Aufnahmen wurden zentral, jedoch nur einfach befundet. Frauen im Alter von 70-74 Jahren wurden im Abstand von ca. 33 Monaten zum Screening eingeladen [19]. Für die Kontrollgruppe wird eine Kontamination von 13 % angegeben [14]. Aufgrund mangelnder Compliance wurden Frauen ab 70 Jahren nach der zweiten Runde nicht mehr eingeladen [22]. Das letzte Mortalitäts-Follow-up fand Ende 1998 statt [19]. Erste Auswertungen zur Brustkrebsmortalität zeigten eine signifikante Reduktion für die gesamte zum Screening eingeladenen Studiengruppe. Aufgrund dieses deutlichen Vorteils wurde die passive Studiengruppe (initial ohne Einladung) nun sieben bis acht Jahre nach Randomisierung ebenfalls zum Screening eingeladen [22]. Für die Altersgruppe 70-74 Jahre betrug die Reduktion 24 % (statistisch nicht signifikant) [19].

Tabelle 2.2-3 Studiendesign und Einschlusskriterien

	Malmö I	Two-County
Land	Schweden	Schweden
Rekrutierungszeitraum	1976-1978	1977-1981
Anzahl Studienzentren	1	2
Alter	Geburtsjahrgänge 1908-1932	40-74 Jahre bei Randomisierung
Screening-Intervall [Monate]	18-24 (insgesamt)	33 (50-74-Jährige)
Anzahl Screening-Runden	6-7 (60-70-Jährige) je nach Alter bei Randomisierung	2 (70-74-Jährige)
Kontrolle	kein Screening für 60-70-Jährige	kein Screening für 70-74-Jährige
Letztes Mortalitäts-Follow-up	2007	1998

2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien anhand des Cochrane Risk of Bias Tools [13] zeigte bei beiden Studien Mängel (Abbildung 2). In erster Linie fehlen Angaben zum Randomisierungsprozess, z. B. bei der verdeckten Zuteilung der Studiengruppen (allocation concealment). Es ist nicht zu beurteilen, ob lediglich die Beschreibung in den Publikationen lückenhaft ist, oder ob die Randomisierung tatsächlich mangelhaft durchgeführt wurde. Die Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals wurde in keiner Studie umgesetzt, was der begrenzten Praktikabilität beim Mammographie-Screening geschuldet ist. Trotzdem ist dieser Aspekt nicht als kritisch für das Verzerrungsrisiko einzustufen, da die Brustkrebsmortalität ein objektiver Endpunkt ist, der zudem in der Regel extern adjudiziert wurde.

Die Two-County-Studie gibt an, dass ältere Frauen, vor allem über 75 Jahre, eine deutlich geringere Compliance zeigten als Jüngere [18]. Aus diesem Grund wurden Frauen ab 70 Jahren nach der zweiten Screening-Runde nicht mehr zur dritten Runde eingeladen. Eine mangelnde Compliance der Teilnehmenden kann dazu führen, dass der Effekt des Screenings in der Studie unterschätzt wird.

Study	Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of outcome data	Selection of reported results	Overall risk of bias
Malmö I Trial	!	+	+	+	+	+
Two County Trial	!	!	+	!	+	!

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Abbildung 2: Bewertung des Verzerrungsrisikos für den Endpunkt (Brustkrebs-)Mortalität
 Grün bedeutet, es besteht kein Verzerrungsrisiko, gelb zeigt eine mögliches Verzerrungsrisiko oder unzureichende Informationen an, bei rot besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.

2.2.2.4 Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Die Suche in Studienregistern lieferte einen Hinweis auf einen laufenden RCT. Der *Nationwide Cluster-randomised Trial of Extending the NHS Breast Screening Age Range in England (AgeX)* untersucht Nutzen und Risiken einer Erweiterung des bestehenden MSP in England durch die Einladung zu i) einer zusätzlichen Mammographie für Frauen im Alter von 47-49 Jahren und ii) bis zu drei zusätzlichen Mammographien im Abstand von drei Jahren für Frauen älter als 70 Jahre (www.agex.uk, National Clinical Trial-Nummer NCT01081288). Die Studie startete 2009 und randomisierte bis 2020 ca. vier Millionen Frauen. Erste Mortalitätsauswertungen werden 2026 erwartet.

2.2.3 Ergebnisse zu Endpunkten

2.2.3.1 Mortalität

Brustkrebsmortalität

In der Malmö I-Studie war der älteste eingeschlossene Geburtsjahrgang (1908) zu Studienbeginn 70 Jahre alt. Die Frauen wurden zu sechs bis sieben Screening-Runden eingeladen und insgesamt ca. 20 Jahre nachbeobachtet. Von den 587 Frauen waren 296 in der Screening-Gruppe und 297 in der Kontrollgruppe. In beiden Studiengruppen starben jeweils drei Frauen an Brustkrebs. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte kein Effekt des Mammographie-Screenings für diese Altersgruppe festgestellt werden (RR=0,98; 95%-KI: 0,20-4,83).

Die Two-County-Studie berichtet Brustkrebstodesfälle für Frauen, die bei Studienbeginn 70-74 Jahre alt waren und zu zwei Screening-Runden eingeladen worden waren mit einer Nachbeobachtungszeit von ca. 20 Jahren [19]. Von 10.339 Frauen in der Screening-Gruppe starben 61 an Brustkrebs und von den 7.307 Frauen der Kontrollgruppe starben 57 an Brustkrebs. Daraus ergibt sich eine statistisch nicht signifikante relative Risikoreduktion von 24 % (RR=0,76; 95%-KI: 0,53-1,08) für die Screening-Gruppe.

Die gemeinsame Analyse der Brustkrebstodesfälle von Frauen ab 70 Jahren aus der Malmö I und der Two-County-Studie nach einem Follow-Up von ca. 20 Jahren ergibt eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität um 23 % (RR=0,77; 95%-KI: 0,54-1,09) (Abbildung 3).

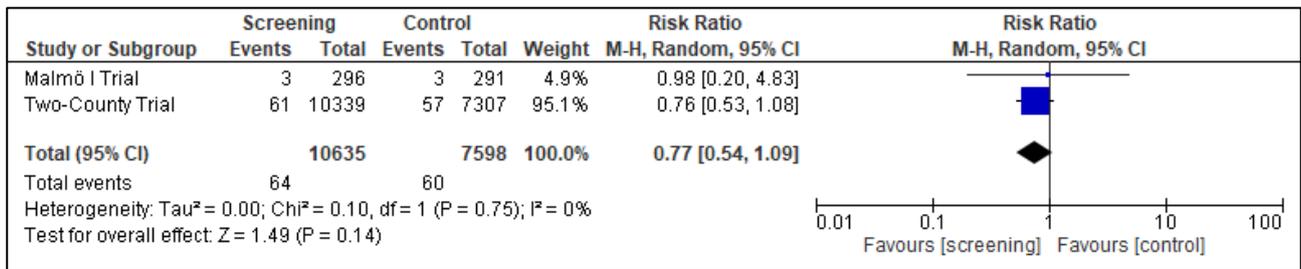


Abbildung 3: Forest Plot Brustkrebsmortalität

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Um die Fallzahl in der Malmö I-Studie zu erhöhen, wurden in einer Sensitivitätsanalyse auch die Jahrgänge bis 1917 berücksichtigt und somit Frauen, die bei Studienbeginn 60-70 Jahre alt waren. Aufgrund der langen Screening-Phase überschritten alle Frauen dieser Kohorte bis Screening-Ende das 70. Lebensjahr. Für sie erfolgte das letzte Mortalitäts-Follow-up 2007, 30 Jahre nach Randomisierung [16]. Die erweiterte Kohorte umfasst 7.816 Frauen in der Screening-Gruppe, von denen 32 an Brustkrebs starben, und 7.806 Frauen in der Kontrollgruppe, von denen 48 an Brustkrebs starben. Damit ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Jedoch ist ein Effekt in Richtung Senkung der Brustkrebsmortalität für die Screening-Gruppe zu erkennen und das Konfidenzintervall wird deutlich kleiner (RR=0,67; 95%-KI: 0,43-1,04). Die gemeinsame Analyse mit der Two-County-Studie zeigt dann eine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität von 28 % (RR=0,72; 95%-KI: 0,54-0,95) (Abbildung 4).

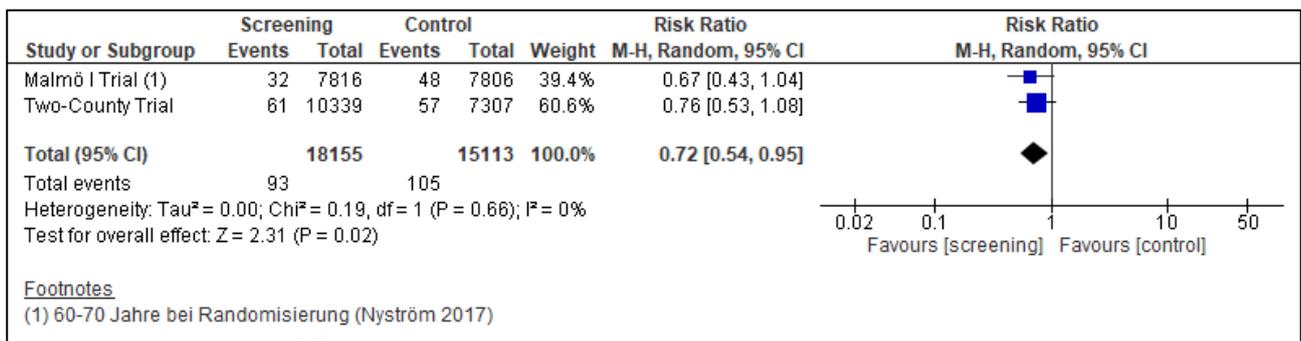


Abbildung 4: Forest Plot Sensitivitätsanalyse zur Brustkrebsmortalität

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Gesamtmortalität

Die Studien waren nicht dafür ausgelegt, einen Effekt des Screenings auf die Gesamtmortalität zu zeigen. Eine gemeinsame Auswertung der Malmö- und eines County (Östergötland) der Two-County-Studie zeigt keinen Unterschied bzgl. der Gesamtsterblichkeit in der Screening- und der Kontrollgruppe (RR=0,99; 95%-KI: 0,91-1,07) [15].

2.2.3.2 Morbidität

In der Two-County-Studie wurde bei 259 von 10.339 der bei Randomisierung 70-74-jährigen Frauen in der Screening-Gruppe ein Mammakarzinom diagnostiziert und in der Kontrollgruppe bei 148 von 7.307 [19]. Zweiundzwanzig Tumoren in der Screening-Gruppe (21 %) wurden nicht in einer der beiden Screening-Runden, sondern als Intervalltumoren diagnostiziert. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt 20 Jahre, dabei wird nicht aufgeschlüsselt, wie viele der Tumoren in der aktiven Studienphase diagnostiziert wurden. Unter diesen Voraussetzungen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Brustkrebs diagnostiziert wird, in der Screening-Gruppe um 24 % erhöht (RR=1,24; 95%-KI: 1,01-1,51).

Die Malmö I-Studie berichtet die Brustkrebsfälle nur nach Alter bei Diagnose und nicht nach Alter bei Studienbeginn [14]. Nach fünf bis sechs Screening-Runden und innerhalb von 8,8 Jahren Beobachtungszeit ab Randomisierung erhielten im Alter von 70-79 Jahren 103 von 7.816 Frauen in der Screening-Gruppe und

85 von 7.806 Frauen in der Kontrollgruppe eine Brustkrebsdiagnose. Die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebsdiagnose in diesem Alter unterscheidet sich damit statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen (RR=1,21; 95%-KI: 0,91-1,61). Fünfzehn (6 %) Tumoren wurden als Intervalltumoren diagnostiziert.

Hinsichtlich der Morbidität ist das Auftreten fortgeschrittener Tumoren das relevante Zielkriterium. Allerdings wird nur für die Two-County-Studie die Stadienverteilung der diagnostizierten Tumoren berichtet, und nur für den Zeitraum von Randomisierung bis Ende 1984 [18]. Die Inzidenz der einzelnen Tumorstadien unterscheidet sich zwischen Screening- und Kontrollgruppe nur bezüglich Tumoren im Stadium I statistisch signifikant. Für die fortgeschrittenen Tumorstadien zusammengenommen (Stadien II bis IV) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Allerdings sind diese Angaben einerseits durch die kleinen Fallzahlen limitiert. Zudem beträgt der Beobachtungszeitraum für die Brustkrebsfälle mit Stadienangaben nur acht Jahre und betrifft nur die aktive Studienphase.

Tabelle 2.2-4 Stadienverteilung als Anzahl (Anteil) der diagnostizierten Tumoren in der Two-County-Studie

	Screening (n=10.339)	Kontrolle (n=7.307)
Brustkrebsdiagnosen von Studienbeginn bis 31.12.1984	92	51
Stadium I	56 (62,2 %)*	19 (37,3 %)*
Stadium II	31 (34,4 %)	27 (52,9 %)
Stadium III/IV	3 (3,3 %)	5 (9,8 %)
Keine Angabe	2 (2,2 %)	0

*statistisch signifikant (p < 0,05)

2.2.3.3 Lebensqualität

In den für die Nutzen-Risiko-Bewertung eingeschlossenen RCT finden sich keine Analysen zu Auswirkungen auf die Lebensqualität des Mammographie-Screenings für Frauen älter als 70 Jahre. Der systematische Review von Canelo-Aybar et al. identifiziert wenige Publikationen, die sich mit den psychologischen Effekten des Mammographie-Screenings im Allgemeinen oder der Auswirkung von falsch-positiven Screening-Ergebnissen im Speziellen befassen, jedoch wird in keinem der dort zitierten Reviews eine gesonderte Auswertung für Frauen älter als 70 Jahre durchgeführt [23]. In den zitierten Publikationen waren Frauen ab 40 bis 69 Jahren eingeschlossen. Für diese Frauen können weiterführende Untersuchungen nach einem suspekten Screening-Befund in Abhängigkeit von der durchzuführenden Untersuchung kurzzeitig oder auch längerfristig Angstgefühle hervorrufen [26]. Das Risiko negativer Effekte war größer, je invasiver die Untersuchung war (Biopsie versus weitere Mammographie) [27]. Falsch-positive Screening-Ergebnisse können auch knapp drei Jahre später noch negative Auswirkungen auf die Psyche haben [27]. Die Ergebnisse für die Population der 40-69-Jährigen lassen sich vermutlich für die Altersgruppe der über 70-Jährigen verallgemeinern.

2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential

Überdiagnose

Überdiagnose ist der Nachweis einer Erkrankung durch eine (Screening-)Untersuchung, welche in der Lebenszeit der jeweiligen Frau klinisch nicht manifest geworden wäre. Überdiagnose wird als Schaden des Screenings angesehen, da sie zu Folgemaßnahmen, Wiederholungsuntersuchungen und unnötigen Behandlungen (Übertherapie) führen kann. Überdiagnose kann auch in kontrollierten Studien nicht direkt gemessen, sondern nur abgeschätzt werden [28]. Als einfachste Näherung kann Überdiagnose durch den Überschuss an Brustkrebsdiagnosen in der Screening-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe abgeschätzt werden. Dieser Überschuss wird ins Verhältnis gesetzt entweder nur zu den mittels Screening entdeckten und verifizierten Brustkrebsfällen oder zu allen in der Screening-Gruppe diagnostizierten Brustkrebsfällen inklusive der Intervalltumoren [29]. Die Follow-up-Dauer muss dabei ausreichend lang sein, um zwischen

Überdiagnose und einem Effekt der vorverlegten Diagnose durch die Früherkennung (lead time) zu differenzieren. Wenn davon ausgegangen wird, dass Tumoren auch ohne Früherkennung irgendwann durch Symptome auffallen, müsste sich nach einiger Zeit die Inzidenz angleichen.

In Kapitel 2.2.3.2 wurde dargelegt, dass in den beiden schwedischen RCT die Brustkrebsinzidenz in der Screening-Gruppe höher war als in der Kontrollgruppe. Daraus leitet sich unter Berücksichtigung der unterschiedlich großen Studiengruppen ein Risiko für eine Überdiagnose von 17 % (95%-KI: 11-26 %) der Brustkrebsdiagnosen in der Malmö I Studie bzw. 19 % (95%-KI: 15-25 %) in der Two-County-Studie ab. Dieses bezieht sich bei der Malmö I-Studie auf alle Brustkrebsdiagnosen bei Frauen im Alter von 70-79 Jahren und bei der Two-County-Studie auf alle Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die im Alter von 70-74 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden. Die Two-County-Studie deckt für die Inzidenz einen Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren nach Ende des Screenings ab [19]. Das ist ausreichend, um einen lead time-Effekt auszuschließen. Bei der Malmö I-Studie beziehen sich die Fallzahlen nur auf die aktive Studienphase [14]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich die Anzahl der Diagnosen noch angleichen würde. Eine spätere Analyse der Malmö I-Studie mit 15 Jahren Nachbeobachtung zeigt für die Kohorte der zu Studienbeginn 55-69-Jährigen und somit zu Studienende 65-79-Jährigen eine Überdiagnose von ca. 10 % der Brustkrebsfälle [25].

Invasive Abklärungsdiagnostik und Komplikationen

Keine der eingeschlossenen Studien macht Angaben zur Häufigkeit invasiver Abklärungsuntersuchungen (z. B. Biopsien) in Folge des Screenings oder zu damit verbundenen Komplikationen.

Strahlenexposition und Strahlenrisiko

Die Strahlenexposition und das Strahlenrisiko werden in den betrachteten RCT nicht berichtet.

2.2.4 Diskussion

Der Review der ECIBC [23], welcher die Evidenzbasis für die EU-Empfehlung zum Mammographie-Screening bildet, stellt weitgehend die aktuelle Literaturlage dar. Da dort keine Aussagen zur altersspezifischen Stadienverteilung abgeleitet werden konnten und zudem die Möglichkeit bestand, die Datengrundlage für den primären Endpunkt zu erweitern, wurden zusätzliche eigene Analysen angestellt.

Die Metaanalyse der beiden betrachteten schwedischen RCT zeigt eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität durch das Mammographie-Screening bei Frauen ab 70 Jahren. Die Erweiterung der Analyse auf die Altersgruppe derjenigen Frauen aus der Malmö I-Studie, die erst im Studienverlauf ihren 70. Geburtstag haben, lässt zwar einen deutlicheren Effekt des Mammographie-Screenings erkennen, allerdings handelt es sich hier um den vermischten Effekt der Altersgruppen (unter 70 Jahren, zwischen 70-74 Jahren und über 74 Jahren während der Screening-Phase). Zudem ergeben statistische Methoden, welche stärkere Annahmen bezüglich der Heterogenität zwischen den Studien machen, für den gepoolten Schätzer ein deutlich weiteres Konfidenzintervall, welches die 1 umfasst und somit keine statistische Signifikanz des Ergebnisses zeigt [30]. Diese Daten können daher nur begrenzt für eine Einschätzung der altersspezifischen Brustkrebsmortalitätsreduktion herangezogen werden.

Die wenigen Daten zur Inzidenz fortgeschrittener Stadien aus einem der RCT zeigten keinen deutlichen Unterschied zwischen der Studiengruppe mit und ohne Screening, aber eine höhere Inzidenz an Tumoren im Stadium I in der Screening-Gruppe nach acht Jahren Beobachtungsdauer [18]. Wenn im Screening mehr frühe Tumorstadien diagnostiziert werden, ohne dass - auch nach ausreichender Beobachtungszeit - die Häufigkeit fortgeschrittener Tumoren abnimmt, kann dies als Hinweis auf Überdiagnose gewertet werden. Auch wenn das Risiko der Überdiagnose schwer zu quantifizieren ist, kann davon ausgegangen werden, dass in der Altersgruppe ab 70 Jahren im Vergleich zu jüngeren Frauen ein höheres Risiko für Überdiagnosen besteht, da bei geringerer verbleibender Lebenszeit und zunehmenden konkurrierenden Sterberisiken sowie möglicherweise langsamerem Tumorwachstum [31] häufiger keine symptomatische Krebserkrankung mehr erlebt wird. Dies gilt umso mehr für Frauen ab 75 Jahren.

Beide Studien sind mit Limitationen behaftet und in ihrer Übertragbarkeit begrenzt. Die Studien wurden in den 1970er Jahren unter gesellschaftlichen und medizinischen Bedingungen durchgeführt, die nicht der

heutigen Situation entsprechen. Frauen, die Mitte der 1970er Jahre bis zum Alter von 65 Jahren gescreent wurden, hatten noch eine mittlere Lebenserwartung von 15 Jahren. Heute liegt diese bei ca. 21 Jahren und bei Frauen im Alter von 70 Jahren bei 17 Jahren. Andere Lebensumstände und ein verändertes Reproduktionsverhalten können außerdem das Hintergrundrisiko für Brustkrebs in der Bevölkerung beeinflussen. Des Weiteren steht heute mit der digitalen Mammographie und der standardisierten Durchführung in zwei Ebenen eine verbesserte Bildgebung zur Verfügung im Vergleich zu den Geräten und Protokollen, die bei den beiden schwedischen Studien verwendet wurden. Die 2-Ebenen-Bildgebung hat insgesamt im Vergleich zu einer Ebene eine höhere Sensitivität und detektiert vor allem mehr kleine Tumoren bei gleichzeitig niedrigerer Wiedereinbestellungsrate [32-34]. Die digitale Vollfeldmammographie reduziert die Strahlenexposition [4]. Die Abklärungsmaßnahmen im Screening entdeckter Karzinome sind heutzutage weitestgehend minimal-invasiv, 94 % der Karzinome können so präoperativ gesichert werden [35]. Auch das Spektrum der therapeutischen Interventionen hat sich durch die in der Zwischenzeit eingeführten Systemtherapien verändert (z. B. Antihormontherapie), wovon heute auch ältere Frauen vermehrt profitieren.

3 Zusätzliche Evidenz aus nicht-RCT

3.1 Mammographie-Screening-Programm in den Niederlanden

In den Niederlanden wurde 1989 ein bevölkerungsweites Mammographie-Screening-Programm für Frauen von 50-69 Jahren eingeführt, zu welchem seit 1997 auch 70-75-Jährige alle zwei Jahre zu einer Mammographie eingeladen werden. Das Programm weist insgesamt eine hohe Teilnahmerate von ca. 80 % auf [36].

Mehrere Studien, die den zeitlichen Trend der Brustkrebsmortalität in den Niederlanden untersuchten, zeigten insgesamt eine Reduktion der Brustkrebsmortalität bei Frauen über 70 Jahren in den vergangenen Dekaden. Diese Trendstudien sehen einen Knickpunkt Ende der 1990er Jahre [37, 38], ab dem der Mortalitätsabfall besonders deutlich auftritt. Die Studienautor*innen kamen zu dem Schluss, dass die Erweiterung des Screenings auf ältere Frauen mit einem zeitlichen Verzug von wenigen Jahren die Brustkrebsmortalität in dieser Altersgruppe gesenkt hat. Autier et. al. berichteten 20 Jahre nach Screening-Beginn eine 34 % niedrigere Brustkrebsmortalitätsrate bei Frauen, die zwischen 70-74 Jahren zum Screening eingeladen wurden [37]. Sankatsing et. al. weisen darauf hin, dass diese Entwicklung auch bei Frauen von 75-79 Jahren zu beobachten war, obwohl diese nicht Teil des MSP waren [39]. Die Autoren*innen werten dies als Nachwirkung des Screenings dieser Frauen bis zum 74. Lebensjahr.

Hinsichtlich der Inzidenz früher und fortgeschrittener Tumoren zeigen die Studien erwartungsgemäß einen Anstieg der In-situ-Tumoren und Tumoren im Stadium I bei Frauen ab 70 Jahren, der in zeitlichem Einklang mit der Anhebung der Altersgrenze im MSP steht [37, 40]. Andererseits geht dies nicht mit einer deutlichen Abnahme der fortgeschrittenen Tumorstadien einher. Die Einführung des Screenings konnte also das Auftreten fortgeschrittener Tumoren nicht signifikant verringern, unter anderem, weil viele davon als Intervalltumoren zwischen den Screening-Untersuchungen auftraten [40, 41]. Daraus leiten die Autor*innen ein hohes Ausmaß an Überdiagnose unter den diagnostizierten In-situ-Tumoren und Tumoren im Stadium I ab. Autier et al. gehen bei Frauen im Alter von 70-74 Jahren von einer doppelt so hohen Rate an Überdiagnose wie bei Frauen im Alter von 50-69 Jahren aus [37].

Eine Gegenüberstellung von Konsequenzen des Screenings bei Frauen unter 70 Jahren versus 70-75 Jahren in den ersten Jahren nach Anhebung der Altersgrenze im niederländischen MSP zeigte, dass in der älteren Gruppe seltener eine weiterführende Bildgebung durchgeführt wurde (33,9 % versus 24,9 %). Die höhere Prävalenz bei Älteren führte aber zu mehr Biopsien (Biopsierate 5,9/1.000 versus 12,6/1.000) bei gleichzeitig höherem positivem Vorhersagewert der Biopsien (70 % versus 79 %) [31].

Zusammenfassend sind die Trendstudien des niederländischen MSP mit den Aussagen der RCT vereinbar, dass ein Mammographie-Screening auch bei Frauen ab 70 Jahren die Brustkrebsmortalität senken kann, jedoch zu vermehrten Überdiagnosen führen dürfte.

3.2 Mammographie-Screening-Programm in Deutschland

Seit 2005 wird in Deutschland für 50-69-jährige Frauen ein organisiertes, qualitätsgesichertes MSP zur Früherkennung von Brustkrebs angeboten, in welchem die betreffenden Frauen im Abstand von zwei Jahren zur Teilnahme eingeladen werden. Flächendeckend wurde dieses Programm bis 2009 implementiert. Im Jahr 2019 wurden ca. 5,7 Millionen Einladungen an anspruchsberechtigte Frauen versandt. Ungefähr 50 % der eingeladenen Frauen nehmen jährlich an einer Screening-Untersuchung teil [35]. Die Teilnahmerate liegt unter der von der EU-Leitlinie empfohlenen Teilnahmerate von 70 % [42]. Die Mammographien werden in zertifizierten Screening-Einheiten durchgeführt und unabhängig voneinander, also räumlich oder zeitlich getrennt, von zwei erfahrenen Ärzten befundet.

Studien, die sich mit den Auswirkungen der Implementierung des deutschen MSP auf verschiedene Zielparameter befassen, basieren entweder auf Daten der Krebsregister oder auf Daten direkt aus dem MSP. Da keine Frauen über 70 Jahre am MSP teilnehmen, können lediglich Krebsregisterdaten analysiert werden, um Aussagen zur Brustkrebsinzidenz und -mortalität bei Frauen älter als 70 Jahre treffen zu können. Die retrospektiven Auswertungen erfolgen entweder als Vergleich von Altersgruppen innerhalb der Zielpopulation (50-69-Jährige) des MSP oder auch als Vergleich mit Frauen älter als 70 Jahre. Häufig werden dabei verschiedene Zeiträume – vor, während oder nach der Implementierung – miteinander verglichen bzw. der zeitliche Verlauf eines Zielparameters dargestellt. Einige Publikationen beschränken sich auf eine Region in NRW (Münster), da hier das MSP initial implementiert wurde. Bei Auswertungen für Deutschland basierend auf Krebsregisterdaten fehlen häufig Daten einzelner Bundesländer, sodass keine flächendeckende Aussage getroffen werden kann, sondern von einer Übertragbarkeit auf die fehlenden Regionen ausgegangen wird.

Der zeitliche Verlauf der brustkrebspezifischen Mortalität zeigt etwa seit den 1990er Jahren einen kontinuierlichen Rückgang, welcher auch nach Implementierung des MSP in der zum Screening berechtigten Altersgruppe keine Veränderung aufweist [43-45]. Für die Frauen älter als 70 Jahre zeigt sich hingegen, dass es hier seit ca. 2008 zu einer Zunahme der Brustkrebsmortalität kommt [43-45]. Katalinic et al. zeigen, dass diese Zunahme der Brustkrebsmortalität insbesondere durch Frauen älter als 80 Jahre verursacht sein dürfte, da hier die Zunahme 13,9 % beträgt, während die Rate für Frauen im Alter von 70-79 Jahren im Vergleich zu der Zeit vor Einführung des MSP insgesamt um 2,5 % abgenommen hat [45].

Für die Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen ist mit Beginn der Einführung des MSP ein deutlicher Inzidenzgipfel zu erkennen, welcher sich bei den über 70-Jährigen nicht [44] bzw. nur als leichter Anstieg im Vergleich zu der Zeit vor der Einführung des Screenings zeigt [43, 45]. Dementsprechend ist der Rückgang der Inzidenz ab ca. 2008 bei den 50-69-Jährigen wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei den über 70-Jährigen [44].

Tritt nach der Einführung eines MSP ein Überschuss an Brustkrebsdiagnosen auf, kann dies auf Überdiagnose hindeuten. Die Ergebnisse von Katalinic et al. deuten 10 Jahre nach der Einführung des MSP auf einen Screening-bedingten Überschuss der Brustkrebsinzidenz von 17-19 % bei den anspruchsberechtigten Frauen hin und somit auf einen moderaten Anteil an überdiagnostizierten Brusttumoren [45].

Analysen zur Stadienverteilung zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Differenziert nach Stadien kommt es nach Implementierung des MSP im Vergleich zu vorher in der Screening-Gruppe zu einer signifikanten Zunahme von Tumoren im Stadium I und einer Abnahme von Tumoren im Stadium II und höher, wohingegen bei Frauen über 70 Jahre in allen Stadien eine Zunahme beobachtet wurde [46]. Eine andere Analyse zeigt, dass es mit Einführung des MSP in Deutschland in der Altersgruppe der Screeningberechtigten Frauen zu einer deutlichen Zunahme der Stadien bis Stadium II kommt und zeitlich etwas später zu einer Abnahme der Stadien III/IV [43, 45]. Für Frauen über 70 Jahren zeigen sich ähnliche, jedoch weniger stark ausgeprägte Veränderungen; insbesondere die Abnahme von Tumoren der Stadien I und II ist wesentlich geringer [43, 45].

Weiterhin hat das Mammographie-Screening das Potenzial einer Diagnosevorverlagerung aggressiver Tumorsubtypen (Her2+ oder Triple-negativ). Unter den im Screening detektierten Tumoren befinden sich

dreimal so viele aggressive Subtypen wie bei den Intervalltumoren [47]. Insgesamt entspricht die Verteilung der Tumorsubtypen, die im Screening der 50-69-Jährigen entdeckt werden, der Verteilung in der Altersgruppe über 70 ohne Screening [48].

Nicht nur aggressive Tumoren, sondern auch Tumorvorstufen, sogenannte DCIS (ductal carcinoma in situ), können mittels Mammographie detektiert werden. Basierend auf Krebsregisterdaten konnten Weigel et al. [49] zeigen, dass die Detektionsrate bei Frauen mit dem Alter zunimmt (signifikant für Frauen von 65-69 Jahren), insgesamt werden mehr DCIS mit hohem als mit niedrigem Kernmalignitätsgrad entdeckt.

Die Veränderungen der Stadien insbesondere bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren – hin zu mehr Tumoren in niedrigen Stadien – entsprechen den Erwartungen an die Einführung eines MSP. Die – etwas schwächer ausgeprägten – Veränderungen der Stadienverteilung bei Frauen über 70 Jahren werden von den Autor*innen mit einer erhöhten Aufmerksamkeit bezüglich der Erkrankung und opportunistischem Screening begründet [43]. Für letzteres ziehen die Autor*innen als Indikator die leichte Zunahme von In-situ-Karzinomen auch nach 2005 heran, da diese in der Regel symptomlos bleiben und fast ausschließlich bei bildgebenden Untersuchungsmethoden identifiziert werden. Die Auswertung von Katalinic et al. stützt die Aussage bezüglich eines opportunistischen Mammographie-Screenings bei Frauen ab 70 Jahren, da nach Einführung des MSP eine Zunahme von DCIS in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen von 54,7 % im Vergleich zu vor Einführung des MSP zu verzeichnen ist [45]. Für die Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen ist diese Zunahme allerdings ca. dreimal so hoch (156,6 % für 50-59-Jährige, 164,1 % für 60-69-Jährige) [45].

Der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Überprüfung der Altersgrenzen des MSP beinhaltet eine Modellierungsstudie, welche anhand eines entscheidungsanalytischen Markov-Modells den Langzeitnutzen sowie das Nutzen-Schaden-Verhältnis verschiedener Screening-Strategien abbildet [50]. Das Modell verwendet epidemiologische und klinische Daten aus Deutschland sowie Daten aus internationalen Studien zur Lebensqualität, Brustdichte und Testgüte der Mammographie. Das Strahlenrisiko wurde nicht berücksichtigt. Betrachtet man die zusätzlichen Lebensjahre in voller Gesundheit (in qualitätsadjustierten Lebensjahren, quality-adjusted life years, QALY), so ist durch die Erweiterung des zweijährlichen Screenings auf Frauen im Alter von 70-74 Jahren mit einem Zusatznutzen von 0,6 gewonnenen QALY pro 100 Frauen gegenüber dem derzeitigen MSP zu rechnen. Ein dreijährliches Screening ab dem Alter von 70 Jahren weist einen ähnlichen Zusatznutzen auf (0,5 QALY). Bei reiner Betrachtung der gewonnenen Lebensjahre bringt ein Screening bis 79 Jahre den größten Nutzenzuwachs. Bezüglich der Schadensparameter (Anzahl durchgeführter Mammographien, positive und falsch-positive Screening-Befunde sowie Überdiagnose) geht diese Strategie jedoch mit zusätzlichen Belastungen im Vergleich zum derzeitigen MSP einher. Die Angaben zur Überdiagnose sind allerdings mit größeren Unsicherheiten behaftet. Die Anzahl an Teilnehmerinnen, die gescreent werden müssen, um einen Brustkrebs-bedingten Todesfall zu vermeiden (number needed to screen, NNS), beläuft sich beim zweijährlichen Screening im Alter von 50-74 Jahren auf 68 beim dreijährlichen Screening dieser Altersgruppe auf 75 und beim derzeitigen MSP auf 81.

3.3 Mammographie-Screening-Programm in den USA

In den USA ist die Teilnahme am MSP bis zum Alter von 74 Jahren empfohlen und wird von ca. 73 % der betroffenen Frauen wahrgenommen [9]. Nach Angaben der Nationalen Gesundheitsstatistik ist aber auch über dieses Alter hinaus die Inanspruchnahme der Mammographie relativ hoch. In Befragungen geben ca. 50 % der Frauen mit 75 Jahren oder älter an, in den vergangenen ein bis zwei Jahren eine Mammographie erhalten zu haben [51]. Es ist anzunehmen, dass ein Großteil davon als opportunistisches Screening erfolgte. Anhand der Daten von über einer Million Versicherten im U.S. Medicare-Programm untersuchte eine Studie den Effekt der Fortführung der Mammographie über das 70. Lebensjahr hinaus [52]. Bei Frauen mit Früherkennungs-Mammographien im Alter von 70-74 Jahren starb im Vergleich zu Frauen, die das Screening nicht über das Alter von 69 Jahren hinaus fortführten, innerhalb von 8 Jahren pro 1.000 Teilnehmerinnen eine Frau weniger an Brustkrebs (hazard ratio (HR) 0,78; 95%-KI: 0,63-0,95). Bei Frauen, die zwischen 75 und 84 Jahren Mammographien erhielten, war kein Unterschied erkennbar (HR 1,00; 95%-KI: 0,83-1,19).

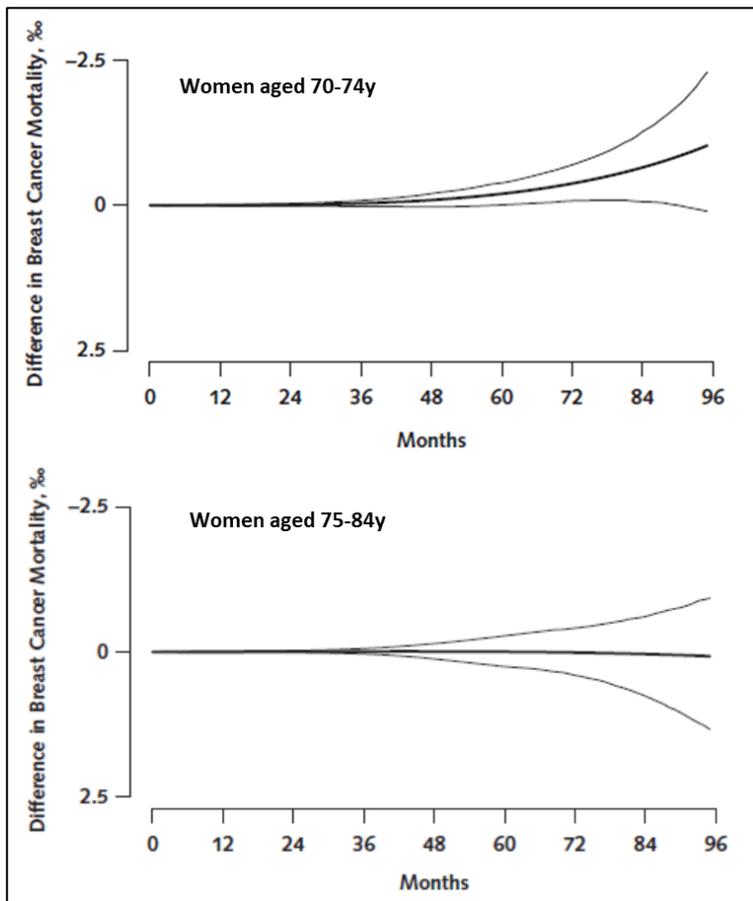


Abbildung 5: Differenz der kumulativen Inzidenzkurven für Brustkrebsmortalität nach Screening-Strategie und Altersgruppe (adaptiert nach [52])
Dünne Linien: 95%-Konfidenzintervalle

3.4 Diskussion

Etliche Studien untersuchten die Auswirkungen des niederländischen und deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität und die Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien. Häufig wird dabei der zeitliche Verlauf eines Endpunkts mit dem Zeitpunkt der Einführung des Screening-Programms in Zusammenhang gebracht. Andere Studien verglichen Regionen, in welchen das Screening früh implementiert wurde, mit Regionen, die noch kein Screening eingeführt hatten. Solche retrospektiven Beobachtungsstudien sind jedoch mit so vielen Limitationen behaftet, dass kein kausaler Zusammenhang abgeleitet werden kann. Einerseits fehlt eine valide Kontrollgruppe, andererseits kann nicht differenziert werden, ob ein positiver Effekt dem Screening oder anderen Einflüssen, z. B. dem Therapiefortschritt, zuzurechnen ist [53]. Zudem wird nicht berücksichtigt, ob bei einem Brustkrebstodesfall die Diagnose der Erkrankung vor oder nach Einführung des Screenings erfolgte, ob diese also überhaupt durch das Screening hätte vorverlegt werden können. Bei der Analyse der deutschen Krebsregisterdaten ist zu berücksichtigen, dass keine Information dazu vorliegt, ob Frauen im Screening-Alter zwischen 50 und 69 Jahren am MSP teilgenommen haben. Somit könnte es sein, dass bei 70-74-Jährigen, die vorher (im Alter von 50-69 Jahren) am MSP teilgenommen haben, weniger späte Tumorstadien detektiert werden, da diese Läsionen bereits im Frühstadium im Screening entdeckt und behandelt wurden. Für die Stadienverteilung in der Gruppe der Frauen älter als 70 Jahre in den Krebsregisterdaten hätte das zur Folge, dass diese nicht das Bild einer ungescreenten Population wiedergibt. Der nachwirkende Effekt des Screenings würde gegebenenfalls auch Mortalitätsvergleiche verzerren. Die Analysen und Schlussfolgerungen für Daten aus Deutschland sowohl für Frauen von 50-69 Jahren als auch für Frauen älter als 70 Jahre sind also – je nach Auswertung – mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.

Einen Versuch, die genannten Limitationen der Beobachtungsstudien zu adressieren, unternimmt die Versichertenstudie aus den USA, indem sie Designelemente von RCT auf die Analyse der vorhandenen

Beobachtungsdaten angewendet hat (sogenannte Target Trial Emulation [54]). Dieselbe Methodik wird aktuell bei der Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen MSP angewendet [55].

Die Studien aus den existierenden MSP können insgesamt nur als Zusatzinformation bzgl. der Auswirkungen einer Erweiterung des Screening-Programms für Frauen über 70 Jahre dienen.

4 Strahlenrisiko und Nutzen-Risiko-Verhältnis

4.1 Hintergrund

Aufgrund der relativ niedrigen und auf die Brust beschränkten Strahlenexposition, die mit Mammographien einhergeht, wird im Folgenden lediglich auf stochastische Strahlenwirkungen eingegangen und hierbei speziell auf die strahlenbedingte Entstehung von Brustkrebs.

Das Risiko strahlenbedingter maligner Erkrankungen wird aus strahlenepidemiologischen Studien zumeist höher strahlenexponierter Personengruppen abgeleitet, bei denen im Vergleich zu nicht-exponierten Personen erhöhte Krebsraten beobachtet wurden. Strahlenepidemiologisch ist eine signifikante Erhöhung des Krebsrisikos allerdings erst bei Dosiswerten nachzuweisen, die sehr viel höher sind als die mit den meisten Röntgenuntersuchungen verbundene Strahlendosis. Selbst für eine große Anzahl von Personen, die geringen Dosen von nur einigen Millisievert ausgesetzt sind, sind stochastische Strahlenwirkungen statistisch nicht direkt belegbar [56]. Für den Niedrigdosisbereich lassen sich somit keine sicheren Angaben zum Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve machen, so dass man auf eine Extrapolation der im höheren Dosisbereich beobachtbaren Wirkungen hin zu kleinen Dosen angewiesen ist. Hierzu wird im Strahlenschutz von einem linearen Zusammenhang zwischen Krebsrisiko und Dosis ohne Annahme einer Schwellendosis ausgegangen (linear non threshold, LNT). Die Verwendung des LNT-Modells stellt nach Ansicht der Internationalen Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection, ICRP) den besten praktischen Ansatz zur Bewertung des Strahlenrisikos dar und ist dem Vorsorgeprinzip geschuldet [57]. Die ICRP nimmt allerdings für den niedrigen Dosisbereich einen Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF) von 2 für solide Krebserkrankungen an. Bei dem DDREF handelt es sich um einen Reduktionsfaktor, der die von der ICRP angenommene geringere biologische Wirksamkeit (pro Doseinheit) der Strahlenexposition bei niedrigen Dosen und niedrigen Dosisleistungen im Vergleich zu Expositionen bei hohen Dosen und hohen Dosisleistungen berücksichtigen soll. Andere Kommissionen nehmen einen DDREF von 1,5 (BEIR VII-Komitee [58]; Biological Effects of Ionising Radiation, BEIR) bzw. von 1 (Strahlenschutzkommission, SSK [59]) an. Das BfS teilt die Einschätzung der SSK.

Die Abschätzung von Strahlenrisiken kann sich auf eine solide Basis epidemiologischer Daten stützen. Die sogenannte Life Span Study (LSS) der japanischen Atombombenüberlebenden stellt aufgrund ihres Umfangs (mehr als 85.000 Personen beider Geschlechter und aller Altersstufen mit Dosisabschätzungen), der langen Beobachtungsdauer (> 50 Jahre) sowie der großen internen Kontrollgruppe gering oder nicht exponierter Überlebender die Hauptquelle des derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken dar und bildet die wichtigste Basis für quantitative Risikoabschätzungen [58, 60]. Für die japanische LSS liegen Daten sowohl zu Krebsinzidenz (Follow-up ab 1958, dem Beginn der Krebsregister in Hiroshima und Nagasaki) als auch zu Krebsmortalität (Follow-up ab 1950) vor. Darüber hinaus sind speziell für Brustkrebs auch Studien von westlichen Kohorten relevant, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen ionisierender Strahlung ausgesetzt waren; beispielsweise die Studie von Boice et al. [61] über strahleninduzierten Brustkrebs bei Frauen, die aufgrund einer Tuberkuloseerkrankung eine Pneumothorax-Therapie erhielten, bei der zur Kontrolle wiederholt Thorax-Durchleuchtungen durchgeführt wurden. Für eine Übersicht relevanter Studien siehe BEIR VII [58], Nekolla et al. [62] und eine Empfehlung mit wissenschaftlicher Begründung der SSK [63]. Insbesondere ist hier auch eine Metaanalyse von Preston et al. [64] zu nennen.

4.1.1 Basis-Risikomodelle

Im Folgenden bezieht sich die Terminologie auf die Krebsinzidenz. Die dazu eingeführten Begriffe gelten entsprechend auch für Krebsmortalität.

Bei der altersspezifischen Spontanrate (oder Normalrate) $r_0(a)$ handelt es sich um die Erkrankungsrate einer bestimmten Krebsart, die in einer Normalbevölkerung in einem gegebenen Alter (a) auftritt. Die zusätzliche Rate $ear(a,e,D)$ ist die durch eine Strahlenexposition im Alter (e) mit der Organdosis (D) verursachte altersspezifische absolute Krebsrate (excess absolute rate, ear).

Die strahlenbedingt erhöhte Krebsrate $r(a,e,D)$ setzt sich dann zusammen aus der Normalrate $r_0(a)$ und der zusätzlichen Rate $ear(a,e,D)$:

$$r(a, e, D) = r_0(a) + ear(a, e, D) . \quad (1)$$

Im sogenannten absoluten (auch: additiven) Risikomodell wird angenommen, dass die zusätzliche absolute Rate unabhängig von der Normalrate ist, entsprechend der Gleichung (1). Dagegen beruht das relative (auch: multiplikative) Risikomodell auf der Annahme, dass die zusätzliche Rate von der Normalrate abhängig, also ein gewisses Vielfaches der Normalrate ist:

$$r(a, e, D) = r_0(a) \cdot (1 + err(a, e, D)) . \quad (2)$$

Dabei handelt es sich bei $err(a,e,D)$ um die so genannte zusätzliche relative Rate, also die durch eine Strahlenexposition im Alter (e) mit der Organdosis (D) verursachte altersspezifische relative Krebsrate (excess relative rate, err). Beim relativen Risikomodell gilt: $ear = r_0 \cdot err$. Eine zusätzliche relative Rate von 1 bedeutet beispielsweise, dass die in der Expositionsgruppe beobachtete Krebsrate doppelt so hoch ist wie erwartet, also im Vergleich zur Normalrate ($r = r_0 \cdot 2$).

Das zusätzliche Lebenszeitrisiko (lifetime attributable risk, LAR) ist das strahlenbedingt zusätzliche Risiko, ab dem Alter bei Exposition + lag bis zum Lebensende (a_{max}) an Krebs zu erkranken. Dabei wird mit lag die minimale Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation einer strahleninduzierten Krebserkrankung bezeichnet. Üblicherweise werden hierfür fünf oder zehn Jahre angenommen. Das LAR entspricht der über die Zeit ab $e+lag$ integrierten zusätzlichen absoluten Krebsrate ear . Um konkurrierende (Lebenszeit verkürzende) Risiken zu berücksichtigen, wird ear vor Integration üblicherweise mit der altersspezifischen bedingten Überlebenswahrscheinlichkeit $S(a,e)$ einer Person, die bereits das Alter (e) erreicht hat, multipliziert [58]:

$$LAR(e, D) = \int_{e+lag}^{a_{max}} S(y, e) \cdot ear(y, e, D) dy . \quad (3)$$

In die Abschätzung des LAR gehen dabei die Formeln und Parameter spezifischer Risikomodelle für die zusätzliche Rate ear ein, die wiederum aus der Risikomodellierung strahlenepidemiologischer Daten – zumeist der Atombombenüberlebenden – hervorgegangen sind.

4.1.2 Risikotransfer zwischen Populationen mit unterschiedlichen Normalraten

Für Gammastrahlung beruhen Risikoschätzungen bzw. -modelle zumeist auf Analysen der Kohorte der japanischen Atombombenüberlebenden. Bei der Übertragung von Risikoschätzungen auf westliche Populationen stellt sich dann die Frage, ob das relative Risikomodell verwendet werden kann (multiplikatives Transfermodell), um das zusätzliche Risiko in der westlichen Bevölkerung zu bestimmen, oder das absolute Risikomodell (additives Transfermodell). Im ersten Fall geht nach Gleichung (2) die Normalrate der (westlichen) Bevölkerung ein, für die das Strahlenrisiko abgeschätzt werden soll, im zweiten Fall nach Gleichung (1) lediglich die zusätzliche Rate des (japanischen) Studienkollektivs.

Bei Krebserkrankungen, für die die Normalraten verschiedener Bevölkerungen beträchtliche Unterschiede aufweisen, spielt die Art des Risikotransfers eine erhebliche Rolle. Gerade bei Brustkrebs sind die Raten in Deutschland deutlich höher als diejenigen in Japan. Hier führt die Wahl des Transfermodells (multiplikativer oder additiver Ansatz) zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen in der Abschätzung des Strahlenrisikos: nach dem relativen Risikomodell wäre die Risikoschätzung höher als nach dem absoluten Modell [65].

Neben dem reinen additiven bzw. multiplikativen Modell existieren auch komplexere Modelle wie die Modelle des BEIR VII-Komitees [58] (Kapitel 4.1.3).

4.1.3 Risikomodelle für Brustkrebs

Im Jahr 2006 wurde der zurzeit aktuellste Bericht des BEIR-Komitees publiziert [58]. Er ist der siebte Report in einer Reihe von Beiträgen des National Research Council der USA, der sich mit der Wirkung ionisierender Strahlung im niedrigen Dosisbereich befasst hat.

Für den BEIR VII-Bericht erfolgten Risikomodellierungen mit Daten der Atombombenüberlebenden sowohl mit relativen als auch mit absoluten Risikomodellen für strahlenbedingt erhöhte Raten (Gleichungen (1) und (2)). Für Personen, die im Alter von 30 Jahren oder höher strahlenexponiert wurden, handelt es sich für solide Tumoren um Modelle, die neben der Organdosis (D) und dem Geschlecht auch vom erreichten Lebensalter (a) abhängig sind. Für solide Tumoren wird von einer linearen Dosiswirkungsbeziehungen ausgegangen.

Für Brustkrebs führte das BEIR VII-Komitee einerseits eine Risikomodellierung für die japanischen LSS-Daten für Brustkrebs mit einem relativen Modell durch:

$$err(a, e, D) = \beta \cdot D \cdot \left(\frac{a}{60}\right)^\eta . \quad (4)$$

Andererseits wird im BEIR VII-Bericht für Brustkrebs ein absolutes Risikomodell auf der Basis einer Metaanalyse von Preston et al. [64] angegeben:

$$ear(a, e, D) = \beta \cdot D \cdot \exp(\gamma \cdot (e - 25)) \cdot \left(\frac{a}{60}\right)^\eta . \quad (5)$$

Die mit griechischen Buchstaben benannten Parameter sind hierbei jeweils das Ergebnis einer Maximum-Likelihood-Anpassung an die strahlenepidemiologischen Daten, wobei diese für das relative und absolute Risikomodell unterschiedliche Werte annehmen. Das BEIR VII-Komitee favorisierte das absolute Risikomodell von Preston et al. [64], da hier bei der Modellierung auch Daten westlicher Kohorten berücksichtigt wurden, bei denen aus medizinischen Gründen eine Strahlenexposition stattgefunden hatte (Kapitel 4.1).

Für die meisten Entitäten wird im BEIR VII-Bericht ein gemischter Ansatz des Risikotransfers verwendet, so dass sowohl das relative Risikomodell als auch das absolute Risikomodell – mit unterschiedlichem Gewicht – in das Ergebnis der Risikokalkulation einfließen. Dabei wird nach Abschätzung des LAR (Gleichung (3)) nach dem relativen und dem absoluten Modell das geometrische Mittel der jeweiligen Schätzwerte LAR_{rel} und LAR_{abs} mit den Wichtungsfaktoren w_{rel} und w_{abs} gebildet:

$$LAR = LAR_{rel}^{w_{rel}} \cdot LAR_{abs}^{w_{abs}} . \quad (6)$$

Das BEIR VII-Komitee geht zumeist von einem überwiegend multiplikativen Ansatz aus ($w_{rel} = 0,7$ und $w_{abs} = 0,3$). Die höhere Wichtung des relativen Modells wurde damit begründet, dass relative Risikomodelle häufig eine etwas bessere Anpassung an die Daten liefern. Zudem nahm das BEIR VII-Komitee an, dass relative Risikomodelle weniger anfällig hinsichtlich eines möglichen Bias' durch eine Untererfassung von Krebsfällen sind.

Nach Veröffentlichung des BEIR VII-Berichts in 2006 erschien eine Publikation von Preston et al. [66], in dem die Inzidenzdaten aller solider Krebserkrankungen in der japanischen LSS-Kohorte analysiert wurden. Im Wesentlichen handelte es sich hierbei jedoch um den gleichen Datensatz, der auch im BEIR VII-Bericht für die Modellierung verwendet wurde. Für Brustkrebs wurde eine ausgeprägte Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos pro Gray vom erreichten Lebensalter beobachtet. Dies steht im Einklang mit dem relativen Risikomodell der Metaanalyse zu Brustkrebs von Preston et al. [64], die vom BEIR VII-Komitee übernommen wurde (Gleichung (5)). Für Frauen, die bei Exposition älter als 40 Jahre waren, war das strahlenbedingte Risiko statistisch nicht signifikant erhöht. Analog zu dem absoluten Risikomodell des BEIR VII-Komitees wurde auch bei [64] für das zusätzliche absolute Risiko pro Gray eine ausgeprägte Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter beobachtet.

4.2 Verwendeter Ansatz zur Abschätzung des zusätzlichen Lebenszeitriskos für Brustkrebs

Für die Abschätzung des altersspezifischen *LAR* für eine deutsche weibliche Bevölkerung wurden aktuelle deutsche Baseline-Raten für Brustkrebsinzidenz und -mortalität sowie aktuelle Daten deutscher Sterbetafeln für die bedingte Lebenswahrscheinlichkeit verwendet. Abweichend vom BEIR VII-Ansatz wurde konservativ sowohl das absolute Risikomodell nach Gleichung (5) (basierend auf [64]) als auch das relative Risikomodell nach Gleichung (4) von BEIR VII berücksichtigt. Einem gemischten Ansatz entsprechend wurde für den Risikotransfer eine Wichtung der beiden resultierenden *LAR*-Schätzungen gemäß Gleichung (6) durchgeführt, wobei dem absoluten Modell mehr Gewicht gegeben wurde ($w_{rel} = 0,3$ und $w_{abs} = 0,7$). Hierbei wurde der Begründung des BEIR VII-Komitees gefolgt, welches das absolute Modell präferiert, da hier bei der Modellierung auch die Daten westlicher Kohorten eingeflossen sind. Abweichend von BEIR VII wurde ein DDREF von 1 angenommen.

In Tabelle 4.2-1 sind die Unterschiede zwischen der BEIR VII-Methodik und dem BfS-Ansatz zusammengefasst.

Tabelle 4.2-1 Unterschiede zwischen dem BEIR VII-Ansatz und dem BfS-Ansatz

BEIR VII-Ansatz	Ansatz des BfS auf Basis der BEIR VII-Modelle für Brustkrebs
<i>DDREF</i> = 1,5	<i>DDREF</i> = 1
Abschätzung des <i>LAR</i> auf Basis US-amerikanischer Brustkrebsraten und Sterbetafeln aus den 1990er Jahren	Abschätzung des <i>LAR</i> auf Basis aktueller deutscher Brustkrebsraten [2] und Sterbetafeln
Abschätzung des <i>LAR</i> auf Basis des absoluten Risikomodells	Abschätzung des <i>LAR</i> auf Basis des absoluten und des relativen Risikomodells mit Wichtung $w_{abs} = 0,7$ und $w_{rel} = 0,3$

DDREF: Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor; w_{abs} : Wichtungsfaktor absolutes Modell; w_{rel} : Wichtungsfaktor relatives Modell

Die nachfolgende Abbildung gibt für eine einmalige Mammographie-Untersuchung das zusätzliche Lebenszeitrisiko für Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit von Alter bei Untersuchung an. Als repräsentative mittlere Organäquivalentdosis der Brust (Brustdosis) für eine beidseitige Mammographie in zwei Ebenen wurden 3 mSv angenommen. Die obere Kurve resultiert aus der Annahme des relativen Modells, die untere aus der Annahme des absoluten Modells. Die mittlere Kurve entspricht den *LAR*-Werten, die sich aus dem BfS-Ansatz mit unterschiedlicher Wichtung beider Modelle ergeben.

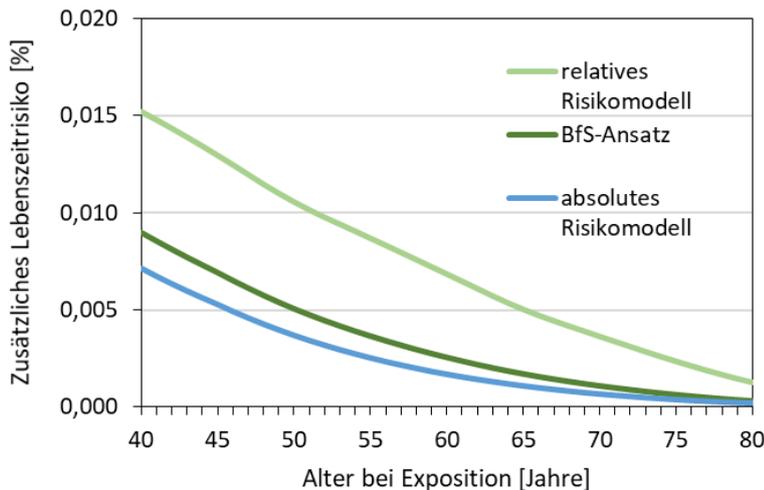


Abbildung 6: Zusätzliches Lebenszeitrisko LAR (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition nach einmaliger Exposition mit einer mittleren Brustdosis von 3 mSv für verschiedene Risikomodelle

4.3 Verwendete Ansätze zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bei der quantitativen Nutzen-Risiko-Bewertung von Screening-Verfahren mit ionisierender Strahlung ist der konventionelle Ansatz, den Nutzen (also die relative Mortalitätsreduktion MR multipliziert mit dem Baseline-Lebenszeitrisko für die Brustmortalität LR_0 (die „gewonnenen“ Leben)) mit dem strahlenbedingt zusätzlichen Lebenszeitrisko LAR (den „strahlenbedingten“ Krebstodesfälle) zu vergleichen. Dabei beziehen sich beide Größen auf die Lebenszeit ab der ersten Screening-Maßnahme unter Berücksichtigung einer minimalen Latenzzeit für das Strahlenrisiko. Die bekannten RCT deuten für ein zweijährliches Screening von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren auf eine Reduktion der Brustkrebsmortalität MR von ca. 24 % hin [4]. Im vorliegenden Bericht wird eine nicht signifikante Reduktion infolge eines zweijährlichen Screenings zwischen 70 und 74 Jahren von ca. 23 % abgeschätzt. Vereinfachend wird im Folgenden durchgängig eine MR von 23 % für alle Screening-Alter angenommen.

Ein anderer Ansatz für eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist, die erforderliche Reduktion MR_{min} der Brustkrebsmortalität zu ermitteln, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von mindestens 10 zu erreichen:

$$MR_{min} = 10 \cdot LAR / LR_0 . \quad (7)$$

Dabei bezeichnet LR_0 das Baseline-Lebenszeitrisko für Brustkrebsmortalität ab Screening-Beginn. Der Wert 10 wurde gewählt, um eine vorsichtige Schätzung der erforderlichen Reduktion zu erhalten, da sowohl das geschätzte Strahlenrisiko als auch die Schätzung der Reduktion der Brustkrebsmortalität mit Unsicherheiten behaftet sind.

4.4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Abschätzungen für das Lebenszeitrisko sowie das daraus resultierende Nutzen-Risiko-Verhältnis gegeben. Konservativ werden drei Screening-Runden ab 70 Jahren angenommen, d. h. gegebenenfalls ein Screening bis zu einem Alter von 75 Jahren.

In Abbildung 7 ist in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn das LAR für ein zweijährliches Screening bis 69 Jahre (10 Screening-Runden) bzw. bis 75 Jahre (13 Screening-Runden) dargestellt. Das LAR liegt bei Inanspruchnahme aller 13 Screening-Runden und Beginn mit 50 Jahren bei ca. 0,03 %. Wird ein Screening bis 75 Jahre angenommen, so liegt das LAR ca. 0,002 % bis 0,003 % über dem LAR , das mit dem bislang üblichen Screening bis 69 Jahre assoziiert ist.

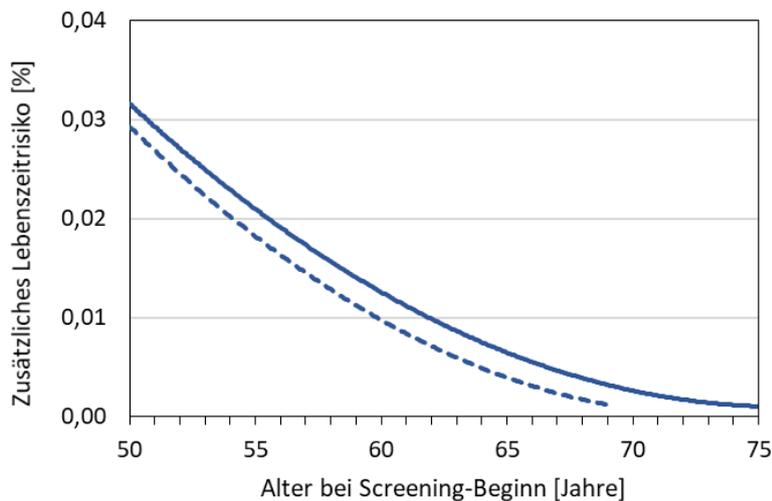


Abbildung 7: Zusätzliches Lebenszeitrisiko LAR (Krebsinzidenz) nach dem BfS-Ansatz in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn unter Annahme eines zweijährlichen Mammographie-Screenings (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)

Durchgezogene Linie: Screening bis 75 Jahre; gestrichelte Linie: Screening bis 69 Jahre

Abbildung 8 gibt Schätzungen für das Nutzen-Risiko-Verhältnis für unterschiedliche Screening-Szenarien wieder. Sowohl für ein Screening zwischen 50 und 69 Jahren als auch für ein Screening zwischen 50 und 75 Jahren liegt das Nutzen-Risiko-Verhältnis oberhalb von 50. Bei einem Screening ab einem Alter von 60 Jahren liegen die Werte oberhalb von 100.

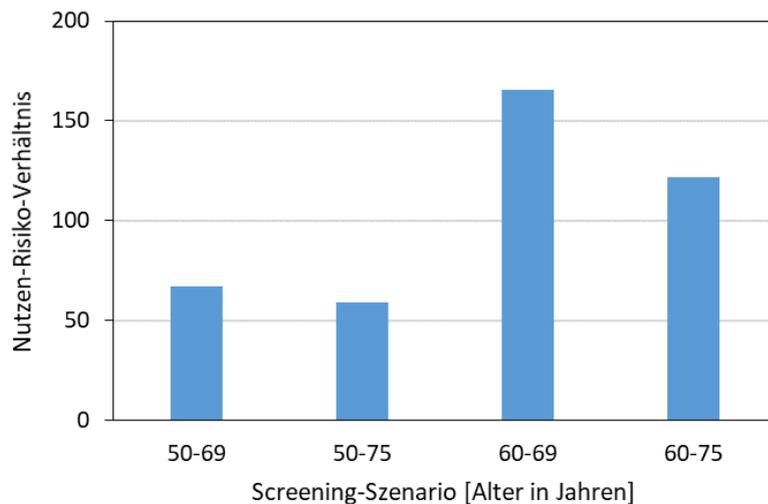


Abbildung 8: Nutzen-Risiko-Verhältnis nach dem BfS-Ansatz unter Annahme einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von 23 % für ein zweijährliches Mammographie-Screening für unterschiedliche Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)

In Abbildung 9 sind die Werte für MR_{\min} für verschiedene Screening-Szenarien angegeben. Sowohl bei einem Screening zwischen 50 und 69 Jahren als auch bei einer Erweiterung der oberen Altersgrenze auf 75 Jahre liegt der Mindestwert für die Reduktion der Brustkrebsmortalität unterhalb von 4 %. Bei einem Screening ab einem Alter von 60 Jahren liegen die Werte unterhalb von 2 %. Der Mindestwert für die Reduktion der Brustkrebsmortalität liegt bei alleiniger Betrachtung von drei Screening-Runden ab 70 Jahren bei ca. 0,5 %. Abbildung 10 präsentiert einen Vergleich der Werte für MR_{\min} bei Annahme unterschiedlicher Risikomodelle. Die blauen Balken stimmen mit denjenigen in Abbildung 9 überein (Abschätzung nach dem BfS-Ansatz). Die grünen Balken geben Abschätzungen nach dem reinen relativen (linke Balken) bzw. dem reinen absoluten Risikomodell (rechte Balken) wieder.

In Abbildung 11 sind die Werte für MR_{\min} für ein Brustkrebs-Screening bis zu einem Alter von 69 bzw. 75 Jahren in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn dargestellt.

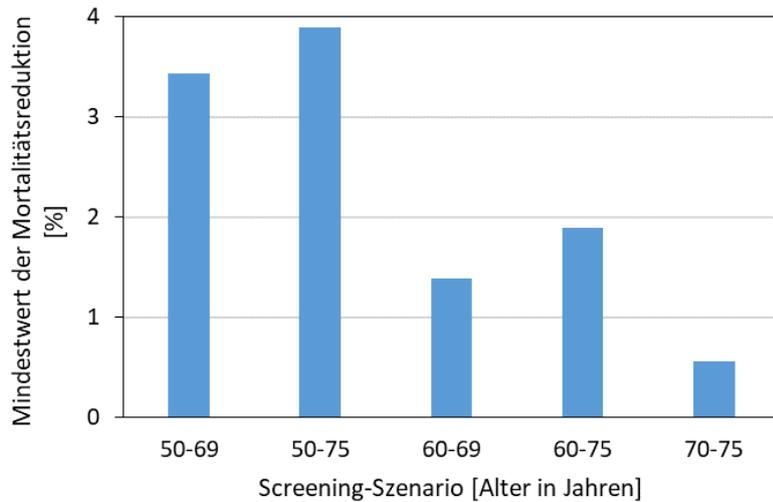


Abbildung 9: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um nach dem BfS-Ansatz ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein zweijährliches Mammographie-Screening für unterschiedliche Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)

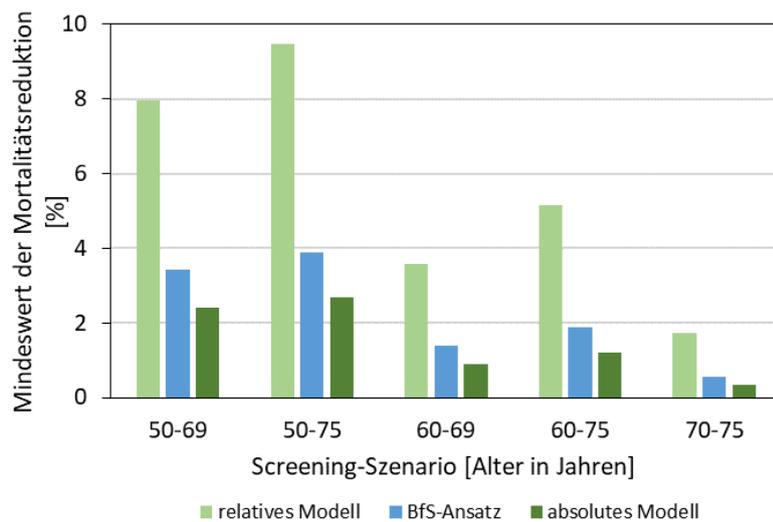


Abbildung 10: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein zweijährliches Mammographie-Screening unterschiedlicher Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde) und verschiedene Risikomodelle

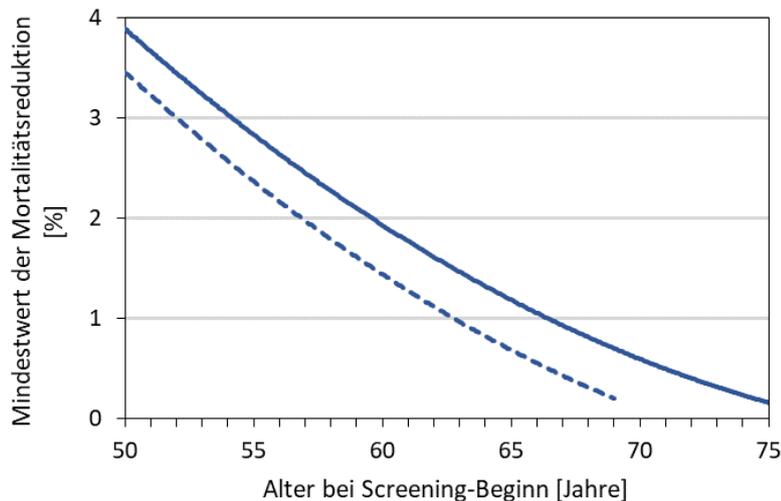


Abbildung 11: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um nach dem BfS-Ansatz ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn für ein zweijährliches Mammographie-Screening bis zum Alter von 75 Jahren (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)
 Durchgezogene Linie: Screening bis 75 Jahre; gestrichelte Linie: Screening bis 69 Jahre

4.5 Diskussion

Die abgeschätzten Strahlenrisiken durch das Mammographie-Screening sind sowohl im bislang üblichen Fall (50 bis 69 Jahre) als auch unter Annahme einer Erweiterung der oberen Altersgrenze relativ gering. Werden lediglich die drei letzten Runden ab 70 Jahren betrachtet, so liegt das LAR bei etwa 0,003 % und ist somit vernachlässigbar. Dabei sind die Annahmen für obige Risikoschätzungen und Nutzen-Risiko-Analysen durch die Verwendung eines DDREF von 1 und des BfS-Ansatzes für die Abschätzung des zusätzlichen Lebenszeitriskos konservativ. Selbst unter Verwendung des reinen relativen Risikomodells beliefe sich das LAR bei drei Screening-Runden ab 70 Jahren lediglich auf etwa 0,01 %.

Alle Abschätzungen beziehen sich auf eine mittlere Brustdosis von 3 mSv pro Screening-Runde. Da bezüglich des Strahlenrisikos eine lineare Abhängigkeit von der Dosis angenommen werden kann, lassen sich die Schätzwerte leicht für andere Dosiswerte umrechnen.

Der Mindestwert für die Reduktion der Brustkrebsmortalität, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erhalten, ist für ein Screening zwischen 50 und 69 Jahren vergleichbar mit dem entsprechenden Wert für ein Screening zwischen 50 und 75 Jahren. Werden nur drei Runden ab 70 Jahren betrachtet, so liegt der Mindestwert unterhalb von einem Prozent. Selbst unter der sehr konservativen Annahme eines relativen Risikomodells für strahlenbedingten Brustkrebs, läge der Wert unterhalb von zwei Prozent (Abbildung 10). Dies impliziert, dass der mögliche Nutzen eines Screenings über 69 Jahre hinaus aus Sicht des Strahlenschutzes – unter Vernachlässigung der nicht-strahlenbedingten anderen Risiken – sehr gering sein müsste, um eine nach oben erweiterte Altersgrenze für das MSP zu rechtfertigen.

Wie immer bei Früherkennungsmaßnahmen, die mit einem Strahlenrisiko einhergehen, ist auch beim Mammographie-Screening weiterhin zu berücksichtigen:

- Einen unmittelbaren Nutzen aus der Teilnahme am Screening haben nur Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, wohingegen das Strahlenrisiko alle Screening-Teilnehmerinnen betrifft.
- Erkrankte Personen haben einen unmittelbaren Nutzen durch die Initiierung einer Therapie, während eine strahlenbedingte Krebserkrankung von hypothetischem Charakter ist und gegebenenfalls erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten würde. Die Latenzzeit ist ein wichtiger Faktor insbesondere für Teilnehmerinnen, die erst in einem höheren Alter in das Screening eintreten.

5 Bedingungen und Anforderungen an die Brustkrebsfrüherkennung

Um sicherzustellen, dass auch in der Versorgungsrealität der Nutzen gegenüber den unerwünschten Wirkungen und dem Strahlenrisiko überwiegt, sind Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess festzulegen (Nummer 3.2.2 StrlSchGVwV-Früherkennung).

Da in Deutschland seit vielen Jahren ein qualitätsgesichertes und evaluiertes MSP für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren etabliert ist, sollte dieses unter den gleichen Regularien, d. h. identischen Bedingungen und Anforderungen, auf Frauen zwischen 70 und 75 Jahren erweitert werden. Für die Bewertung altersabhängiger Effekte wird eine altersgruppenspezifische Berichterstattung und Evaluation für alle Altersgruppen als notwendig erachtet.

Bei einem gleichbleibenden Screening-Intervall von zwei Jahren resultiert dies in drei zusätzlichen Screening-Runden nach der letzten Einladung. Die Beibehaltung des Screening-Intervalls ist auch aus Akzeptanzgründen und organisatorischen Gegebenheiten empfehlenswert [7]. Eine Verlängerung des Screening-Intervalls würde zwar das ohnehin sehr geringe Strahlenrisiko weiter reduzieren, aber andererseits das Risiko bergen, invasive und vor allem aggressive Karzinome nicht rechtzeitig zu entdecken. Ein systematischer Review für die ECIBC schlussfolgert auf Basis schwacher Evidenz, dass die Unterschiede bezüglich der Vor- und Nachteile bei Screening-Intervallen von einem, zwei oder drei Jahren für Frauen von 70-74 Jahren sehr gering zu sein scheinen. Im Vergleich zum zweijährlichen Screening zeigt ein dreijähriges Intervall zwar geringeren Schaden (falsch-positiv Raten, falsch positive Biopsie-Empfehlungen, Überdiagnosen) aber auch eine geringere Mortalitätsreduktion. Gegenüber jährlichem Screening weisen längere Intervalle eine günstigere Gesamtbilanz auf [67]. Die Modellierung aus dem IQWiG-Bericht sieht kaum Unterschiede zwischen zwei- und dreijährlichem Intervall [50]. Neben den klinischen Vorteilen bei der Behandlung eines frühzeitig entdeckten Brusttumors auch im höheren Alter ist bei der Aufklärung aber die bislang noch eingeschränkte Studienlage zur Mortalitätsreduktion durch das Mammographie-Screening bei Frauen zwischen 70 und 74 Jahren zu thematisieren, um ihnen eine informierte Entscheidung für oder gegen die weitere Teilnahme am qualitätsgesicherten MSP zu ermöglichen.

6 Zusammenfassende Bewertung

Die Daten aus den in diesem Bericht berücksichtigten RCT weisen darauf hin, dass ein zweijährliches Mammographie-Screening bei Frauen im Alter von 70-74 Jahren die Brustkrebssterblichkeit reduzieren kann. Allerdings ist die Datenlage bislang begrenzt und der beobachtete positive Effekt aufgrund der kleinen Zahlen statistisch nicht signifikant. Zur Bewertung der Gesamtmortalität ist keine verlässliche Aussage möglich, da die Studien hierfür nicht ausgelegt waren. Für Frauen über 75 Jahren liegen keine separaten Ergebnisse zur Brustkrebsmortalität aus RCT vor. Über einen Nutzen des Screenings für die Altersgruppe der Frauen über 75 Jahre kann daher anhand der Daten der RCT keine Aussage getroffen werden.

Die Größenordnung der festgestellten relativen Reduktion der Brustkrebsmortalität der beim Screening 70 bis 74-Jährigen entspricht in etwa derjenigen bei jüngeren Altersgruppen, der Effekt ist aber mit größeren Unsicherheiten behaftet. Es scheint allerdings plausibel anzunehmen, dass der Nutzen, der für Frauen mit Screening-Alter bis 69 Jahren nachgewiesen ist, auch bei einem Screening nach dem 70. Geburtstag noch einige weitere Jahre besteht. Modellierungsstudien aus Deutschland, die für die Bewertung des IQWiG durchgeführt wurden, sowie aus den USA stützen diese Annahme.

Allerdings erhöht sich mit zunehmendem Alter auch das Risiko der Überdiagnose eines Mammakarzinoms, das z. B. aufgrund anderer Todesursachen nicht mehr klinisch bemerkt worden wäre. Bezüglich Lebensqualität und Umfang von invasiven Eingriffen sowie diesbezüglichen Komplikationen kann trotz fehlender altersspezifischer Evidenz vermutlich von einem ähnlichen Ausmaß wie bei Frauen mit Screening-Alter unter 70 Jahren ausgegangen werden. Möglicherweise kommt es aufgrund der besseren Detektierbarkeit von Läsionen in fettreichem Brustgewebe bei älteren Frauen zu weniger falsch-positiven Befunden sowie unnötigen invasiven Abklärungsmaßnahmen.

Die Ergebnisse aus dem niederländischen Screening-Programm liefern für sich genommen keine ausreichend valide Evidenz, stützen aber die Hinweise, dass das Screening auch für Frauen bis 74 Jahre einen Nutzen hinsichtlich der Brustkrebsmortalität erzielen kann. Auch aus dem deutschen MSP können keine direkten Aussagen für Frauen über 69 Jahren abgeleitet werden. Auswertungen basierend auf MSP-Daten zeigten jedoch, dass auch unter den älteren Teilnehmerinnen frühe Tumorstadien gut im Screening detektiert werden. Auswertungen von deutschen Krebsregisterdaten von Frauen im Screening-Alter von 60-69 Jahren stützen dieses Ergebnis. Sie lassen außerdem vermuten, dass bei Frauen über 70 Jahren opportunistisches Screening durchgeführt wird, da in dieser Altersgruppe Krebsvorstufen entdeckt werden, die fast ausschließlich symptomlos auftreten und daher in der Regel nur mittels Bildgebung identifiziert werden.

Die Europäische Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung konstatiert ebenfalls die eingeschränkte Evidenzlage und gibt daher eine bedingte Empfehlung zur Weiterführung des Screenings bei 70-74-Jährigen im Rahmen organisierter MSP ab. Das IQWiG sieht in seinem Abschlussbericht zur Überprüfung der Altersgrenzen im MSP in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bei Frauen zwischen 70 und 74 Jahren.

Das BfS bewertet insbesondere den Aspekt des Strahlenschutzes und den möglichen Nutzen in Relation zum Strahlenrisiko. Das strahlenbedingte Krebsrisiko nimmt mit zunehmendem Alter bei Exposition deutlich ab und spielt für Screening-Untersuchungen ab 70 Jahren praktisch keine Rolle. Um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 für ein Screening von 50 bis 75 Jahren zu erhalten, ist eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von knapp 4 % erforderlich. Dies ist vergleichbar mit dem entsprechenden Mindestwert für ein Screening von 50 bis 69 Jahre (ca. 3,5 %). Für den wohl eher unwahrscheinlichen Fall, dass eine Frau lediglich ab einem Alter von 70 Jahren am Screening teilnimmt, liegt der Mindestwert unterhalb von einem Prozent. Aus Sicht des Strahlenschutzes ist die Fortführung des Screenings bei Frauen bis zu einem Alter von 75 Jahren gerechtfertigt. So könnten bei einem Screening-Intervall von zwei Jahren allen Frauen ab 70 Jahren drei weitere Untersuchungen angeboten werden.

Da eine potentielle Ausweitung der Altersgrenze primär Frauen betrifft, die bereits in jüngeren Jahren am Mammographie-Screening-Programm teilgenommen haben, ist nicht zu erwarten, dass die Teilnahmebereitschaft ab 70 Jahren substantiell nachlässt. Auch bei den derzeitigen Anspruchsberechtigten zeigt sich, dass die Teilnahmerate höher ist, wenn es sich um Folgetermine handelt und mit zunehmendem Alter relativ stabil bleibt [68, 69].

Frauen, welche eine Fortführung der Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie wünschen, sollte diese Möglichkeit im qualitätsgesicherten MSP gegeben werden, auch um einem opportunistischen Screening keinen Vorschub zu leisten. Unter Berücksichtigung des höheren Überdiagnoserisikos mit zunehmendem Alter und der insgesamt begrenzten Evidenzlage ist bei Frauen ab 70 Jahren eine umfassende Information speziell zu den für diese Altersgruppe größeren Unsicherheiten bzgl. der individuellen Vor- und Nachteile unerlässlich. Für Frauen ab 75 Jahre gibt es keine belastbaren Studiendaten für eine Fortsetzung des Mammographie-Screenings.

Eine Reevaluation der Fragestellung dieses Berichts wird gemäß StrlSchGVwV-Früherkennung regulär nach fünf Jahren erfolgen, im Falle substantiell neuer Erkenntnisse auch früher.

Anhang

A.1 Recherchesyntax

Anhang A.1 – Tabelle 1-1 Recherchesyntax in PubMed für systematische Übersichtsarbeiten

Search	Query
#1	(breast neoplasm [MeSH Terms]) OR (breast cancer [Title/Abstract])
#2	(mammography [MeSH Terms]) OR (mammogra*[Title/Abstract])
#3	(mass screening [MeSH Terms]) OR (screen* [Title/Abstract]) OR (early detection of cancer [MeSH Terms]) OR (early detection of cancer [Title/Abstract])
#4	((systematic review [Title/Abstract]) OR (systematic [sb])) OR ((meta-analysis [Publication Type]) OR (meta-analys* [Title/Abstract]) OR (metaanalys* [Title/Abstract]))
#5	(animals [mh] NOT humans [mh])
#6	(#1 AND #2 AND #3 AND #4) NOT #5

Anhang A.1 – Tabelle 1-2 Recherchesyntax in PubMed für RCT mit RCT-Filter nach Cochrane Handbuch

Search	Query
#1	(breast neoplasm [MeSH Terms]) OR (breast cancer [Title/Abstract])
#2	(mammography [MeSH Terms]) OR (mammogra*[Title/Abstract])
#3	(mass screening [MeSH Terms]) OR (screen* [Title/Abstract]) OR (early detection of cancer [MeSH Terms]) OR (early detection of cancer [Title/Abstract])
#4	(randomized controlled trial [Publication Type]) OR (controlled clinical trial [Publication Type]) OR (randomized [Title/Abstract]) OR (placebo [Title/Abstract]) OR (Drug Therapy [MeSH Subheading]) OR (randomly [Title/Abstract]) OR (trial [Title/Abstract]) OR (groups [Title/Abstract])
#5	(animals [mh] NOT humans [mh])
#6	"2016/04/01" [Date - Entry] : "3000" [Date - Entry]
#7	((#1 AND #2 AND #3 AND #4) NOT #5) AND #6

RCT-Filter (#4 NOT #5) nach [70]

A.2 In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen

Anhang A.2 – Tabelle 2-1 In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen

Referenz	Studie
Andersson I, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. <i>BMJ</i> , 1988. 297(6654): 943-8.	Malmö
Nystrom L, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. <i>Lancet</i> , 2002. 359(9310): 909-19.	Malmö / Two-County
Nyström L, et al. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmö, Stockholm, and Göteborg. <i>Journal of medical screening</i> , 2017. 24(1): 34-42.	Malmö / Two-County
Nystrom L, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. <i>Lancet</i> , 1993. 341(8851): 973-8.	Malmö / Two-County
Fagerberg G, et al. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. <i>Acta Radiol Oncol</i> , 1985. 24(6): 465-73.	Two-County
Tabár L, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. <i>Radiol Clin North Am</i> , 2000. 38(4): 625-651.	Two-County
Tabar L, et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. <i>J Med Screen</i> , 2002. 9(4): 159-62.	Two-County
Tabar L, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. <i>Cancer</i> , 1995. 75(10): 2507-17.	Two-County
Tabar L, et al. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. <i>J Epidemiol Community Health</i> , 1989. 43(2): 107-14.	Two-County

A.3 Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht ausgeschlossene Volltexte mit Begründung

Die folgenden Volltext-Veröffentlichungen wurden anhand der Ausschlusskriterien in Kapitel 2.2.1.2 nicht berücksichtigt:

Ahn S, et al., Impact of screening mammography on treatment in women diagnosed with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(10): p. 2979-2986. (Studie)

Autier P, et al., Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in The Netherlands: population based study. *Bmj*, 2017. 359: p. j5224. (Studie)

Autier P, et al., Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5919-23. (Alter)

Beau AB, et al., Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. *J Clin Oncol*, 2018. 36(30): p. 2988-2994. (Studie)

Bond M, et al., Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess*, 2013. 17(13): p. 1-170, v-vi. (Studie)

Braun B, et al., Differences in breast cancer characteristics by mammography screening participation or non-participation. *Dtsch Arztebl Int*, 2018. 115(31-32): p. 520-527. (Alter)

Braun B, et al., The mode of detection is not associated with quality of life in women with breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 2020. 15(5): p. 498-505. (Alter)

Brett J, et al., The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychooncology*, 2005. 14(11): p. 917-38. (Studie)

Broeders MJM, et al., The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 860. (Alter)

Burton R and C Stevenson, Assessment of breast cancer mortality trends associated with mammographic screening and adjuvant therapy from 1986 to 2013 in the State of Victoria, Australia. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(6): p. e208249. (Alter)

Chen TH, et al., Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: a systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and causal model. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(3): p. e5684. (Studie)

Daoud J, et al., A comparative study of breast cancer screening by age across 10000 tunisian women. *Rev Recent Clin Trials*, 2016. 11(3): p. 273-7. (Alter)

de Munck L, et al., Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *Int J Cancer*, 2018. 143(4): p. 842-850. (Studie)

de Glas NA, et al., Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in The Netherlands: population based study. *BMJ*, 2014. 349: p. g5410. (Outcome)

Duffy SW, et al., The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *European Journal of Cancer*, 2003. 39(12): p. 1755-1760. (Alter)

Duffy SW, et al., Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: a prospective study. *Radiology*, 2021. 299(3): p. 541-547. (Studie)

Falk RS, et al., Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer*, 2013. 133(3): p. 705-12. (Alter)

Fancellu A, et al., Benefits of organized mammographic screening programs in women aged 50 to 69 years: a surgical Perspective. *Clin Breast Cancer*, 2019. 19(5): p. e637-e642. (Alter)

Fracheboud J, et al., Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer*, 2004. 91(5): p. 861-7. (Alter)

Frisell J, Mammographic screening for breast cancer [thesis]. 1989: Stockholm: Södersjukhuset;.(Studie)

Galit W, et al., Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. *Maturitas*, 2007. 57(2): p. 109-19. (Studie)

García-Albéniz X, et al., Continuation of annual screening mammography and breast cancer mortality in women older than 70 years. *Ann Intern Med*, 2020. 172(6): p. 381-389. (Studie)

Garcia De Albeniz X, et al., Continuation of annual screening mammograms and breast-cancer mortality in women over 70. *Annals of oncology*, 2019. 30: p. v675-v676. (Publikation)

Gera R, et al., Mammography screening for breast cancer-the UK Age trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(11): p. e507. (Alter)

Harding C, et al., Long-term relationships between screening rates, breast cancer characteristics, and overdiagnosis in US counties, 1975-2009. *Int J Cancer*, 2019. 144(3): p. 476-488. (Alter)

Hofvind SR, et al., Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol*, 2008. 47(2): p. 225-31. (Alter)

Hofvind S, et al., False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*, 2012. 19 Suppl 1: p. 57-66. (Studie)

Hollingsworth A, Overestimating overdiagnosis in breast cancer screening. *Cureus*, 2017. 9(1): p. e966. (Studie)

Hovda T, et al., True and missed interval cancer in organized mammographic screening: a retrospective review study of diagnostic and prior screening mammograms. *Acad Radiol*, 2021. (Studie)

Huang X, et al., A Bayesian simulation model for breast cancer screening, incidence, treatment, and mortality. *Med Decis Making*, 2018. 38(1_suppl): p. 78s-88s. (Studie)

Ilenko A, et al., Could patients older than 75 years benefit from a systematic breast cancer screening program? *Anticancer Res*, 2017. 37(2): p. 903-907. (Studie)

Irvin VL, et al., Comparison of mortality among participants of Women's Health Initiative trials with screening-detected breast cancers vs interval breast cancers. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(6): p. e207227. (Studie)

Jacklyn G, et al., Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening mammography. *Br J Cancer*, 2016. 114(11): p. 1269-76. (Alter)

Jonsson H, et al., Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer*, 2005. 117(5): p. 842-7. (Outcome)

Katalinic A, et al., Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*, 2020. 147(3): p. 709-718. (Studie)

Larsson LG, et al., The Swedish randomised mammography screening trials: analysis of their effect on the breast cancer related excess mortality. *J Med Screen*, 1996. 3(3): p. 129-32. (Update)

Mandrik O, et al., Systematic reviews as a 'lens of evidence': determinants of benefits and harms of breast cancer screening. *Int J Cancer*, 2019. 145(4): p. 994-1006. (Studie)

Marmot MG, et al., The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*, 2013. 108(11): p. 2205-40. (Studie)

Miller AB, The costs and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med*, 1993. 9(3): p. 175-80. (Alter)

Miller AB, et al., Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(18): p. 1490-9. (Alter)

Møller MH, et al., Effect of organized mammography screening on breast cancer mortality: a population-based cohort study in Norway. *Int J Cancer*, 2019. 144(4): p. 697-706. (Studie)

Morrell S, et al., Mammography service screening and breast cancer mortality in New Zealand: a national cohort study 1999-2011. *Br J Cancer*, 2017. 116(6): p. 828-839. (Studie)

Nelson HD, et al., U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews, in risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA1/2-related cancer in women: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2019, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD). (Studie)

O'Brien KM, et al., Screening status, tumour subtype, and breast cancer survival: a national population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2018. 172(1): p. 133-142. (Studie)

Otten JD, et al., Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*, 2008. 123(8): p. 1929-34. (Studie)

Peairs KS, et al., Screening for breast cancer. *Semin Oncol*, 2017. 44(1): p. 60-72. (Studie)

Rafia R, et al., Modeling the cost-effectiveness of alternative upper age limits for breast cancer screening in England and Wales. *Value Health*, 2016. 19(4): p. 404-12. (Studie)

Ryser MD, et al., Identification of the fraction of indolent tumors and associated overdiagnosis in breast cancer screening trials. *Am J Epidemiol*, 2019. 188(1): p. 197-205. (Studie)

Salz T, et al., Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psychooncology*, 2010. 19(10): p. 1026-34. (Studie)

Sankatsing VDV, et al., The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2017. 141(4): p. 671-677. (Studie)

Schonberg MA, Decision-making regarding mammography screening for older women. *J Am Geriatr Soc*, 2016. 64(12): p. 2413-2418. (Studie)

Seigneurin A, et al., Association of mammography screening with a reduction in breast cancer mortality: a modeling study using population-based data from 2 French departments. *Am J Epidemiol*, 2021. 190(5): p. 827-835. (Studie)

Shang Y, et al., Intervention for reducing anxiety during screening mammography: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99(41): p. e22382. (Studie)

Shen Y, et al., Estimating the frequency of indolent breast cancer in screening trials. *Stat Methods Med Res*, 2019. 28(4): p. 1261-1271. (Studie)

Shieh Y, et al., Breast cancer screening in the precision medicine Era: risk-based screening in a population-based trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2017. 109(5). (Studie)

Simbrich A, et al., Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol*, 2016. 44: p. 44-51. (Studie)

Steponaviciene L, et al., Trends in breast cancer incidence and stage distribution before and during the introduction of the mammography screening program in Lithuania. *Cancer Control*, 2019. 26(1): p. 1073274818821096. (Studie)

Tabar L, et al., Effect of mammography screening on mortality by histological grade. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018. 27(2): p. 154-157. (Alter)

Tabar L, et al., The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*, 2019. 125(4): p. 515-523. (Alter)

Tabar L, et al., Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*, 1985. 1(8433): p. 829-32. (Alter)

Tabar L and A Gad, Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology*, 1981. 138(1): p. 219-22. (Outcome)

Tabar L, et al., Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, 2011. 260(3): p. 658-63. (Alter)

Tabar L, et al., Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J*, 2015. 21(1): p. 13-20. (Alter)

Tabar L, et al., Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am*, 1992. 30(1): p. 187-210. (Volltext)

Tabar L, et al., Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol*, 1999. 29(12): p. 608-16. (Alter)

Tong S, et al., Effect of mammography screening and sociodemographic factors on stage of female breast cancer at diagnosis in New South Wales. *Aust Health Rev*, 2020. 44(6): p. 944-951. (Studie)

Trocchi P, et al., Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *Eur J Epidemiol*, 2019. 34(12): p. 1143-1150. (Studie)

Ujhelyi M, et al., Does breast screening offer a survival benefit? A retrospective comparative study of oncological outcomes of screen detected and symptomatic early stage breast cancer cases. *European journal of surgical oncology*, 2016. 42(9): p. S83-.(Studie)

Ujhelyi M, et al., Does breast screening offer a survival benefit? A retrospective comparative study of oncological outcomes of screen-detected and symptomatic early stage breast cancer cases. *Eur J Surg Oncol*, 2016. 42(12): p. 1814-1820. (Studie)

van Bommel R, et al., Tumour characteristics of bilateral screen-detected cancers and bilateral interval cancers in women participating at biennial screening mammography. *Eur J Radiol*, 2018. 108: p. 215-221. (Alter)

Walter LC and MA Schonberg, Screening mammography in older women: a review. *JAMA*, 2014. 311(13): p. 1336-47. (Studie)

Zackrisson S, et al., Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*, 2006. 332(7543): p. 689-92. (Outcome)

Zahl PH, et al., Quality-of-life effects of screening mammography in Norway. *Int J Cancer*, 2020. 146(8): p. 2104-2112. (Alter)

Abkürzungsverzeichnis

BEIR	Biological Effects of Ionising Radiation
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMUV	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz
DCIS	ductal carcinoma in situ
DDREF	dose and dose rate effectiveness factor
<i>ear</i>	excess absolute rate
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
<i>err</i>	excess relative rate
e. V.	eingetragener Verein
GDG	Guidelines Development Group
HR	hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
<i>LAR</i>	lifetime attributable risk
LNT	linear no threshold
<i>LR₀</i>	lifetime baseline risk
LSS	Life Span Study der japanischen Atombombenüberlebenden (im Text 'japanische LSS')
<i>MR</i>	Mortalitätsreduktion
MSP	Mammographie-Screening-Programm
NNS	number needed to screen
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	quality-adjusted life year
<i>r₀</i>	altersspezifische Spontanrate
RCT	randomized controlled trial

RR	risk ratio
SSK	Strahlenschutzkommission
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
StrlSchGVwV- Früherkennung	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten
USPSTF	U. S. Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion	13
Abbildung 2: Bewertung des Verzerrungsrisikos für den Endpunkt (Brustkrebs-)Mortalität	17
Abbildung 3: Forest Plot Brustkrebsmortalität	18
Abbildung 4: Forest Plot Sensitivitätsanalyse zur Brustkrebsmortalität	18
Abbildung 5: Differenz der kumulativen Inzidenzkurven für Brustkrebsmortalität nach Screening-Strategie und Altersgruppe (adaptiert nach [52]).....	24
Abbildung 6: Zusätzliches Lebenszeitrisiko LAR (Krebsinzidenz) in Abhängigkeit vom Alter bei Exposition nach einmaliger Exposition mit einer mittleren Brustdosis von 3 mSv für verschiedene Risikomodelle	29
Abbildung 7: Zusätzliches Lebenszeitrisiko LAR (Krebsinzidenz) nach dem BfS-Ansatz in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn unter Annahme eines zweijährlichen Mammographie-Screenings (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde).....	30
Abbildung 8: Nutzen-Risiko-Verhältnis nach dem BfS-Ansatz unter Annahme einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von 23 % für ein zweijährliches Mammographie-Screening für unterschiedliche Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)	30
Abbildung 9: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um nach dem BfS-Ansatz ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein zweijährliches Mammographie-Screening für unterschiedliche Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde)	31
Abbildung 10: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, für ein zweijährliches Mammographie-Screening unterschiedlicher Screening-Szenarien (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde) und verschiedene Risikomodelle.....	31
Abbildung 11: Reduktion der Brustkrebsmortalität, die mindestens erreicht werden muss, um nach dem BfS-Ansatz ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von 10 zu erreichen, in Abhängigkeit vom Alter bei Screening-Beginn für ein zweijährliches Mammographie-Screening bis zum Alter von 75 Jahren (mittlere Brustdosis = 3 mSv pro Runde).....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1 Forschungsfrage im PICOS-Schema	11
Tabelle 2.2-2 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion.....	12
Tabelle 2.2-3 Studiendesign und Einschlusskriterien	16
Tabelle 2.2-4 Stadienverteilung als Anzahl (Anteil) der diagnostizierten Tumoren in der Two-County-Studie	19
Tabelle 4.2-1 Unterschiede zwischen dem BEIR VII-Ansatz und dem BfS-Ansatz	28
Anhang A.1 – Tabelle 1-1 Recherchesyntax in PubMed für systematische Übersichtsarbeiten.....	35
Anhang A.1 – Tabelle 1-2 Recherchesyntax in PubMed für RCT mit RCT-Filter nach Cochrane Handbuch....	35
Anhang A.2 – Tabelle 2-1 In die systematische Literaturübersicht eingeschlossene Publikationen	36

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (2018): *Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung) vom 12. Dezember 2018.*
2. RKI (2021): *Krebs in Deutschland für 2017/2018.*
3. Weigel, S., Heindel, W., Dietz, C., et al. (2020): *Stratification of Breast Cancer Risk in Terms of the Influence of Age and Mammographic density.* *Rofo* 192 (7): 678-685.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2016): *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 15: Breast Cancer Screening.*
5. G-BA (2020): *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen.*
6. WHO (2014): *WHO Position Paper on Mammography Screening.*
7. ECIBC (2019): *European guidelines on breast cancer screening and diagnosis.* <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies> [Zugriff: 21.02.2022].
8. Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA) (2022): *Improving cancer screening in the European Union.*
9. Siu, A.L., U.S. Preventive Services Task Force (2016): *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.* *Ann Intern Med* 164 (4): 279-296.
10. Basu, P., Ponti, A., Anttila, A., et al. (2018): *Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report.* *Int J Cancer* 142 (1): 44-56.
11. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., et al. (2009): *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* *BMJ* 339: b2535.
12. Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (2019).* <https://training.cochrane.org/handbook> [Zugriff: 11.10.2022].
13. Sterne, J.A.C., Savovic, J., Page, M.J., et al. (2019): *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.* *BMJ* 366: l4898.
14. Andersson, I., Aspegren, K., Janzon, L., et al. (1988): *Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial.* *BMJ* 297 (6654): 943-948.
15. Nystrom, L., Andersson, I., Bjurstam, N., et al. (2002): *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.* *Lancet* 359 (9310): 909-919.
16. Nystrom, L., Bjurstam, N., Jonsson, H., et al. (2017): *Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmo, Stockholm, and Goteborg.* *J Med Screen* 24 (1): 34-42.
17. Nystrom, L., Rutqvist, L.E., Wall, S., et al. (1993): *Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials.* *Lancet* 341 (8851): 973-978.
18. Fagerberg, G., Baldetorp, L., Grontoft, O., et al. (1985): *Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county.* *Acta Radiol Oncol* 24 (6): 465-473.
19. Tabar, L., Duffy, S.W., Yen, M.F., et al. (2002): *All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point.* *J Med Screen* 9 (4): 159-162.

20. Tabar, L., Fagerberg, G., Chen, H.H., et al. (1995): *Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial.* *Cancer* 75 (10): 2507-2517.
21. Tabar, L., Fagerberg, G., Duffy, S.W., et al. (1989): *The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit.* *J Epidemiol Community Health* 43 (2): 107-114.
22. Tabar, L., Vitak, B., Chen, H.H., et al. (2000): *The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up.* *Radiol Clin North Am* 38 (4): 625-651.
23. Canelo-Aybar, C., Ferreira, D.S., Ballesteros, M., et al. (2021): *Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer.* *J Med Screen*: 969141321993866.
24. Tabar, L., Vitak, B., Chen, T.H., et al. (2011): *Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades.* *Radiology* 260 (3): 658-663.
25. Zackrisson, S., Andersson, I., Janzon, L., et al. (2006): *Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study.* *BMJ* 332 (7543): 689-692.
26. Brett, J., Bankhead, C., Henderson, B., et al. (2005): *The psychological impact of mammographic screening. A systematic review.* *Psychooncology* 14 (11): 917-938.
27. Bond, M., Pavey, T., Welch, K., et al. (2013): *Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms.* *Health Technol Assess* 17 (13): 1-170, v-vi.
28. Puliti, D., Duffy, S.W., Miccinesi, G., et al. (2012): *Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review.* *J Med Screen* 19 Suppl 1: 42-56.
29. Carter, J.L., Coletti, R.J., Harris, R.P. (2015): *Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods.* *BMJ* 350: g7773.
30. Hartung, J., Knapp, G. (2001): *A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome.* *Stat Med* 20 (24): 3875-3889.
31. Fracheboud, J., Groenewoud, J.H., Boer, R., et al. (2006): *Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening.* *Int J Cancer* 118 (8): 2020-2025.
32. Patnick, J. (2004): *NHS breast screening: the progression from one to two views.* *J Med Screen* 11 (2): 55-56.
33. van Breest Smalenburg, V., Duijm, L.E., den Heeten, G.J., et al. (2012): *Two-view versus single-view mammography at subsequent screening in a region of the Dutch breast screening programme.* *Eur J Radiol* 81 (9): 2189-2194.
34. Wald, N.J., Murphy, P., Major, P., et al. (1995): *UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening.* *BMJ* 311 (7014): 1189-1193.
35. Kääh-Sanyal, V., Hand, E. (2020): *Jahresbericht Evaluation 2018 - Deutsches Mammographie-Screening-Programm.*
36. National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB) (2014): *National Evaluation of Breast Cancer Screening in the Netherlands 1990 - 2011/2012.*
37. Autier, P., Boniol, M., Koechlin, A., et al. (2017): *Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study.* *BMJ* 359: j5224.
38. Otten, J.D., Broeders, M.J., Fracheboud, J., et al. (2008): *Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006.* *Int J Cancer* 123 (8): 1929-1934.

39. Sankatsing, V.D.V., van Ravesteyn, N.T., Heijnsdijk, E.A.M., et al. (2017): *The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up*. Int J Cancer 141 (4): 671-677.
40. de Glas, N.A., de Craen, A.J., Bastiaannet, E., et al. (2014): *Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study*. BMJ 349: g5410.
41. Nederend, J., Duijm, L.E., Voogd, A.C., et al. (2012): *Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study*. Breast Cancer Res 14 (1): R10.
42. Ponti, A., Anttila, A., Ronco, G., et al. (2017): *Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening*.
43. Hübner, J., Katalinic, A., Waldmann, A., et al. (2020): *Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany*. Geburtshilfe Frauenheilkd 80 (6): 611-618.
44. Jansen, L., Holleczer, B., Kraywinkel, K., et al. (2020): *Divergent Patterns and Trends in Breast Cancer Incidence, Mortality and Survival Among Older Women in Germany and the United States*. Cancers (Basel) 12 (9).
45. Katalinic, A., Eisemann, N., Kraywinkel, K., et al. (2020): *Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program*. Int J Cancer 147 (3): 709-718.
46. Simbrich, A., Wellmann, I., Heidrich, J., et al. (2016): *Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population*. Cancer Epidemiol 44: 44-51.
47. Prange, A., Bokhof, B., Polzer, P., et al. (2019): *Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval*. Rofo 191 (2): 130-136.
48. Sihto, H., Lundin, J., Lehtimäki, T., et al. (2008): *Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening*. Clin Cancer Res 14 (13): 4103-4110.
49. Weigel, S., Hense, H.W., Heidrich, J., et al. (2016): *Digital Mammography Screening: Does Age Influence the Detection Rates of Low-, Intermediate- and High-Grade Ductal Carcinoma in Situ?* Radiology 278.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): *Abschlussbericht - Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm*. IQWiG-Berichte - Nr. 1383.
51. National Center for Health Statistics (2019): *Use of mammography among women aged 40-74*. <https://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2019.htm> [Zugriff: 11.03.2022].
52. Garcia-Albeniz, X., Hernan, M.A., Logan, R.W., et al. (2020): *Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years*. Ann Intern Med.
53. Plevritis, S.K., Munoz, D., Kurian, A.W., et al. (2018): *Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012*. JAMA 319 (2): 154-164.
54. Labrecque, J.A., Swanson, S.A. (2017): *Target trial emulation: teaching epidemiology and beyond*. Eur J Epidemiol 32 (6): 473-475.
55. Karch, A., Buschmann, L., Minnerup, H., et al. (2022): *Hauptstudie I zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm*. Vorhaben 3617542402.
56. Land, C.E. (1981): *Statistical limitations in relation to sample size*. Environ Health Perspect 42: 15-21.

57. International Commission on Radiological Protection (2008): *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Ann ICRP 37: 2-4.
58. National Research Council (2006): *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. <https://www.nap.edu/catalog/11340/health-risks-from-exposure-to-low-levels-of-ionizing-radiation> [Zugriff: 11.10.2022].
59. Strahlenschutzkommission (2014): *Dosis- und Dosisleistungs-Effektivitätsfaktor (DDREF) - Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung*. https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2014/DDREF.pdf [Zugriff: 05.06.2020].
60. Ozasa, K., Grant, E.J., Kodama, K. (2018): *Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring*. J Epidemiol 28 (4): 162-169.
61. Boice, J.D., Preston, D., Davis, F.G., et al. (1991): *Frequent Chest X-Ray Fluoroscopy and Breast Cancer Incidence among Tuberculosis Patients in Massachusetts*. Radiation Research 125 (2): 214-222.
62. Nekolla E. A., Griebel J., Brix G. (2008): *Strahlenrisiko infolge von Mammographie-Screening-Untersuchungen für Frauen unter 50 Jahren*. Z Med Phys 18 (3): 170-179.
63. Strahlenschutzkommission (2008): *Evaluierung von Nutzen und Risiken im qualitätsgesicherten Mammographie-Screening in Deutschland - Empfehlung der Strahlenschutzkommission*. https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2008/Nutzen_Mammographiescreening.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 05.06.2020].
64. Preston, D.L., Mattsson, A., Holmberg, E., et al. (2002): *Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts*. Radiat Res 158 (2): 220-235.
65. Nekolla, E.A., Brix, G., Griebel, J. (2022): *Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Radiation Risk and Benefit-Risk Assessment for Different Screening Scenarios*. Diagnostics (Basel) 12 (2).
66. Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., et al. (2007): *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998*. Radiat Res 168 (1): 1-64.
67. Canelo-Aybar, C., Posso, M., Montero, N., et al. (2021): *Benefits and harms of annual, biennial, or triennial breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)*. Br J Cancer.
68. Starker, A., Kraywinkel, K., Kuhnert, R. (2017): *Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland*. J Health Monitoring 2 (4): 74-80.
69. Kääb-Sanyal, V., Hand, E. (2021): *Jahresbericht Evaluation 2019 - Deutsches Mammographie-Screening-Programm*.
70. Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., et al. (2022): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 6.3) - Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies> [Zugriff: 24.03.2022].